(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202391195 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.16

(22) Дата подачи заявки
2021.10.20

(51) Int. Cl. ***C07K 14/55*** (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)

(54) СЛИТЫЕ БЕЛКИ ИНТЕРЛЕЙКИН-2-FC И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **63/104,376; 63/181,075**
(32) **2020.10.22; 2021.04.28**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/055877**
(87) **WO 2022/087149 2022.04.28**
(88) **2022.06.02**

(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бака Мануэль, Гилмор Сара А., Хун Магдалена С., Джаванбахт Хассан, Канвар Ману, Хан Шахзада, Мухерджи Прасенджит К., Нейджел Марк Р., Папалья Джузеппе, Тэм Данни В., Томас Маджлинда К. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены варианты гетеродимеров IL-2 (IL-2v) с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, имеющие пониженное связывание с субъединицей IL2Rα (CD25). В частности, предложены гетеродимеры Fc-IL-2v и способы их получения и применения, например, для усиления иммунного ответа, например, при профилактике и лечении вирусных инфекций и рака.

202391195 A1

202391195 A1

СЛИТЫЕ БЕЛКИ ИНТЕРЛЕЙКИН-2-FC И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно 35 U.S.C. § 119(e) предварительной заявки США № 63/104,376, поданной 22 октября 2020 г., и предварительной заявки США № 63/181,075, поданной 28 апреля 2021 г., которые настоящим полностью включены в настоящий документ путем ссылки для всех целей.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронной форме в формате ASCII и полностью включен в настоящий документ путем ссылки. Копия указанного перечня в формате ASCII, созданная 20 сентября 2021 г., называется 1348-WO-PCT_SL.txt и имеет размер 569 532 байт.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Интерлейкин-2 (IL-2, № гена в NCBI: 3558) представляет собой иммуномодулирующий цитокин, который играет важную роль в генерации, дифференцировке, выживаемости и гомеостазе иммунных клеток. IL-2 обладает терапевтическим потенциалом для лечения рака и хронических вирусных заболеваний, благодаря своему иммуностимулирующему действию на Т-клетки $CD4^+$ и $CD8^+$, а также NK-клетки. Однако на этот потенциал негативно влияет способность IL-2 приводить преимущественно к стимуляции и пролиферации регуляторных Т-клеток (Treg), которые подавляют иммунную систему. Помимо этой преимущественной активности в отношении иммуносупрессивных клеток Treg, IL-2 имеет очень короткий период полужизни у людей, что требует частого введения доз и может также индуцировать угрожающие жизни токсические эффекты. Короткий период полужизни усложняет возможность введения дозы IL-2, достаточной для того, чтобы вызвать требуемое иммуностимулирующее действие при сниженном или минимальном иммуносупрессивном действии, а также избежать токсичности, и создает значительные проблемы для лечения пациентов. См., например, Schwartz, *et al.*, «Managing toxicities of high-dose interleukin-2,» в Oncology (Williston Park) (2002) Nov;16(11 Suppl 13):11-20.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В одном аспекте предложены варианты интерлейкина-2 (IL-2v). В различных вариантах осуществления IL-2v усечен на N-конце на по меньшей мере 5 аминокислот относительно IL-2 дикого типа; и связывается с альфа-субъединицей

рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA; CD25) с пониженной аффинностью связывания по сравнению с IL-2 дикого типа (wt IL-2). В некоторых вариантах осуществления IL-2v связывается с IL-2RA с равновесной константой диссоциации (KD) по меньшей мере 60 мкМ (например, 60 мкМ или выше). В некоторых вариантах осуществления IL-2v связывается с комплексом бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) и гамма-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RG; CD132) с KD менее 150 нМ, например менее 1,5 нМ, например менее 120 пМ, например менее 100 пМ, например менее 80 пМ, например менее 75 пМ, например менее 70 пМ. В некоторых вариантах осуществления IL-2v способствует эквивалентной или большей пролиферации CD8+ Т-клеток по сравнению с IL-2 дикого типа (wt) или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44. В некоторых вариантах осуществления концентрация, при которой IL-2v вызывает 50% максимальной (EC50) активации сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 5 (STAT5) или сигнализации регуляторных Т-клеток (Treg), по меньшей мере в 1000 раз, например по меньшей мере в 1500 раз, например по меньшей мере в 1700 раз, например по меньшей мере в 2000 раз, например по меньшей мере в 2500 раз больше, чем EC50 для активации или сигнализации STAT5 у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44. В некоторых вариантах осуществления концентрация, при которой IL-2v вызывает EC50 опосредованной IL-2Rαβγ активации или сигнализации STAT5 (например, при измерении в качестве активации STAT5 в клетках CTLL2), по меньшей мере в 2500 раз, например по меньшей мере в 5000 раз, например по меньшей мере в 7500 раз, например по меньшей мере в 10 000 раз, например по меньшей мере в 15 000 раз, например по меньшей мере в 20 000 раз выше, чем EC50 для активации или сигнализации STAT5 у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44. В некоторых вариантах осуществления концентрация, при которой IL-2v вызывает 50% максимальной (EC50) пролиферации натуральных киллерных (NK) клеток, по меньшей мере в 10 раз, например по меньшей мере в 12 раз, например по меньшей мере в 15 раз, например по меньшей мере в 16 раз, например по меньшей мере в 18 раз, например по меньшей мере в 20 раз выше, например, при измерении с использованием клеток KHYG-1, чем EC50 для пролиферации у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44. В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три замены в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42, Y45, E61 и E62, причем номера положений соответствуют IL-2v SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три замены в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42, Y45 и E62, причем номера положений

соответствуют IL-2v SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три замены в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42 и E62, причем номера положений соответствуют IL-2v SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления IL-2v не содержит аминокислотных замен в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из Y45, E61, E68 и L72. В некоторых вариантах осуществления IL-2v не содержит аминокислотной замены в одном или более или всех положениях, выбранных из группы, состоящей из D20, Y45, E61, E68, V69, L72, A73, L80, R81, L85, L86, I87, I92 и Q126. В некоторых вариантах осуществления IL-2v не содержит аминокислотной замены в одном или более или всех положениях, выбранных из группы, состоящей из H16, D20, E61, N88 и V91. В некоторых вариантах осуществления Il-2v является пегилированным.

[0005] В одном аспекте предложен слитый белок. В некоторых вариантах осуществления слитые белки содержат полипептид, увеличивающий период полужизни в сыворотке, функционально связанный с вариантом интерлейкина-2 (IL-2v), причем IL-2v усечен на N-конце на по меньшей мере 5 аминокислот относительно IL-2 дикого типа; и связывается с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA; CD25) с пониженной аффинностью связывания по сравнению с IL-2 дикого типа (wt IL-2). В некоторых вариантах осуществления полипептид, увеличивающий период полужизни в сыворотке, выбран из группы, состоящей из: кристаллизуемой области фрагмента иммуноглобулина (области Fc), сывороточного альбумина, белка, связывающего альбумин или пептид, IgG, полипептида XTEN, богатого пролином/аланином/серином полипептида (PAS), эластин-подобного полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид, увеличивающий период полужизни в сыворотке, представляет собой кристаллизуемую область фрагмента иммуноглобулина (область Fc). В некоторых вариантах осуществления слитый белок связывается с IL-2RA с равновесной константой диссоциации (KD) по меньшей мере 60 мкМ (например, 60 мкМ или выше). В некоторых вариантах осуществления IL-2v связывается с комплексом бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) и гамма-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RG; CD132) с KD менее 150 нМ, например менее 1,5 нМ, например менее 120 пМ, например менее 100 пМ, например менее 80 пМ, например менее 75 пМ, например менее 70 пМ. В некоторых вариантах осуществления слитый белок способствует эквивалентной или большей пролиферации CD8+ Т-клеток по сравнению с IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44, слитым белком, содержащим Fc, функционально связанный с wt IL-2, или слитым белком любой из SEQ ID NO: 117, 118, 161 и 162. В

некоторых вариантах осуществления концентрация, при которой слитый белок IL-2v вызывает 50% максимальной (EC50) активации сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 5 (STAT5) или сигнализации регуляторных Т-клеток (Treg), по меньшей мере в 1000 раз, например по меньшей мере в 1500 раз, например по меньшей мере в 1700 раз, например по меньшей мере в 2000 раз, например по меньшей мере в 2500 раз, больше, чем EC50 для активации или сигнализации STAT5 у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44, слитого белка, содержащего Fc, функционально связанный с wt IL-2, или слитого белка любой из SEQ ID NO: 117, 118, 161 или 162. В некоторых вариантах осуществления концентрация, при которой слитый белок IL-2v вызывает EC50 опосредованной IL-2Rαβγ активации или сигнализации STAT5 (например, при измерении в качестве активации STAT5 в клетках CTLL2), по меньшей мере в 2500 раз, например по меньшей мере в 5000 раз, например по меньшей мере в 7500 раз, например по меньшей мере в 10 000 раз, например по меньшей мере в 15 000 раз, например по меньшей мере в 20 000 раз выше, чем EC50 для активации или сигнализации STAT5 у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44, слитого белка, содержащего Fc, функционально связанный с wt IL-2, или слитого белка любой из SEQ ID NO: 117, 118, 161 или 162. В некоторых вариантах осуществления концентрация, при которой слитый белок IL-2v вызывает 50% максимальной (EC50) пролиферации натуральных киллерных (NK) клеток, по меньшей мере в 10 раз, например по меньшей мере в 12 раз, например по меньшей мере в 15 раз, например по меньшей мере в 16 раз, например по меньшей мере в 18 раз, например по меньшей мере в 20 раз выше, например, при измерении с использованием клеток KHYG-1, чем EC50 для пролиферации у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44, слитого белка, содержащего Fc, функционально связанный с wt IL-2, или слитого белка любой из SEQ ID NO: 117, 118, 161 или 162. В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три замены в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42, Y45, E61 и E62, причем номера положений соответствуют IL-2v SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три замены в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42, Y45 и E62, причем номера положений соответствуют IL-2v SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три замены в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42 и E62, причем номера положений соответствуют IL-2v SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления IL-2v не содержит аминокислотных замен в одном или более положениях,

выбранных из группы, состоящей из Y45, E61, E68 и L72. В некоторых вариантах осуществления IL-2v не содержит аминокислотную последовательность APTSS (SEQ ID NO: 163). В некоторых вариантах осуществления IL-2v получен из человеческого IL-2 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1–42, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1–42. В некоторых вариантах осуществления область Fc получают из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления область Fc получают из IgG1 или IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит изотип IgG1 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: N297A, N297G, N297Q, N297G, D265A, L234A, L235A, C226S, C229S, P238S, E233P, L234V, P238A, A327Q, A327G, P329A, P329G, K322A, L234F, L235E, P331S, T394D, A330L, M252Y, S254T, T256E, M428L, N434S, T366W, T366S, L368A, F405L, Y407V, K409R, H435R, Y436F и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EC. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит изотип IgG1 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: L234A, L234V, L234F, L235A, L235E, D265A, P329G, P331S и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EC. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит изотип IgG4 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: E233P, F234V, F234A, L235A, G237A, E318A, S228P, L235E, T394D, M252Y, S254T, T256E, N297A, N297G, N297Q, T366W, T366S, L368A, F405L, Y407V, K409R, M428L, N434S, H435R, Y436F и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EC. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит изотип IgG4 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: F234V, F234A, L235A, L235E, S228P и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EC. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит следующие аминокислоты в указанных положениях (нумерация по индексу EU): тирозин в положении 252, треонин в положении 254 и глутаминовая кислота

в положении 256 (YTE); или лейцин в положении 428 и серин в положении 434 (LS). В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит следующие аминокислоты в указанных положениях (нумерация по индексу ЕС): аргинин в положении 435 и фенилаланин в положении 436. В некоторых вариантах осуществления концевой аминокислотный остаток Fc (например, K447) удаляют или устраняют. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45–72, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45–72. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45, 47, 49, 52, 54, 56, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69 и 71, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45, 47, 49, 52, 54, 56, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69 и 71. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит в последовательном порядке от N-конца к С-концу область Fc и IL-2v. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит гибкий линкер между областью Fc и IL-2v. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину от 4 до 50 аминокислот, например от 5 аминокислот до 25 аминокислот, например от 15 аминокислот до 25 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит от 1 до 10 звеньев, например от 1 до 5 звеньев, например от 3 до 5 звеньев полиглицин-серинового линкера, выбранного из GGGS (SEQ ID NO: 265), GGGGS (SEQ ID NO: 264) и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 75–116, или нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 75–116 и 119–160. В некоторых вариантах осуществления

слитый белок содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 166–171, или нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 166–171. В некоторых вариантах осуществления слитый белок не связывается специфически с каким-либо антигеном, отличным от рецептора Fc или комплекса бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) и гамма-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RG; CD132). В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит N-концевой сигнальный пептид или лидерную последовательность. В некоторых вариантах осуществления IL-2v в слитом белке не является пегилированным.

[0006] Дополнительно предложен гомодимер, содержащий два слитых белка Fc-IL-2v, описанных выше и в настоящем документе.

[0007] В другом аспекте предложен гетеродимер, содержащий: (i) первый слитый белок Fc-IL-2v, описанный выше и в настоящем документе, содержащий первый Fc-домен, и (ii) второй слитый белок Fc-IL-2v, описанный выше и в настоящем документе, содержащий второй Fc-домен. В другом аспекте предложен гетеродимер, содержащий: (i) слитый белок Fc-IL-2v (например, один), описанный выше и в настоящем документе, содержащий первый Fc-домен, и (ii) второй Fc-домен, например, являющийся пустым или не имеющий нацеливающего фрагмента или антигенсвязывающего домена. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-домен и второй Fc-домен содержат следующие аминокислотные замены (нумерация ЕС) соответственно: T366W и T366S/L368A/Y407V; T366S/L368A/Y407V и T366W; T366W/S354C и T366S/L368A/Y407V/Y349C; T366S/L368A/Y407V/Y349C и T366W/S354C; S364H/F405A и Y349T/T394F; Y349T/T394F и S364H/F405A; T350V/L351Y/F405A/Y407V и T350V/T366L/K392L/T394W; T350V/T366L/K392L/T394W и T350V/L351Y/F405A/Y407V; K360D/D399M/Y407A и E345R/Q347R/T366V/K409V; E345R/Q347R/T366V/K409V и K360D/D399M/Y407A; K409D/K392D и D399K/E356K; D399K/E356K и K409D/K392D; K360E/K409W и Q347R/D399V/F405T; Q347R/D399V/F405T и K360E/K409W; K360E/K409W/Y349C и Q347R/D399V/F405T/S354C; Q347R/D399V/F405T/S354C и K360E/K409W/Y349C; K370E/K409W и E357N/D399V/F405T; или E357N/D399V/F405T и K370E/K409W. В некоторых вариантах осуществления один или оба из первого Fc-домена и второго Fc-

домена содержат следующие аминокислоты в указанных положениях (нумерация по индексу ЕС): тирозин в положении 252, треонин в положении 254 и глутаминовая кислота в положении 256 (YTE); или лейцин в положении 428 и серин в положении 434 (LS). В некоторых вариантах осуществления один или оба из первого Fc-домена и второго Fc-домена содержат следующие аминокислоты в указанных положениях (нумерация по индексу ЕС): аргинин в положении 435 и фенилаланин в положении 436. В некоторых вариантах осуществления один или оба из первого Fc-домена и второго Fc-домена содержат изотип IgG4 человека и содержат одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: F234V, F234A, L235A, L235E, S228P и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации ЕС. В некоторых вариантах осуществления один или оба из первого Fc-домена и второго Fc-домена содержат изотип IgG1 человека и содержат одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: L234A, L234V, L234F, L235A, L235E, P331S и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления концевой аминокислотный остаток Fc (например, K447) удаляют или устраняют из одного или обоих из первого Fc-домена и второго Fc-домена. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-домен и второй Fc-домен содержат указанные соответственно ниже аминокислотные последовательности или содержат аминокислотные последовательности, которые на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичны указанным ниже аминокислотным последовательностям соответственно: SEQ ID NO: 45 и 46; SEQ ID NO: 47 и 48; SEQ ID NO: 49 и 46; SEQ ID NO: 45 и 51; SEQ ID NO: 49 и 51; SEQ ID NO: 52 и 48; SEQ ID NO: 47 и 53; SEQ ID NO: 52 и 53; SEQ ID NO: 54 и 46; SEQ ID NO: 45 и 55; SEQ ID NO: 54 и 55; SEQ ID NO: 56 и 48; SEQ ID NO: 47 и 50; SEQ ID NO: 56 и 50; SEQ ID NO: 57 и 58; SEQ ID NO: 59 и 60; SEQ ID NO: 61 и 58; SEQ ID NO: 57 и 62; SEQ ID NO: 63 и 64; SEQ ID NO: 65 и 60; SEQ ID NO: 59 и 66; SEQ ID NO: 67 и 68; SEQ ID NO: 69 и 58; SEQ ID NO: 57 и 70; SEQ ID NO: 69 и 70; SEQ ID NO: 71 и 60; SEQ ID NO: 59 и 72; или SEQ ID NO: 71 и 72. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 75--116, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%,

по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 75–116; и вторую область Fc, которая содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 46, 51 и 55, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 46, 51 и 55. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v, содержащий (i) первую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична указанной ниже первой аминокислотной последовательности; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична второй указанной ниже аминокислотной последовательности соответственно: SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 76 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 77 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 79 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 82 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 84 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 85 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 86 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 88 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 89 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 90 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 92 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 94 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 95 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 96 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 97 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 98 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 99 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 101 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 102 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 103 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 104 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 106 и SEQ ID NO: 46; SEQ

ID NO: 107 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 108 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 110 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 111 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 112 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 113 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 114 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 115 и SEQ ID NO: 46; или SEQ ID NO: 116 и SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v, содержащий (i) первую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична указанной ниже первой аминокислотной последовательности; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична второй указанной ниже аминокислотной последовательности соответственно: SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 107 и SEQ ID NO: 46; или SEQ ID NO: 114 и SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v, содержащий (i) первую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, или содержащий аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична SEQ ID NO: 114; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит человеческий слитый белок IgG1 Fc-IL-2v, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 119–160, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей

мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 119–160; и вторую область Fc, которая содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 58, 62 и 70, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 58, 62 и 70. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит человеческий слитый белок IgG1 Fc-IL-2v, содержащий (i) первую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична указанной ниже первой аминокислотной последовательности; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична второй указанной ниже аминокислотной последовательности соответственно: SEQ ID NO: 119 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 120 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 122 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 123 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 125 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 127 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 130 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 131 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 132 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 133 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 134 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 135 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 136 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 138 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 139 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 142 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 143 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 144 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 145 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 146 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 147 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 148 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 150 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 151

и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 152 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 153 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 155 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 156 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 157 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 158 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 159 и SEQ ID NO: 58; или SEQ ID NO: 160 и SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит человеческий слитый белок IgG1 Fc-IL-2v, содержащий (i) первую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична указанной ниже первой аминокислотной последовательности; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична второй указанной ниже аминокислотной последовательности соответственно: SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 151 и SEQ ID NO: 58; или SEQ ID NO: 158 и SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления гетеродимера полипептид, содержащий первый Fc-домен, содержит первый N-концевой сигнальный пептид или лидерную последовательность, а полипептид, содержащий второй Fc-домен, содержит второй N-концевой сигнальный пептид или лидерную последовательность. В некоторых вариантах осуществления первый N-концевой сигнальный пептид или лидерная последовательность и второй N-концевой сигнальный пептид или лидерная последовательность являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления первый N-концевой сигнальный пептид или лидерная последовательность и второй N-концевой сигнальный пептид или лидерная последовательность являются разными. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер не связывается специфически с каким-либо антигеном, отличным от рецептора Fc или комплекса бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) и гамма-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RG; CD132). В некоторых вариантах осуществления второй Fc-домен не слит с антигенсвязывающим доменом. В некоторых вариантах осуществления ни первый Fc-домен, ни второй Fc-домен не слиты с антигенсвязывающим доменом. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер имеет период полужизни в сыворотке крови человека по меньшей мере 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 часа, например по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,12, 13, 14 дней или более.

В некоторых вариантах осуществления второй Fc-домен слит с антигенсвязывающим доменом. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен связывается с CD8. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен связывается с белком иммунной контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления белок иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из: CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160 (NK1, NK28, BY55), MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность А, родственная полипептиду МНС класса I (MICA); последовательность В, родственная полипептиду МНС класса I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок 4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); UL16-связывающий белок 1

(ULBP1); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); CD160; лектиноподобный рецептор киллерных клеток B1 (KLRB1, CD161); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектиноподобный рецептор киллерных клеток K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C3 (KLRC3, NKG2E); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C4 (KLRC4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9). В некоторых вариантах осуществления белок иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из: CD274 (CD274, PDL1, PD-L1) и белка 1 запрограммированной гибели клеток (PDCD1, PD1, PD-1). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен связывается с мишенью, выбранной из группы, состоящей из: асиалогликопротеинового рецептора 1 (ASGR1), асиалогликопротеинового рецептора 2 (ASGR2), переносчика семейства АТФ-связывающих кассет (ABC) (например, член 1 подсемейства B АТФ-связывающих кассет (ABCB1; P-GP), член 4 подсемейства B АТФ-связывающих кассет (ABCB4; MDR3), член 1 подсемейства C АТФ-связывающих кассет (ABCC1; MRP1), член 2 подсемейства C АТФ-связывающих кассет (ABCC2; MRP2), член 3 подсемейства C АТФ-связывающих кассет (ABCC3; MRP3), член 4 подсемейства C АТФ-связывающих кассет (ABCC4; MRP4), член 2 подсемейства G АТФ-связывающих кассет (группа крови Junior; ABCG2; BCRP) и член 11 подсемейства B АТФ-связывающих кассет (ABCB11; также известный как белок-переносчик солей желчных кислот (BSEP)); переносчика семейства переносчиков растворенных веществ (SLC) (например, член 1 семейства 10 переносчиков растворенных веществ (SLC10A1; также известный как полипептид-котранспортер

натрия таурохолата (NTCP)); член 1 семейства 16 переносчиков растворенных веществ (SLC16A1; MCT1), член 1 семейства 22 переносчиков растворенных веществ (SLC22A1; OCT1), член 3 семейства 22 переносчиков растворенных веществ (SLC22A3; OCT3), член 7 семейства 22 переносчиков растворенных веществ (SLC22A7; OAT2), член 5 семейства 27 переносчиков растворенных веществ (SLC27A5; FATP5), член 1B1 семейства переносчиков растворенных веществ-органических анионов (SLCO1B1; OATP1B1), член 1B3 семейства переносчиков растворенных веществ-органических анионов (SLCO1B3; OATP1B3) и член 2B1 семейства переносчиков растворенных веществ-органических анионов (SLCO2B1; OATP2B1)), рецептор 2 трансферрина (TFR2, TFRC2) и эпитоп вируса гепатита B (ВГВ) (например, ВГВ core18–27; env181–193; env335–343; pol575–583), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC) (pMHC). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен связывается с мишенью, выбранной из группы, состоящей из белка gp120 вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), gp41 ВИЧ, CD4 человека и рецептора интерлейкина 7 человека (IL7R; CD127). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен связывается с мишенью, выбранной из группы, состоящей из гликопротеина B (gB), гликопротеина C (gC), гликопротеина D (gD) и гликопротеина E (gE) вируса простого герпеса (HSV). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен связывается с мишенью или опухолеассоциированным антигеном (TAA), выбранным из группы, состоящей из следующего: CD19; член A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами (MS4A1; CD20); CD22 (SIGLEC2); CD27 (TNFRSF7); TNFRSF8 (CD30); CD33 (SIGLEC3); CD37; CD38; CD40 (TNFRSF5), CD44; CD47; CD48 (SLAMF2); CD52; CD70 (TNFSF7; CD27L); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E; CD73), эктонуклеозид-трифосфат-дифосфогидролаза 1 (CD39), CD74; CD79B; CD80; CD86; альфа-субъединица рецептора интерлейкина-3 (IL3RA), проминин 1 (PROM1; CD133); TNFRSF9 (CD137); синдекан 1 (SDC1; CD138); молекула CD200 (CD200); альфа-фетопротеин (AFP), BAG-кошаперон 6 (BAG6); протоонкоген MET, рецепторной тирозинкиназы (MET); протоонкоген KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT); член A семейства лектиновых доменов C-типа 12 (CLEC12A); CD371); член 9A семейства лектиновых доменов C-типа (CLEC9A; CD370); кадгерин 3 (CDH3); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1); фактор

свертывания крови III, тканевый фактор (F3); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10; CLL1); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин A1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; ERBB; HER1); вариант III EGFR (EGFRvIII); EPH-рецептор

A2 (EPHA2); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER-2/neu); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1); фолатный рецептор 1 (FOLR1; ганглиозид GD2); гликопротеин NMB (GPNMB; остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C); E6 вируса папилломы человека (HPV); E7 HPV; презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса I неоантигены, презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса II неоантигены, главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G); последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I (MICA); последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I (MICB); бета-субъединица 7 интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B1 (LILRB1; ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2 (LILRB2; ILT4); белок 3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3; глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член C3 семейства MAGE (MAGEC3); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, включая MUC1/A, C, D, X, Y, Z и REP); муцин 16 (MUC16); CA125); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1; B7-H6); некдин, член семейства MAGE (NDN; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); белок промиелоцитарного лейкоза (PML); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR); член 6 семейства SLAM (SLAMF6); член 7 семейства SLAM (SLAMF7). связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10 (SIGLEC10); член 2 семейства 34 переносчиков

растворенных веществ (фосфат натрия) сигнальных регуляторных белков-альфа (SIRPA) (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6; член 1 семейства Stap (STEAP1); белок 2 подавления туморогенности (ST2); член 4 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF4; OX40); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNFRSF10A (DR4, TRAILR1); TNFRSF10B (DR5, TRAILR2); TNFRSF13B (BAFF); TNFRSF17 (BCMA); TNFRSF18 (GITR); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1) и его изоформы; инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1; инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2; трофобластический гликопротеин (TPBG; трофинин (TRO); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюиса Y. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (TAA), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC). В некоторых вариантах осуществления TAA представляет собой раково-тестикулярный антиген. В некоторых вариантах осуществления раково-тестикулярный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: акрозин-связывающий белок (ACRBP), альфа-фетопротеин (AFP), заякоривающий А-киназу белок 4 (AKAP4), содержащий домен AAA семейства АТФаз белок 2 (ATAD2), каркасный белок кинетохора 1 (KNL1; также известный как CASC5), центросомный белок 55 (CEP55), раково-тестикулярный антиген 1A (CTAG1A; также известный как ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 1B (CTAG1B; также известный как CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 2 (CTAG2; также известный как CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B), подобный CCCTC-связывающему фактору белок (CTCFL), катенин-альфа 2 (CTNNA2), раково-тестикулярный антиген 83 (CT83), циклин A1 (CCNA1), DEAD-бокс-геликаза 43 (DDX43), ассоциированный с развитием плюрипотентности белок 2 (DPPA2), экспрессируемый в яичках плода и взрослого белок 1 (FATE1), антиген саркомы FMR1 (FMR1NB), белок 1, содержащий домен HORMA, (HORMAD1), белок 3, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2, (IGF2BP3), белок лейциновой застежки 4 (LUZP4), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K), белок Maelstrom (MAEL), член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2), член 20B семейства кинезинов

(KIF20B; также известный как MPHOSPH1), компонент NUF2 кинетохорного комплекса NDC80 (NUF2), фактор экспорта ядерной РНК 2 (NXF2), содержащий домен PAS репрессор 1 (PASD1), PDZ-связывающая киназа (PBK), piwi-подобный белок РНК-опосредованного сайленсинга генов 2 (PIWIL-2), предпочтительно экспрессируемый при меланоме антиген (PRAME), ассоциированный со спермой антиген 9 (SPAG9), член A1 семейства белков спермы, ассоциированных с ядром в X-хромосоме, (SPANXA1), член A2 семейства SPANX (SPANXA2), член C семейства SPANX (SPANXC), член D семейства SPANX (SPANXD), член 1 семейства SSX (SSX1), член 2 семейства SSX (SSX2), белок 3 синаптонемного комплекса (SYCP3), экспрессируемый семенниками белок 14, фактор формирования межклеточного мостика (TEX14), член 3 семейства факторов транскрипции Dp (TFDP3), сериновая протеаза 50 (PRSS50, также известный как TSP50), протеинкиназа TTK (TTK) и белок с «цинковыми пальцами» 165 (ZNF165).

[0008] В дополнительном аспекте предложен конъюгат, содержащий: IL-2v, описанный выше и в настоящем документе, слитый белок Fc-IL-2v, описанный выше и в настоящем документе, гомодимер, описанный выше и в настоящем документе, или гетеродимер, описанный выше и в настоящем документе; присоединенный к терапевтическому агенту. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент ковалентно связан, например, с IL-2v, слитым белком Fc-IL-2v, гомодимером или гетеродимером. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой небольшое органическое соединение. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент выбран из GS-4224 и GS-4416. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой агонист или активатор рецептора распознавания паттернов (PRR), например Toll-подобного рецептора (TLR), RIG-I-подобного рецептора (RLR), NOD-подобных рецепторов (NLR), AIM2-подобных рецепторов (ALR), лектиновых рецепторов C-типа (CLR), рецептора ДНК или рецептора РНК. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой агонист или активатор Toll-подобного рецептора (TLR), DExD/H-box геликазы 58 (DDX58; (также известная как RIG-I) или рецептора стимулятора генов интерферона (STING). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор TLR выбран из группы, состоящей из агониста TLR2, агониста TLR3, агониста TLR4, агониста TLR5, агониста TLR7, агониста TLR8 и агониста TLR9. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 выбран из группы, состоящей из весатолимода (GS-9620), DS-0509, LHC-165, TMX-101 (имиквимода), RO7020531 и JNJ-4964, и/или при этом агонист TLR8 выбран из группы, состоящей из селгантолимода (GS-9688) и NKTR-262 (двойной агонист TLR7/TLR8).

[0009] В дополнительном аспекте предложен полинуклеотид, кодирующий IL-2v, описанный выше и в настоящем документе, слитый белок Fc-IL-2v, описанный выше и в настоящем документе, или гомодимер, описанный выше и в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 175–212, или нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 175–212. Дополнительно предложен полинуклеотид или множество полинуклеотидов, кодирующих слитый белок Fc-IL-2v и вторую область Fc гетеродимера, описанного выше и в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид или полинуклеотиды, кодирующие слитый белок Fc-IL-2v, содержат нуклеиновую кислоту, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 175–212, или нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 175–212. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид или полинуклеотиды, кодирующие вторую область Fc, содержат нуклеиновую кислоту, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 214–215, или нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 214–215. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид или полинуклеотиды выбраны из группы, состоящей из ДНК, кДНК, РНК или мРНК. Дополнительно предложена экспрессионная кассета или множество экспрессионных кассет, содержащих одну или более регуляторных последовательностей, функционально связанных с полинуклеотидом или полинуклеотидами, описанными выше и в настоящем документе.

[0010] В дополнительном аспекте предложен вектор, содержащий полинуклеотид или полинуклеотиды, или экспрессионную кассету, описанные выше и в настоящем

документе. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой плазмидный вектор или вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор содержит онколитический вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор содержит ДНК-вирус или РНК-вирус. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор получают из семейства вирусов, выбранного из группы, состоящей из следующего: *Adenoviridae* (например, аденовирус), *Arenaviridae* (например, вирус лимфоцитарного хориоменингита, *Cali mammarenavirus* (также известный как вирус Пичинде), *Poxviridae* (например, вирус осповакцины), *Herpesviridae* (например, герпесвирус, например HSV-1), *Parvoviridae* (например, парвовирус H1), *Reoviridae* (например, реовирус), *Retroviridae* (например, лентивирус), *Picornaviridae* (например, вирус Коксаки, вирус долины Сенека, полиовирус), *Paramyxoviridae* (например, вирус кори, вирус болезни Ньюкасла (NDV)), *Rhabdoviridae* (например, вирус везикулярного стоматита (VSV)), *Togaviridae* (например, альфавирус, вирус Синдбис) и *Enteroviridae* (например, эховирус). Дополнительно предложен липоплекс, например липидная наночастица (LNP), содержащая полинуклеотид или полинуклеотиды, экспрессионную кассету или вектор, описанные выше и в настоящем документе.

[0011] В дополнительном аспекте предложена клетка или популяция клеток, содержащая полинуклеотид или полинуклеотиды, экспрессионную кассету или вектор, описанные выше и в настоящем документе, причем клетка или популяция клеток экспрессирует IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер или гетеродимер, описанные выше и в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления клетка или популяция клеток представляют собой эукариотическую клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка или популяция клеток содержит клетку млекопитающего, клетку насекомого, растительную клетку или дрожжевую клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка млекопитающего представляет собой клетку яичника китайского хомячка (CHO). В некоторых вариантах осуществления клетка млекопитающего представляет собой клетку человека. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой эмбриональную клетку почки человека.

[0012] В дополнительном аспекте предложены способы получения гетеродимера слитого белка Fc-IL-2. В некоторых вариантах осуществления способы включают: (a) культивирование клетки или популяции клеток, как описано выше и в настоящем документе, трансформированных по меньшей мере полинуклеотидом или полинуклеотидами, кодирующими слитый белок Fc-IL-2v, описанный в настоящем документе, или экспрессионной кассетой или множеством экспрессионных кассет,

описанных в настоящем документе, в клеточной культуре в условиях, достаточных для экспрессии гетеродимерных молекул слитого белка Fc-IL-2; и (b) выделение или очистку гетеродимерных молекул слитого белка Fc-IL-2 из клеточной культуры. В некоторых вариантах осуществления слитый полипептид Fc-IL-2 и полипептид Fc экспрессируются и собираются в одной и той же клетке. В некоторых вариантах осуществления этап выделения или очистки включает хроматографию на основе белка А. В некоторых вариантах осуществления этап выделения или очистки дополнительно включает нейтрализацию pH в потоке или немедленную нейтрализацию элюата хроматографии с белком А. В некоторых вариантах осуществления этап выделения или очистки дополнительно включает анионообменную хроматографию. В некоторых вариантах осуществления выделяют или очищают по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более гетеродимерных молекул слитого белка Fc-IL-2 (например, в монодисперсной форме). В некоторых вариантах осуществления выделяют или очищают по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более гетеродимерных молекул слитого белка Fc-IL-2 (например, в монодисперсной форме). В некоторых вариантах осуществления выделяют или очищают по меньшей мере 98%, 99% или более гетеродимерных молекул слитого белка Fc-IL-2 (например, в монодисперсной форме). В некоторых вариантах осуществления клетку или популяцию клеток культивируют в объеме культуры по меньшей мере 2 л, например по меньшей мере 5 л, 10 л, 50 л, 100 л, 150 л, 200 л, 250 л или более. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают приготовление гетеродимерных молекул слитого белка Fc-IL-2 в стерильной фармацевтической композиции, приемлемой для введения человеческому индивиду.

[0013] В дополнительном аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид или полинуклеотиды, экспрессионную кассету, вектор или липоплекс (например, LNP), как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления композиция включает водный состав. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит IL-2v слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер и/или конъюгат в концентрации в диапазоне от 0,05 мг/мл до 50 мг/мл, например от 0.05 мг/мл до 20 мг/мл, например от 0,1 мг/мл до 40 мг/мл, например от 1,0 мг/мл до 30 мг/мл, например от 0,05 мг/мл до 0,06 мг/мл, 0,07 мг/мл, 0,08 мг/мл, 0,09 мг/мл, 0,1 мг/мл, 0,2 мг/мл, 0,3 мг/мл, 0,4 мг/мл, 0,5 мг/мл, 0,6 мг/мл, 0,7 мг/мл, 0,8 мг/мл, 0,9 мг/мл, 1,0 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2,0 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3,0 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4,0 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5,0 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл,

9 мг/мл, 10 мг/мл, 11 мг/мл, 12 мг/мл, 13 мг/мл, 14 мг/мл, 15 мг/мл, 16 мг/мл, 17 мг/мл, 18 мг/мл, 19 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл или 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления композицию лиофилизируют. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления композицию лиофилизируют. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит второй терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления композицию лиофилизируют. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит второй и третий терапевтические агенты.

[0014] В дополнительном аспекте предложены способы вызывания иммунного ответа на вирус гепатита В человека (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом. Дополнительно предложены способы лечения или профилактики вируса гепатита В человека (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способы против ВГВ включают введение субъекту терапевтически эффективного количества IL-2v, слитого белка Fc-IL-2v, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида или полинуклеотидов, экспрессионной кассеты, вектора, липоплекса (например, LNP) или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления субъект инфицирован ВГВ, предположительно инфицирован ВГВ или подвержен риску инфицирования ВГВ. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет симптомов. В некоторых вариантах осуществления субъект хронически инфицирован ВГВ. В некоторых вариантах осуществления субъект проявляет или испытывает один или более симптомов, выбранных из печеночной недостаточности, рака печени, фиброза печени и цирроза печени. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается острая инфекция ВГВ. В некоторых вариантах осуществления субъект проявляет или испытывает один или более симптомов, выбранных из желтухи, видимых сеток вздутых кровеносных сосудов в коже, темноокрашенной (например, оранжевой или коричневой) мочи, обесцвеченного кала, повышенной температуры, непроходящей усталости, дискомфорта, боли в области живота, абдоминальной жидкости, потери аппетита, тошноты и рвоты. В некоторых вариантах осуществления субъект одновременно инфицирован вирусом гепатита D (HDV). В некоторых вариантах осуществления субъект не получает противовирусной терапии, или противовирусную терапию прекращают до введения IL-2v, слитого белка Fc-IL-2v, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида или полинуклеотидов, экспрессионной кассеты, вектора, или липоплекса (например, LNP), или

фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления противовирусную терапию прекращают после одного или более введений IL-2v, слитого белка Fc-IL-2v, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липоплекса (например, LNP) и/или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают совместное введение субъекту одного или более противовирусных агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более противовирусных агентов выбраны из группы, состоящей из ламивудина (LAM), адефовира дипивоксила (ADV), энтекавира (ETV), телбивудина (LdT), тенофовира дизопроксила фумарата (TDF), тенофовира алафенамида (TAF или VEMLIDY®), ледипасвира + софосбувира (HARVONI®) и пегилированного интерферона (например, PEG-IFN-α2a и/или PEG-IFN-α2b). В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают совместное введение субъекту одного или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов антигена ВГВ (например, ингибиторов корового антигена ВГВ (HBcAg), ингибиторов поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), ингибиторов HBx, ингибиторов антигена ВГВ E), антиген-антител к ВГВ, ингибирующих нуклеиновых кислот, нацеленных на ВГВ (например, антисмыслового олигонуклеотида, короткой интерферирующей РНК (киРНК), ДНК-направленной интерференции РНК (ddRNAi)), редакторов генов, нацеленных на ВГВ (например, CRISPR-Cas (например, Cas9, Cas12, Cascade, Cas13), нуклеаз с «цинковыми пальцами», хоминг-эндонуклеаз, хоминг-мегануклеаз (например, ARCUS), синтетических нуклеаз, TALEN), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), ингибиторов секреции или сборки HBsAg, ингибиторов проникновения ВГВ и CAR-T-клеток и биспецифических Т-клеток (перенаправленных Т-клеток) для специфического уничтожения инфицированных ВГВ клеток.

[0015] В дополнительном аспекте предложены способы активации латентного вирусного резервуара у субъекта, инфицированного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Также предложены способы лечения или профилактики вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способы против ВИЧ включают введение субъекту терапевтически эффективного количества IL-2v, слитого белка Fc-IL-2v, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида или полинуклеотидов, экспрессионной кассеты, вектора, липоплекса (например, LNP) или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение субъекту дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение субъекту одного или более

нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связывается с эпитопом или областью gp120, выбранной из группы, состоящей из: (i) третьей вариабельной петли (V3) и/или высокоманнозного фрагмента, содержащего N332 олигоманнозный гликан; (ii) второй вариабельной петли (V2) и/или вершины оболочечного тримера; (iii) сайта связывания с CD4 (CD4bs); (iv) интерфейса gp120/gp41; или (v) «молчащей поверхности» gp120. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 в третьей вариабельной петле (V3) и/или высокоманнозном фрагменте, содержащем N332 олигоманнозный гликан, и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из GS-9722, PGT-121, PGT-121.414, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, 10--1074, 10-1074-J, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, DH270.1, DH270.6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN-33A, BF520.1 и VRC29.03, или содержат их. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 во второй вариабельной петле (V2) и/или вершине оболочечного тримера и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из PG9, PG16, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGT-145, CH01, CH59, PGDM1400, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E и VRC38.01, или содержат их. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 в сайте связывания с CD4 (CD4bs) и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из 3BNC117, GS-9723, 3BNC60, b12, F105, VRC01, VRC07, VRC07-523, VRC03, VRC06, VRC06b01 VRC08, VRC0801, NIH45-46, VRC-PG04, PGV04; CH103, 44-VRC13.01, 1NC9, 12A12, N6, N49-P7, NC-Cow1, IOMA, CH235 и CH235.12, N49P6, N49P7, N49P11, N49P9 и N60P25, или содержат их. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 в интерфейсе gp120/gp41 и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из PGT-151, CAP248-2B, 35O22, 8ANC195, ACS202, VRC34 и VRC34.01, или содержат их. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью «молчащей поверхности» gp120 и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из VRC-PG05 и SF12, или

содержат их. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp41 в проксимальной к мембране области (MPER). В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp41 в проксимальной к мембране области (MPER) и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2 и LN01, или содержат их. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью слитого пептида gp41 и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из VRC34 и ACS202, или содержат их. В некоторых вариантах осуществления субъект не получает антиретровирусной терапии (ART), или ART прекращают до введения IL-2v, слитого белка Fc-IL-2v, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида или полинуклеотидов, экспрессионной кассеты, вектора, липоплекса (например, LNP) или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления ART прекращают после одного или более введений IL-2v, слитого белка Fc-IL-2v, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида или полинуклеотидов, экспрессионной кассеты, вектора, липоплекса (например, LNP) или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение субъекту одного или более антиретровирусных терапевтических (ART) агентов. В некоторых вариантах осуществления субъект хронически инфицирован ВИЧ.

[0016] В еще одном аспекте предложены способы усиления, улучшения и/или увеличения ответа на вакцинотерапию у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способы усиления вакцины включают совместное введение субъекту (1) эффективного количества IL-2v, слитого белка Fc-IL-2v, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида или полинуклеотидов, экспрессионной кассеты, вектора, липоплекса (например, LNP) или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе; и (2) эффективного количества вакцины. В некоторых вариантах осуществления вакцина выбрана из группы, состоящей из противовирусной вакцины, антибактериальной вакцины и противораковой вакцины. В некоторых вариантах осуществления вакцина представляет собой противовирусную вакцину против вируса, выбранного из группы, состоящей из вируса гепатита A (HAV), вируса гепатита B (ВГВ), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), цитомегаловируса (CMV), вируса простого герпеса (HSV), вируса Эпштейна — Барр (EBV), ортопневмовируса человека или респираторно-синцитиального вируса человека (RSV), вируса папилломы человека

(HPV), вируса ветряной оспы, вируса кори, вируса эпидемического паротита, вакцину против полиовируса, вируса гриппа, парамиксовируса, ротавируса, вируса Зика, вируса Денге, вируса Эбола и коронавируса (например, бетакоронавируса, например вызывающего тяжелый острый респираторный синдром коронавируса, например SARS-CoV2). В некоторых вариантах осуществления вакцина включает антибактериальную вакцину против бактерии, выбранной из группы, состоящей из *Mycobacterium tuberculosis*, коклюша, столбняка, дифтерии, менингококка, пневмококка, *Haemophilus influenza*, холеры, брюшного тифа и сибирской язвы. В некоторых вариантах осуществления способы включают цикл праймирование/стимуляция, включающий введение праймирующей композиции в первый момент времени и введение одной или более усиливающих композиций в один или более последующих моментов времени. В некоторых вариантах осуществления праймирующая композиция содержит IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид или полинуклеотиды, экспрессионную кассету, вектор, липоплекс (например, LNP) или фармацевтическую композицию, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более усиливающих композиций содержат IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид или полинуклеотиды, экспрессионную кассету, вектор, липоплекс (например, LNP) или фармацевтическую композицию, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления праймирующая композиция и усиливающая композиция являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления праймирующая композиция и усиливающая композиция являются разными.

[0017] В дополнительном аспекте предложены способы предотвращения, уменьшения и/или ингибирования рецидива, роста, пролиферации, миграции и/или метастазирования раковой клетки или популяции раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления противораковые способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества IL-2v, слитого белка Fc-IL-2v, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида или полинуклеотидов, экспрессионной кассеты, вектора, липоплекса (например, LNP) или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более противоопухолевыми или химиотерапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления один или более противоопухолевых или химиотерапевтических агентов выбраны из группы, состоящей

из следующего: аналог нуклеозида (например, 5-фторурацил, гемцитабин, цитарабин, кладрибин, пентостатин, флударабин), таксан (например, паклитаксел, наб-паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел), координационный комплекс платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, недаплатин, тетранитрат триплатина, фенантриплатин, пикоплатин, сатраплатин, дициклоплатин, эптаплатин, лобаплатин, мириплатин), ингибитор дигидрофолатредуктазы (DHFR) (например, метотрексат, триметрексат, пеметрексед), ингибитор топоизомеразы (например, доксорубицин, даунорубицин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубицин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузоксан, топотекан, иринотекан, MM-398 (липосомальный иринотекан), восароксин и GPX-150, альдоксорубицин, AR-67, мавелертиниб, AST-2818, авитиниб (ACEA-0010), ирофульвен (MGI-114)), алкилирующий агент (например, азотистый иприт (например, циклофосфамид, хлорметин, урамустин или урациловый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин, темозоломид, кармустин), нитрозомочевина (например, кармустин, ломустин, стрептозоцин), алкилсульфонат (например, бусульфан)) и их смеси. В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно со схемой FOLFOX, схемой FOLFIRI, схемой FOLFOXIRI или схемой FOLFIRINOX. В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с иммунотерапией, включающей совместное введение одного или более антител, или их антигенсвязывающих фрагментов антител, или их конъюгатов антитело-лекарственное средство, нацеленных на CD3 мультиспецифических молекул, нацеленных на активирующий NK-клетки рецептор мультиспецифических молекул, или неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих доменов, или белков-миметиков антител, направленных против одной или более мишеней или опухолеассоциированных антигенов (TAA), выбранных из группы, состоящей из следующего: CD19; член A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами (MS4A1; CD20); CD22 (SIGLEC2); CD27 (TNFRSF7); TNFRSF8 (CD30); CD33 (SIGLEC3); CD37; CD38; CD40 (TNFRSF5), CD44; CD47; CD48 (SLAMF2); CD52; CD70 (TNFSF7; CD27L); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E; CD73), эктонуклеозид-трифосфат-дифосфогидролаза 1 (CD39), CD74; CD79B; CD80; CD86; альфа-субъединица рецептора интерлейкина-3 (IL3RA), проминин 1 (PROM1; CD133); TNFRSF9 (CD137); синдекан 1 (SDC1; CD138); молекула CD200 (CD200); альфа-фетопротеин (AFP), BAG-кошаперон 6 (BAG6); протоонкоген MET, рецепторной тирозинкиназы (MET); протоонкоген KIT, рецепторной

тирозинкиназы (KIT); член A семейства лектиновых доменов C-типа 12 (CLEC12A; CD371); член 9A семейства лектиновых доменов C-типа (CLEC9A; CD370); кадгерин 3 (CDH3); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1); фактор свертывания крови III, тканевый фактор (F3); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10; CLL1); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин A1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; ERBB; HER1); вариант III EGFR (EGFRvIII); EPH-рецептор A2 (EPHA2); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER-2/neu); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1); фолатный рецептор 1 (FOLR1); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB; остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C); E6 вируса папилломы человека (HPV); E7 HPV; презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса I неоантигены, презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса II неоантигены, главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G); последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I (MICA); последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I (MICB); бета-субъединица 7 интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B1 (LILRB1; ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2 (LILRB2; ILT4); белок 3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член C3 семейства MAGE (MAGEC3); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, включая MUC1/A, C, D, X, Y, Z и REP); муцин 16 (MUC16; CA125); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1; B7-H6); некдин, член семейства MAGE (NDN); молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-

подобного семейства (SLITRK6); белок промиелоцитарного лейкоза (PML); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR); член 6 семейства SLAM (SLAMF6); член 7 семейства SLAM (SLAMF7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10 (SIGLEC10); член 2 семейства 34 переносчиков растворенных веществ (фосфат натрия) сигнальных регуляторных белков-альфа (SIRPA) (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6); член 1 семейства Stap (STEAP1); белок 2 подавления туморогенности (ST2); член 4 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF4; OX40); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNFRSF10A (DR4, TRAILR1); TNFRSF10B (DR5, TRAILR2); TNFRSF13B (BAFF); TNFRSF17 (BCMA); TNFRSF18 (GITR); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1) и его изоформы; инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2); трофобластический гликопротеин (TPBG); трофинин (TRO); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюиса Y. В некоторых вариантах осуществления одно или более антител, или их антигенсвязывающих фрагментов антител, или их конъюгатов антитело-лекарственное средство, нацеленных на CD3 мультиспецифических молекул, нацеленных на активирующий NK-клетки рецептор мультиспецифических молекул, или неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих доменов, или белков-миметиков антител связываются с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (TAA), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC). В некоторых вариантах осуществления активирующий NK-клетки рецептор выбран из группы, состоящей из CD16, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80 и NKG2D. В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более видами клеточными терапии, выбранными из группы, состоящей из натуральных киллерных (NK) клеток, NK-T-клеток, T-клеток, индуцированных цитокинами киллерных (CIK) клеток, макрофагальных клеток (MAC), инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) и дендритных клеток (DC). В некоторых вариантах осуществления один или более видов клеточной терапии включают терапию T-клетками, выбранными из группы, состоящей из: T-клеток с альфа/бета TCR, T-клеток с гамма/дельта TCR, регуляторных T-клеток (Treg) и T-клеток TRuC™. В

некоторых вариантах осуществления один или более видов клеточной терапии включают терапию NK-клетками, например, включающую клетки NK-92. В некоторых вариантах осуществления один или более видов клеточной терапии включают клетки, которые являются аутологичными, сингенными или аллогенными по отношению к субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более видов клеточной терапии включают клетки, содержащие химерные антигенные рецепторы (CAR). В некоторых вариантах осуществления клетки в клеточной терапии связываются с мишенью или опухолеассоциированным антигеном (TAA), выбранным из группы, состоящей из следующего: CD19; член A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами (MS4A1; CD20); CD22 (SIGLEC2); CD27 (TNFRSF7); TNFRSF8 (CD30); CD33 (SIGLEC3); CD37; CD38; CD40 (TNFRSF5), CD44; CD47; CD48 (SLAMF2); CD52; CD70 (TNFSF7; CD27L); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E; CD73), эктонуклеозид-трифосфат-дифосфогидролаза 1 (CD39), CD74; CD79B; CD80; CD86; альфа-субъединица рецептора интерлейкина-3 (IL3RA), проминин 1 (PROM1; CD133); TNFRSF9 (CD137); синдекан 1 (SDC1; CD138); молекула CD200 (CD200); альфа-фетопротеин (AFP), BAG-кошаперон 6 (BAG6); протоонкоген MET, рецепторной тирозинкиназы (MET); протоонкоген KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT); член A семейства лектиновых доменов C-типа 12 (CLEC12A; CD371); член 9A семейства лектиновых доменов C-типа (CLEC9A; CD370); кадгерин 3 (CDH3); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1); фактор свертывания крови III, тканевый фактор (F3); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10; CLL1); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин A1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; ERBB; HER1); вариант III EGFR (EGFRvIII); EPH-рецептор A2 (EPHA2); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER-2/neu); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1); фолатный рецептор 1 (FOLR1); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB; остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C); E6 вируса папилломы человека (HPV); E7 HPV; презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса I неоантигены, презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса II неоантигены, главный

комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G); последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I (MICA); последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I (MICB); бета-субъединица 7 интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B1 (LILRB1; ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2 (LILRB2; ILT4); белок 3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член C3 семейства MAGE (MAGEC3); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, включая MUC1/A, C, D, X, Y, Z и REP); муцин 16 (MUC16; CA125); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1; B7-H6); некдин, член семейства MAGE (NDN); молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); белок промиелоцитарного лейкоза (PML); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR); член 6 семейства SLAM (SLAMF6); член 7 семейства SLAM (SLAMF7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10 (SIGLEC10); член 2 семейства 34 переносчиков растворенных веществ (фосфат натрия) сигнальных регуляторных белков-альфа (SIRPA) (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6); член 1 семейства Stap (STEAP1); белок 2 подавления туморогенности (ST2); член 4 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF4; OX40); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNFRSF10A (DR4, TRAILR1); TNFRSF10B (DR5, TRAILR2); TNFRSF13B (BAFF); TNFRSF17 (BCMA); TNFRSF18 (GITR); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1) и его изоформы; инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2); трофобластический гликопротеин (TPBG); трофинин (TRO); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюиса Y. В некоторых вариантах осуществления клетки в клеточной терапии связываются с эпитопом мишени или опухолеассоциированного

антигена (TAA), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC). В некоторых вариантах осуществления TAA представляет собой раково-тестикулярный антиген. В некоторых вариантах осуществления раково-тестикулярный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: акрозин-связывающий белок (ACRBP), альфа-фетопротеин (AFP), заякоривающий А-киназу белок 4 (AKAP4), содержащий домен AAA семейства АТФаз белок 2 (ATAD2), каркасный белок кинетохора 1 (KNL1; также известный как CASC5), центросомный белок 55 (CEP55), раково-тестикулярный антиген 1A (CTAG1A; также известный как ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 1B (CTAG1B; также известный как CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 2 (CTAG2; также известный как CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B), подобный CCCTC-связывающему фактору белок (CTCFL), катенин-альфа 2 (CTNNA2), раково-тестикулярный антиген 83 (CT83), циклин A1 (CCNA1), DEAD-бокс-геликаза 43 (DDX43), ассоциированный с развитием плюрипотентности белок 2 (DPPA2), экспрессируемый в яичках плода и взрослого белок 1 (FATE1), антиген саркомы FMR1 (FMR1NB), белок 1, содержащий домен HORMA, (HORMAD1), белок 3, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2, (IGF2BP3), белок лейциновой застежки 4 (LUZP4), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K), белок Maelstrom (MAEL), член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2), член 20B семейства кинезинов (KIF20B; также известный как MPHOSPH1), компонент NUF2 кинетохорного комплекса NDC80 (NUF2), фактор экспорта ядерной РНК 2 (NXF2), содержащий домен PAS репрессор 1 (PASD1), PDZ-связывающая киназа (PBK), piwi-подобный белок РНК-опосредованного сайленсинга генов 2 (PIWIL-2), предпочтительно экспрессируемый при меланоме антиген (PRAME), ассоциированный со спермой антиген 9 (SPAG9), член A1 семейства белков спермы, ассоциированных с ядром в X-хромосоме, (SPANXA1), член A2 семейства SPANX (SPANXA2), член C семейства SPANX (SPANXC), член D семейства SPANX (SPANXD), член 1 семейства SSX (SSX1), член 2 семейства SSX (SSX2), белок 3 синаптонемного комплекса (SYCP3), экспрессируемый семенниками белок 14, фактор формирования межклеточного мостика (TEX14), член 3 семейства факторов транскрипции Dp (TFDP3), сериновая протеаза 50 (PRSS50, также известный как TSP50), протеинкиназа TTK (TTK) и белок с «цинковыми пальцами» 165 (ZNF165). В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v,

гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с нацеленным конъюгатом E3-лигаза-лиганд. В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, содержащими ингибитор или антагонист: протеинтирозинфосфатазы нерецепторного типа 11 (PTPN11 или SHP2), регулятора апоптоза последовательности 1 лейкоза миелоидных клеток (MCL1), 5'-нуклеотидазы экто (NT5E или CD73), эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролазы 1 (ENTPD1 или CD39), трансформирующего фактора роста бета 1 (TGFB1 или TGFβ), гемоксигеназы 1 (HMOX1, HO-1 или HO1), гемоксигеназы 2 (HMOX2, HO-2 или HO2), фактора роста эндотелия сосудов A (VEGFA или VEGF), erb-b2-рецепторной тирозинкиназы 2 (ERBB2, HER2, HER2/neu или CD340), рецептора эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB, ERBB1 или HER1), рецептор атирозинкиназы ALK (ALK, CD246), поли(АДФ-рибоза)-полимеразы 1 (PARP1), поли(АДФ-рибоза)-полимеразы 2 (PARP2), TCDD-индуцибельной поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (TIPARP, PARP7), циклинзависимой киназы 4 (CDK4), циклинзависимой киназы 6 (CDK6), члена 14 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF14, HVEM, CD270), C-C хемокинового рецептора 2 (CCR2, CD192), C-C хемокинового рецептора 5 (CCR5, CD195), C-C хемокинового рецептора 8 (CCR8, CDw198), C-X-C-хемокинового рецептора 2 (CXCR2, CD182), C-X-C-хемокинового рецептора 3 (CXCR3, CD182, CD183), C-X-C-хемокинового рецептора 4 (CXCR4, CD184), аргиназы (ARG1, ARG2), карбоангидразы (CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14), простагландин-эндопероксидсинтазы 1(PTGS1, COX-1), простагландин-эндопероксидсинтазы 2 (PTGS2, COX-2), секретируемой фосфолипазы A2, простагландин E-синтазы (PTGES, PGES), арахидонат-5-липоксигеназы (ALOX5, 5-LOX), растворимой эпоксидгидролазы 2 (EPHX2), индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1), индоламин-2,3-диоксигеназы 2 (IDO2), альфа-субъединицы индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1A), ангиопоэтина 1 (ANGPT1), эндотелиальная тирозинкиназы ТЕК (TIE-2, TEK), Янус-киназы 1(JAK1), катенин-бета 1 (CTNNB1), гистондеацетилазы 9 (HDAC9), 5'-3' экзорибонуклеазы 1 (XRN1) и/или RecQ-подобной геликазы WRN (WRN). В некоторых вариантах осуществления ингибитор содержит антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, или его конъюгат антитело-лекарственное средство, нацеленную на CD3 мультиспецифическую молекулу, нацеленную на активирующий NK-клетки рецептор мультиспецифическую молекулу, неиммуноглобулиновую антигенсвязывающую молекулу или белок-миметик антитела. В

некоторых вариантах осуществления ингибитор содержит ингибирующую нуклеиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления ингибитор включает небольшую органическую молекулу. В некоторых вариантах осуществления ингибитор 5'-нуклеотидазы экто (NT5E или CD73) выбран из группы, состоящей из MEDI9447 (олеклумаба), CPI-006, BMS-986179, IPH5301, TJ4309 (TJD5), NZV-930, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708 и PBF-1662. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CCR2 и/или CCR5 выбран из группы, состоящей из BMS-813160, PF-04136309 и CCX-872. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MCL1 выбран из группы, состоящей из GS-9716, тапотоклакса (AMG-176), AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A 1210477, UMI-77, JKY-5-037, PRT-1419 и APG-3526. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PTPN11 или SHP2 выбран из группы, состоящей из TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068 и RMC-4630. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Янус-киназы 1 (JAK1) выбран из группы, состоящей из филготиниба, тофацитиниба, барицитиниба и ABT-494. В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с онколитическим вирусным вектором. В некоторых вариантах осуществления онколитический вирусный вектор включает ДНК-вирус или РНК-вирус. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор получают из семейства вирусов, выбранного из группы, состоящей из следующего: *Adenoviridae* (например, аденовирус), *Arenaviridae* (например, вирус лимфоцитарного хориоменингита, *Cali mammarenavirus* (также известный как вирус Пичинде), *Poxviridae* (например, вирус осповакцины), *Herpesviridae* (например, герпесвирус, например, HSV-1), *Parvoviridae* (например, парвовирус H1), *Reoviridae* (например, реовирус), *Picornaviridae* (например, вирус Коксаки, вирус долины Сенека, полиовирус), *Paramyxoviridae* (например, вирус кори, вирус болезни Ньюкасла (NDV)), *Rhabdoviridae* (например, вирус везикулярного стоматита (VSV)), *Togaviridae* (например, альфавирус, вирус Синдбис), *Enteroviridae* (например, эховирус). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления субъект находится в стадии ремиссии злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет гемобластоз, например лейкоз (например, острый миелогенный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), B-клеточный ALL, миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное заболевание (MPD), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), недифференцированный лейкоз), лимфому (например, мелкоклеточная лимфоцитарная

лимфома (SLL), мантийноклеточная лимфома (MCL), фолликулярная лимфома (FL), Т-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), лимфома маргинальной зоны (MZL), макроглобулинемия Вальденстрема (WM)) и/или миелому (например, множественная миелома (MM)). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой метастатическую опухоль. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рак, выбранный из группы, состоящей из эпителиальной опухоли (например, карцинома, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия), железистой опухоли (например, аденокарцинома, аденома, аденомиома), мезенхимальной опухоли или опухоли мягких тканей (например, саркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, липосаркома, фибросаркома, дерматофибросаркома, нейрофибросаркома, фиброзная гистиоцитома, ангиосаркома, ангиомиксома, лейомиома, хондрома, хондросаркома, альвеолярная саркома мягкой части, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, опухоль Шпиц, синовиальная саркома) и лимфомы. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет солидную опухоль в ткани или органе, или солидную опухоль, возникающую из ткани или органа, которые выбраны из группы, состоящей из следующего: кость (например, адамантинома, аневризматические костные кисты, ангиосаркома, хондробластома, хондрома, хондромиксоидная фиброма, хондросаркома, хордома, дедифференцированная хондросаркома, энхондрома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, фиброзная дисплазия кости, гигантоклеточная опухоль кости, гемангиомы и связанные с ними поражения, остеобластома, остеохондрома, остеосаркома, остеоид-остеома, остеома, периостальная хондрома, десмоидная опухоль, саркома Юинга); губы и полость рта (например, одонтогенная амелобластома, лейкоплакия полости рта, плоскоклеточная карцинома полости рта, первичная меланома слизистой оболочки полости рта); слюнные железы (например, плеоморфная аденома слюнной железы, аденоидно-кистозная карцинома слюнной железы, мукоэпидермоидная карцинома слюнных желез, опухоли Уортина слюнных желез); пищевод (например, пищевод Барретта, дисплазия и аденокарцинома); желудочно-кишечный тракт, включая желудок (например, аденокарцинома желудка, первичная лимфома желудка, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), метастатические отложения, карциноиды желудка, саркомы желудка, нейроэндокринная карцинома, первичная плоскоклеточная карцинома желудка, аденоакантомы желудка), кишечник и гладкие мышцы (например, внутривенный лейомиоматоз), толстая кишка

(например, колоректальная аденокарцинома), прямая кишка, задний проход; поджелудочная железа (например, серозные новообразования, включая микрокистозную или макрокистозную серозную цистаденому, солидную серозную цистаденому, серозно-кистозное новообразование, ассоциированное с болезнью фон Гиппеля — Линдау (VHL), серозная цистаденокарцинома; муцинозные кистозные новообразования (MCN), внутрипротоковые папиллярные муцинозные новообразования (IPMN), внутрипротоковые онкоцитарные папиллярные новообразования (IOPN), внутрипротоковые тубулярные новообразования, кистозные ацинарные новообразования, в том числе ацинарно-клеточная цистаденома, ацинарно-клеточная цистаденокарцинома, аденокарцинома поджелудочной железы, инвазивные аденокарциномы протоков поджелудочной железы, в том числе канальцевая аденокарцинома, аденосквамозная карцинома, коллоидная карцинома, медуллярная карцинома, гепатоидная карцинома, перстневидно-клеточная карцинома, недифференцированная карцинома, недифференцированная карцинома с остеокластоподобными гигантскими клетками, ацинарно-клеточная карцинома, нейроэндокринные новообразования, нейроэндокринная микроаденома, нейроэндокринные опухоли (NET), нейроэндокринная карцинома (NEC), в том числе мелкоклеточные или крупноклеточные NEC, инсулинома, гастринома, глюкагонома, серотонин-продуцирующая NET, соматостатинома, ВИПома, солидно-псевдопапиллярные новообразования (SPN), панкреатобластома); желчный пузырь (например, рак желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков, внутрипеченочная холангиокарцинома); нейроэндокринные железы (например, карцинома коры надпочечников, карциноидные опухоли, феохромоцитома, аденомы гипофиза); щитовидная железа (например, анапластическая (недифференцированная) карцинома, медуллярная карцинома, онкоцитарные опухоли, папиллярная карцинома, аденокарцинома); печень (например, аденома, комбинированная гепатоцеллюлярная и холангиокарцинома, фиброламеллярная карцинома, гепатобластома, гепатоцеллюлярная карцинома, мезенхимальная, смешанная стромально-эпителиальная опухоль, недифференцированная карцинома; гепатоцеллюлярная карцинома, внутрипеченочная холангиокарцинома, цистаденокарцинома желчных протоков, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, ангиосаркома, эмбриональная саркома, рабдомиосаркома, солитарная фиброзная опухоль, тератома, опухоль желточного мешка, карциносаркома, рабдосаркома); почки (например, почечно-клеточная карцинома с реаранжировкой гена ALK, хромофобная почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная саркома, метанефрическая аденома, метанефрическая аденофиброма, муцинозная канальцевая и веретеноклеточная карцинома, нефрома,

нефробластома (опухоль Вильмса), папиллярная аденома, папиллярная почечно-клеточная карцинома, почечная онкоцитома, почечно-клеточная карцинома, почечно-клеточная карцинома с дефицитом сукцинатдегидрогеназы, карцинома собирающих протоков); молочные железы (например, инвазивная карцинома протоков, в том числе, помимо прочего, ацино-клеточная карцинома, аденоидно-кистозная карцинома, апокринная карцинома, криброзная карцинома, богатая гликогеном / светлоклеточная воспалительная карцинома, богатая липидами карцинома, медуллярная карцинома, метапластическая карцинома, микропапиллярная карцинома, муцинозная карцинома, нейроэндокринная карцинома, онкоцитарная карцинома, папиллярная карцинома, карцинома сальных желез, секреторная карцинома молочной железы, тубулярная карцинома; лобулярная карцинома, в том числе, помимо прочего, плеоморфная карцинома, перстневидно-клеточная карцинома, брюшная полость (например, мезотелиома; первичный перитонеальный рак); ткани женских половых органов, в том числе яичник (например, хориокарцинома, эпителиальные опухоли, герминогенные опухоли, опухоли стромы полового тяжа яичников), фаллопиевы трубы (например, серозная аденокарцинома, муцинозная аденокарцинома, эндометриоидная аденокарцинома, светлоклеточная аденокарцинома, переходно-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, недифференцированная карцинома, опухоли Мюллера, аденосаркома, лейомиосаркома, тератома, герминогенные опухоли, хориокарцинома, трофобластические опухоли), матка (например, рак шейки матки, полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия, интраэпителиальная карцинома (EIC), карцинома эндометрия (например, эндометриоидная карцинома, серозная карцинома, светлоклеточная карцинома, муцинозная карцинома, плоскоклеточная карцинома, карцинома переходной зоны, мелкоклеточная карцинома, недифференцированная карцинома, мезенхимальная неоплазия), лейомиома (например, эндометриальный стромальный узел, лейомиосаркома, стромальная саркома эндометрия (ESS), мезенхимальные опухоли), смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли (например, аденофиброма, карцинофиброма, аденосаркома, карциносаркома (злокачественная смешанная мезодермальная саркома – MMMT)), эндометриальные стромальные опухоли, злокачественные смешанные мюллеровы опухоли эндометрия, гестационные трофобластические опухоли (частичный пузырный занос, полный пузырный занавес, инвазивный пузырный занос, опухоль плацентарной площадки)), вульва, влагалище; ткани мужских половых органов, включая предстательную железу, яички (например, опухоли половых клеток, сперматоцитарная семинома), половой член; мочевой пузырь (например, плоскоклеточная карцинома, уротелиальная карцинома, уротелиальная карцинома мочевого пузыря); головной мозг

(например, глиомы (например, астроцитомы, включая неинфильтрирующие, низкой степени злокачественности, анапластические глиобластомы; олигодендроглиомы, эпендимомы), менингиомы, ганглиоглиомы, шванномы (неврилеммомы), краниофарингиомы, хордомы, неходжкинские лимфомы (НХЛ), вялотекущие неходжкинские лимфомы (вНХЛ), рефрактерные вНХЛ, опухоли гипофиза; глаз (например, ретинома, ретинобластома, меланома глаза, меланома задней увеальной оболочки, гамартома радужки); голова и шея (например, карцинома носоглотки, опухоль эндолимфатического мешка (ELST), эпидермоидная карцинома, рак гортани, в том числе плоскоклеточная карцинома (SCC) (например, карцинома голосовой щели, надгортанная карцинома, карцинома подскладочного отдела гортани, трансгортанная карцинома), карцинома *in situ*, бородавчатая, веретеноклеточная и базалоидная SCC, недифференцированная карцинома, аденокарцинома гортани, аденоидно-кистозная карцинома, нейроэндокринная карцинома, саркома гортани), параганглиомы головы и шеи (например, каротидная, югулотимпанальная, вагусная); тимус (например, тимома); сердце (например, миксома сердца); легкое (например, мелкоклеточная карцинома (SCLC), немелкоклеточная карцинома легкого (NSCLC), в том числе плоскоклеточный рак (SCC), аденокарцинома и крупноклеточная карцинома, карциноиды (типичные или атипичные), карциносаркомы, легочные бластомы, гигантоклеточные карциномы, веретеноклеточные карциномы, плевролегочные бластомы); лимфома (например, лимфомы, включая лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому (НХЛ), вялотекущую неходжкинскую лимфому (вНХЛ), рефрактерную вНХЛ, лимфопролиферативные заболевания, ассоциированные с вирусом Эпштейна — Барр (EBV), в том числе В-клеточные лимфомы и Т-клеточные лимфомы (например, лимфома Беркитта; В-крупноклеточная лимфома, диффузная крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийно-клеточная лимфома, вялотекущая В-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома низкой степени злокачественности, фибрин-ассоциированная диффузная крупноклеточная лимфома; первичная выпотная лимфома; плазмобластная лимфома; экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома назального типа; периферическая Т-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома; фолликулярная Т-клеточная лимфома; системная Т-клеточная лимфома), лимфангиолейомиоматоз); центральная нервная система (ЦНС) (например, глиомы, в том числе астроцитарные опухоли (например, пилоцитарная астроцитома, пиломиксоидная астроцитома, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, плеоморфная ксантоастроцитома, диффузная астроцитома, фибриллярная астроцитома, гемистоцитарная астроцитома, протоплазматическая астроцитома, анапластическая

астроцитома, глиобластома(например, гигантоклеточная глиобластома, глиосаркома, мультиформная глиобластома) и церебральный глиоматоз), олигодендроглиальные опухоли (например, олигодендроглиома, анапластическая олигодендроглиома), олигоастроцитарные опухоли (например, олигоастроцитома, анапластическая олигоастроцитома), эпендимальные опухоли (например, субэпендимома, миксопапиллярная эпендимома, эпендимомы (например, клеточная, папиллярная, светлоклеточная, таницитарная), анапластическая эпендимома), глиома зрительного нерва и неглиомы (например, опухоли сосудистого сплетения, нейрональные и смешанные нейронно-глиальные опухоли, опухоли эпифиза, эмбриональные опухоли, медуллобластома, опухоли мозговых оболочек, первичные лимфомы ЦНС, герминогенные опухоли, аденомы гипофиза, опухоли черепных и параспинальных нервов, опухоли селлярной области); нейрофиброма, менингиома, опухоли оболочек периферических нервов, периферические нейробластические опухоли (включая, без ограничений, нейробластому, ганглионевробластому, ганглионеврому), эпендимому с трисомией 19); нейроэндокринные ткани (например, параганглионарная система, включая параганглиомы мозгового вещества надпочечников (феохромоцитомы) и вненадпочечниковых параганглиев ((вненадпочечниковые) параганглиомы); кожа (например, светлоклеточная гидраденома, кожные доброкачественные фиброзные гистиоцитомы, цилиндрома, гидраденома, меланома (включая меланому кожи, мукозальную меланому), пиломатрикома, опухоли Шпиц); и мягкие ткани (например, агрессивная ангиомиксома, альвеолярная рабдомиосаркома, альвеолярная саркома мягкой части, ангиофиброма, ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома, синовиальная саркома, двухфазная синовиальная саркома, светлоклеточная саркома, протуберанская дерматофибросаркома, фиброматоз десмоидного типа, мелкокруглоклеточная опухоль, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, эластофиброма, эмбриональная рабдомиосаркома, опухоли Юинга / примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET), экстраскелетная миксоидная хондросаркома, экстраскелетная остеосаркома, параспинальная саркома, воспалительная миофибробластическая опухоль, липобластома, липома, хондроидная липома, липосаркома / злокачественные липоматозные опухоли, липосаркома, миксоидная липосаркома, фибромиксоидная саркома, лимфангиолейомиома, злокачественная миоэпителиома, злокачественная меланома мягких тканей, миоэпителиальная карцинома, миоэпителиома, миксовоспалительная фибробластическая саркома, недифференцированная саркома, перицитома, рабдомиосаркома, саркома мягких тканей нерабдомиосаркома (NRSTS), лейомиосаркома мягких тканей, недифференцированная саркома, высокодифференцированная

липосаркома. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет гематологический рак, выбранный из группы, состоящей из меланомы, лейкоза, острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL); лимфомы; В-клеточной неходжкинской лимфомы; и множественной миеломы (MM); или рак с солидными опухолями, выбранный из группы, состоящей из меланомы; рака головы и шеи; рака яичников; мезотелиома; рака эндометрия; рака предстательной железы; саркома; нейробластома; рака печени; рака легкого; рака молочной железы; рака пищевода, желудка и поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет злокачественное новообразование, выбранное из группы, состоящей из рака легкого, колоректального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака шейки матки и рака головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления субъект является наивным в отношении химиотерапии или не получал ее. В некоторых вариантах осуществления субъект прошел курс лимфодеплетирующей химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта есть клетки костного мозга или клетки костного мозга не истощены.

[0018] Что касается способов противовирусной, противораковой и комбинированной усиливающей вакцину терапии, в некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов содержит один или более агонистов или активаторов одного или более Toll-подобных рецепторов (TLR). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор TLR выбран из группы, состоящей из агониста TLR2, агониста TLR3, агониста TLR4, агониста TLR5, агониста TLR7, агониста TLR8 и агониста TLR9. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 выбран из группы, состоящей из GS 9620 (весатолимода), R848 (резиквимода), DS-0509, LHC-165, TMX-101 (имиквимода), RO7020531 и JNJ-4964, и/или при этом агонист TLR8 выбран из группы, состоящей из селгантолимода (GS-9688), R848 (резиквимода) и NKTR-262 (двойного агониста TLR7/TLR8). В некоторых вариантах осуществления цитокиновая или хемокиновая терапия включает совместное введение одного или более иммуностимулирующих цитокинов или хемокинов, которые способствуют или увеличивают пролиферацию или активацию α/β Т-клеток, γ/δ Т-клеток, NK-Т-клеток, NK-клеток и/или дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления один или более иммуностимулирующих цитокинов или хемокинов выбраны из группы, состоящей из следующего: IL-10, IL-12, IL-18, зависимых от гамма-цепи цитокинов (например, IL-4, IL-

7, IL-9, IL-15 и IL-21), сходной с fms тирозинкиназы 3 (FLT3) (FLT3L; FLT3LG; № гена в NCBI: 2323), интерферона (IFN)-α, IFN-β, пегилированного интерферона (например, PEG-IFN-α2a и/или PEG-IFN-α2b), IFN-γ, CXCL9/Mig (монокин, индуцированный интерфероном-γ), CXCL10/IP10 (индуцируемый интерфероном-γ белок массой 10 кДа) и CXCL11/I-TAC (индуцируемый интерфероном α-хемоаттрактант Т-клеток), CXCL4/PF4 (фактор тромбоцитов 4), хемоаттрактантного белка моноцитов 2 (MCP-2), макрофагального белка воспаления 1 альфа (MIP-1α), макрофагального белка воспаления 1 бета (MIP-1β) и белка, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (RANTES). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов содержат один или более агонистов рецептора интерлейкина, выбранных из IL-10, IL-12, IL-18 и зависимых от гамма-цепи цитокинов (например, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов содержат один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из IL-10, IL-12, IL-18, зависимых от гамма-цепи цитокинов (например, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21), IFN-α, IFN-β, пегилированный интерферон (например, PEG-IFN-α2a и/или PEG-IFN-α2b), IFN-γ и их варианты. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов содержат один или более активаторов врожденного иммунитета. В некоторых вариантах осуществления один или более активаторов врожденного иммунитета содержат агонист рецептора, выбранный из группы, состоящей из fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3, также известной как CD135, FLK-2, FLK2, STK1), рецептора стимулятора генов интерферона (STING), DExD/H-бокс геликазы 58 (DDX58; также известной как RIG-I), относящегося к семейству NLR содержащего пириновый домен белка 3 (NLRP3) и содержащего нуклеотидсвязывающий олигомеризационный домен белка 2 (NOD2). В некоторых вариантах осуществления один или более активаторов врожденного иммунитета содержат один или оба из GS-3583 и GS-9992. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают иммунотерапию, иммуностимулирующую терапию, цитокиновую терапию, хемокиновую терапию, клеточную терапию, генную терапию и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное введение одного или более антагонистов или ингибиторов белка или рецептора ингибирующей иммунной контрольной точки и/или одного или более активаторов или агонистов стимулирующего белка или рецептора иммунной контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления один или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из следующего: CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47,

CD48 (SLAMF2), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160 (NK1, NK28, BY55), MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность А, родственная полипептиду МНС класса I (MICA); последовательность В, родственная полипептиду МНС класса I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок 4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); UL16-связывающий белок 1 (ULBP1); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); CD160; лектиноподобный рецептор киллерных клеток B1 (KLRB1, CD161);

лектиноподобный рецептор киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектиноподобный рецептор киллерных клеток K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C3 (KLRC3, NKG2E); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C4 (KLRC4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное введение одного или более блокаторов или ингибиторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек, выбраны из группы, состоящей из следующего: CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); лиганд 2 белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с B- и T-лимфоцитами белок (BTLA)); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); клеточный рецептор 2 вируса гепатита A (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор

киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); и иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное введение одного или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек, выбраны из группы, состоящей из CD27, CD70; CD40, CD40LG; индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекулы клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное введение одного или более блокаторов или ингибиторов одного или более белков или рецепторов NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек, выбраны из группы, состоящей из следующего: иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); CD160; лектиноподобный рецептор киллерных клеток B1 (KLRB1, CD161); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1, CD94), лектиноподобный рецептор киллерных клеток G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное введение одного или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек

выбраны из CD16, CD226 (DNAM-1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); и член 7 семейства SLAM (SLAMF7). В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек содержат белковый (например, антительный) ингибитор PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления один или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из следующего: CD274 (CD274, PDL1, PD-L1) и белка 1 запрограммированной гибели клеток (PDCD1, PD1, PD-1). В некоторых вариантах осуществления белковый (например, антительный) ингибитор CTLA4 выбран из группы, состоящей из ипилимумаба, тремелимумаба, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884 (залифрелимаба), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) и AK-104 (CTLA4/PD-1). В некоторых вариантах осуществления белковый (например, антительный) ингибитор белка запрограммированной гибели клеток 1 (PDCD1; № гена в NCBI: 5133; CD279, PD-1, PD1) выбран из группы, состоящей из зимберелимаба (AB122, GLS-010, WBP-3055), пембролизумаба (KEYTRUDA®, MK-3475, SCH900475), ниволумаба (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), цемиплимаба (LIBTAYO®; цемиплимаба-rwlc, REGN-2810), пидилизумаба (CT-011), AMG-404, MEDI0680 (AMP-514), спартализумаба (PDR001), тислелизумаба (BGB-A317), торипалимаба (JS-001), генолимзумаба (CBT-501, APL-501, GB 226), SHR-1201, камрелизумаба (SHR-1210), синтилимаба (TYVYT®; IBI-308), достарлимаба (TSR-042, WBP-285), ламбролизумаба (MK-3475); сасанлимаба (PF-06801591), цетрелимаба (JNJ-63723283), серплулимаба (HLX-10), ретифанлимаба (MGA-012), балстилимаба (AGEN2034), пролголимаба (BCD 100), будигалимаба (ABBV-181), вопрателимаба (JTX-4014), AK-103 (HX-008), AK-105, CS 1003, BI-754091, LZM-009, Sym-021, BAT-1306, PD1-PIK, теботелимаба (MGD013; PD-1/LAG-3), RO-7247669 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1), RO-7121661 (PD 1/TIM-3), RG7769 (PD-1/TIM-3), PF-06936308 (PD 1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD 1/CTLA4), XmAb-20717 (PD 1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1) и MEDI-5752 (CTLA4/PD-1). В некоторых вариантах осуществления белковый (например, антительный) ингибитор молекулы CD274 (№ гена в № гена: 29126; B7-H, B7H1, PD-L1) выбран из группы, состоящей из атезолизумаба (TECENTRIQ®), авелумаба (BAVENCIO®; MSB0010718C), энвафолимаба (ASC22), дурвалумаба (IMFINZI®; MEDI-4736), BMS-936559 (MDX1105), косибелимаба (CK-301), лодаполимаба (LY 3300054), гаривулимаба (BGB A333), энвафолимаба

(KN035), опуколимаба (HLX 20), манелимаба (BCD 135), CX-072, CBT-502 (TQB2450), MSB-2311, SHR-1316, сугемалимаба (CS-1001; WBP3155), A167 (KL-A167, HBM 9167), STI-A1015 (IMC-001), FAZ-053, BMS-936559 (MDX1105), INCB086550, GEN-1046 (PD-L1/4-1BB), FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), M7824 (PD-L1/TGFβ-EC-домен), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), INBRX-105 (4-1BB/PDL1) и GNS-1480 (PD-L1/EGFR), или содержит их. В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек включают низкомолекулярный ингибитор CD274 (PDL1, PD-L1), белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор CD274 или PDCD1 выбран из группы, состоящей из GS-4224, GS-4416, INCB086550 и MAX10181. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор CTLA4 содержит BPI-002. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное введение одного или более агентов, которые селективно истощают регуляторные Т-клетки (Treg). В некоторых вариантах осуществления один или более агентов, селективно истощающих регуляторные Т-клетки (Treg), содержат антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который селективно связывается с рецептором клеточной поверхности, выбранным из группы, состоящей из C-C-хемокинового рецептора 4 (CCR4), C-C-хемокинового рецептора 7 (CCR7), C-C-хемокинового рецептора 8 (CCR8), C-X-C-хемокинового рецептора 4 (CXCR4; CD184), TNFRSF4 (OX40), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152), белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD-1), сиалил-Льюис x (CD15s), CD27, эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (ENTPD1; CD39), рецептор протеинтирозинфосфатазы C-типа (PTPRC; CD45), нейрональная молекула клеточной адгезии 1 (NCAM1; CD56), селектин L (SELL; CD62L), альфа-E-субъединица интегрина (ITGAE; CD103), рецептор интерлейкина-7 (IL7R; CD127), лиганд CD40 (CD40LG; CD154), фолатный рецептор альфа (FOLR1), фолатный рецептор бета (FOLR2), белок 32, содержащий богатый лейцином повтор, (LRRC32; GARP), белок с «цинковыми пальцами» 2 семейства IKAROS (IKZF2; HELIOS), индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS; CD278), белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3; CD223), трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1), клеточный рецептор 2 вируса гепатита A (HAVCR2; CD366; TIM3), Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT), член 1B суперсемейства рецепторов TNF (CD120b; TNFR2), IL-2RA (CD25) и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное введение одного или более агентов, которые селективно истощают

супрессорные миелоидные клетки. В некоторых вариантах осуществления супрессорные миелоидные клетки выбраны из опухолеассоциированных макрофагов (TAM) и супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC). В некоторых вариантах осуществления один или более агентов, которые селективно истощают супрессорные миелоидные клетки, содержат антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который селективно связывается с рецептором клеточной поверхности, выбранным из группы, состоящей из рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), C-C-хемокинового рецептора 2 (CCR2), лиганда 2 C-C-хемокина (CCL2), инициирующего рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках 2, (TREM2), рецептора 1 комплемента C5a (C5AR1) и их смесей. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов, которые селективно истощают супрессорные миелоидные клетки, содержат агент, который ингибирует член 3 группы H подсемейства 1 ядерных рецепторов (NR1H3; LXRA) или член 2 группы H подсемейства 1 ядерных рецепторов (NR1H2; LXRB). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов содержит ингибитор или антагонист: митоген-активируемой протеинкиназы киназы киназы киназы 1 (MAP4K1) (также называемой киназой 1 гемопоэтических предшественников (HPK1)), фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы, включая каталитическую субъединицу альфа (PIK3CA), каталитическую субъединицу бета (PIK3CB), каталитическую субъединицу гамма (PIK3CG) и каталитическую субъединицу дельта (PIK3CD), диацилглицеролкиназы альфа (DGKA, DAGK, DAGK1 или DGK-альфа), T-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT), X-сцепленного ингибитора апоптоза (XIAP, BIRC4, IAP-3), содержащего бакуловирусный IAP-повтор белка 2 (BIRC2, cIAP1), содержащего бакуловирусный IAP-повтор белка 3 (BIRC3, cIAP2), содержащего бакуловирусный IAP-повтор белка 5 (BIRC5, сурвивин) или цитокин-индуцируемого SH2-содержащего белка (CISH). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов содержат активатор или агонист: Toll-подобного рецептора (TLR); рецептора стимулятора генов интерферона (STING); индуцибельный костимулятор T-клеток (ICOS, CD278); и/или член суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF). В некоторых вариантах осуществления член суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF) выбран из группы, состоящей из: TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF4 (OX40), TNFRSF5 (CD40), TNFRSF6 (FAS), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4), TNFRSF11A (CD265, RANK), TNFRSF11B, TNFRSF12A (CD266), TNFRSF13B (CD267), TNFRSF13C (CD268), TNFRSF16 (NGFR, CD271), TNFRSF17

(BCMA, CD269), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21 (CD358, DR6) и TNFRSF25 (DR3). В некоторых вариантах осуществления активатор или агонист TNFRSF4 (OX40 или CD134) содержит INCAGN1949, таволимаб (MEDI0562), погализумаб (MOXR0916/RG7888), MEDI6469, BMS 986178, PF-04518600, GSK3174998, IBI101, ATOR-1015, ABBV-368 или SL-279252; активатор или агонист TNFRSF9 (4-1BB или CD137) содержит урелумаб, BMS-663513, утомилумаб (PF-05082566), CTX-471, MP-0310, ADG-106, ATOR-1017, AGEN2373 или QL1806; и/или активатор или агонист TNFRSF18 (GITR или CD357) содержит GWN323, MEDI1873, MK-1248, MK-4166, TRX518, INCAGN1876, BMS-986156, BMS-986256, AMG-228, ASP1951 (PTZ 522), FPA-154 или OMP-336B11. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение молекулы, которая одновременно связывается с членом 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40 или CD134) и членом 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR или CD357). В некоторых вариантах осуществления способы включают совместное введение молекулы, выбранной из группы, состоящей из AGEN1884 (залифрелимаб), AGEN1181, AGEN 2034 (балстилимаб), AGEN1307, AGEN1327, AGEN1777, AGEN2373, AGEN1223 и GS-1423.

[0019] Что касается противовирусных, противораковых способов и способов усиления вакцин, в некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят системно или локально, например, путем, выбранным из внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутридермального, внутриопухолевого и мукозального (например, буккально, интраназально, интраректально, интравагинально). В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как LNP, и/или фармацевтическую композицию и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят одними и теми же или разными путями введения. В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP), и/или фармацевтическую композицию и один или более дополнительных терапевтических агентов совместно вводят по одной и той же схеме (например, совместно вводят в одни и те же временные интервалы) или по разным схемам (например, вводят совместно с разными временными интервалами). В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе в диапазоне от 0,5 мкг/кг до 1000 мкг/кг, например в диапазоне от 1 мкг/кг до 500 мкг/кг,

например в диапазоне от 10 мкг/кг до 300 мкг/кг, например в диапазоне от 30 мкг/кг до 600 мкг/кг, например по меньшей мере 0,5 мкг/кг на дозу и вплоть до 0,2 мкг/кг, 0,3 мкг/кг, 0,4 мкг/кг, 0,5 мкг/кг, 0,6 мкг/кг, 0,7 мкг/кг, 0,8 мкг/кг, 0,9 мкг/кг, 1 мкг/кг, 1,5 мкг/кг, 2 мкг/кг, 2,5 мкг/кг, 3 мкг/кг, 3,5 мкг/кг, 4 мкг/кг, 4,5 мкг/кг, 5 мкг/кг, 6 мкг/кг, 7 мкг/кг, 8 мкг/кг, 9 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 40 мкг/кг, 50 мкг/кг, 60 мкг/кг, 70 мкг/кг, 80 мкг/кг, 90 мкг/кг, 100 мкг/кг, 110 мкг/кг, 120 мкг/кг, 130 мкг/кг, 140 мкг/кг, 150 мкг/кг, 200 мкг/кг, 250 мкг/кг, 300 мкг/кг, 400 мкг/кг, 500 мкг/кг, 600 мкг/кг, 700 мкг/кг, 800 мкг/кг, 900 мкг/кг, 1000 мкг/кг на дозу. В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе в диапазоне от 0,02 мг до 100 мг, например от 0,04 мг до 80 мг, например от по меньшей мере 0,02 мг на дозу и вплоть до 0,03 мг, 0,04 мг, 0,05 мг, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 20 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг или 100 мг на дозу. В различных вариантах осуществления способы включают многократные введения IL-2v, слитого белка Fc-IL-2v, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липоплекса (например, LNP) и/или фармацевтической композиции необязательно с одним или более дополнительных терапевтических агентов через заданные интервалы времени. В различных вариантах осуществления способы включают многократные введения IL-2v, слитого белка Fc-IL-2v, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липоплекса (например, LNP) и/или фармацевтической композиции необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в течение периода времени по меньшей мере 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев или более. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение IL-2v, слитого белка Fc-IL-2v, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липоплекса (например, LNP) и/или фармацевтической композиции необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами один или более раз с заданными интервалами, составляющими по меньшей мере 1 неделю и до по меньшей мере 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев или 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят один раз в неделю (т. е. 1 р/нед), один раз в две недели (т. е. один раз

через неделю, или каждые две недели, или 1 р/2 нед), один раз каждые три недели (т. е. один раз в три недели или 1 р/3 нед), один раз в месяц (т. е. 1 р/мес) или один раз в два месяца (т. е. один раз каждые два месяца, или раз в два месяца, или 1 р/2 мес), один раз в три месяца (1 р/3 мес), один раз в четыре месяца (1 р/4 мес), один раз в пять месяцев (1 р/5 мес), один раз в шесть месяцев (1 р/6 мес) или реже. В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят два или более раз подкожно с интервалом или интервалами между введениями от одного раза в две недели (т. е. один раз через неделю, или один раз в две недели, или 1 р/2 нед) до одного раза каждые три недели (т. е. один раз в три недели или 1 р/3 нед). В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер или конъюгат имеет период полужизни в сыворотке крови человека по меньшей мере 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 часа, например по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,12, 13, 14 дней или более. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее или человека.

[0020] В другом аспекте предложен набор. В различных вариантах осуществления набор содержит одну или более единичных доз IL-2v, слитого белка Fc-IL-2v, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липоплекса (например, LNP) и/или фармацевтической композиции, описанных выше и в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления одна или более единичных доз находятся в одном контейнере или двух или более отдельных контейнерах. В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более контейнеров, выбранных из группы, состоящей из виал, ампул и предварительно заполненных шприцев. В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более контейнеров, содержащих слитый белок и/или гомодимер в водном растворе. В некоторых вариантах осуществления водный раствор содержит IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию в концентрации в диапазоне от 0,05 мг/мл до 50 мг/мл, например от 0,05 мг/мл до 20 мг/мл, например от 0,1 мг/мл до 40 мг/мл, например от 1,0 мг/мл до 30 мг/мл, например от 0,05 мг/мл до 0,06 мг/мл, 0,07 мг/мл, 0,08 мг/мл, 0,09 мг/мл, 0,1 мг/мл, 0,2 мг/мл, 0,3 мг/мл, 0,4 мг/мл, 0,5 мг/мл, 0,6 мг/мл, 0,7 мг/мл, 0,8 мг/мл, 0,9 мг/мл, 1,0 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2,0 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3,0 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4,0 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5,0 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 11 мг/мл, 12 мг/мл, 13 мг/мл, 14 мг/мл, 15 мг/мл, 16 мг/мл, 17 мг/мл, 18 мг/мл, 19 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл или 50 мг/мл. В различных вариантах

осуществления одна или более единичных доз являются одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления каждая единичная доза находится в диапазоне от 0,5 мкг/кг до 1000 мкг/кг, например в диапазоне от 1 мкг/кг до 500 мкг/кг, например в диапазоне от 10 мкг/кг до 300 мкг/кг, например в диапазоне от 30 мкг/кг до 600 мкг/кг, например по меньшей мере 0,5 мкг/кг на дозу и вплоть до 0,2 мкг/кг, 0,3 мкг/кг, 0,4 мкг/кг, 0,5 мкг/кг, 0,6 мкг/кг, 0,7 мкг/кг, 0,8 мкг/кг, 0,9 мкг/кг, 1 мкг/кг, 1,5 мкг/кг, 2 мкг/кг, 2,5 мкг/кг, 3 мкг/кг, 3,5 мкг/кг, 4 мкг/кг, 4,5 мкг/кг, 5 мкг/кг, 6 мкг/кг, 7 мкг/кг, 8 мкг/кг, 9 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 40 мкг/кг, 50 мкг/кг, 60 мкг/кг, 70 мкг/кг, 80 мкг/кг, 90 мкг/кг, 100 мкг/кг, 110 мкг/кг, 120 мкг/кг, 130 мкг/кг, 140 мкг/кг, 150 мкг/кг, 200 мкг/кг, 250 мкг/кг, 300 мкг/кг, 400 мкг/кг, 500 мкг/кг, 600 мкг/кг, 700 мкг/кг, 800 мкг/кг, 900 мкг/кг, 1000 мкг/кг на дозу. В некоторых вариантах осуществления каждая единичная доза находится в диапазоне от около 0,02 мг до 100 мг, например от 0,04 мг до 80 мг, например от по меньшей мере 0,02 мг на дозу и вплоть до 0,03 мг, 0,04 мг, 0,05 мг, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 20 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг или 100 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит одну или более единичных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления набор содержит одну или более единичных доз одного или более противовирусных агентов, например, против ВГВ, ВИЧ, HSV или коронавируса. В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более агонистов или активаторов одного или более Toll-подобных рецепторов (TLR). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор TLR выбран из группы, состоящей из агониста TLR2, агониста TLR3, агониста TLR4, агониста TLR5, агониста TLR7, агониста TLR8 и агониста TLR9. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 выбран из группы, состоящей из GS 9620 (весатолимода), R848 (резиквимода), DS-0509, LHC-165, TMX-101 (имиквимода), RO7020531 и JNJ-4964, и/или при этом агонист TLR8 выбран из группы, состоящей из селгантолимода (GS-9688), R848 (резиквимода) и NKTR-262 (двойного агониста TLR7/TLR8). В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более иммуностимулирующих цитокинов или хемокинов, которые способствуют или увеличивают пролиферацию или активацию α/β Т-клеток, γ/δ Т-клеток, NK-Т-клеток, NK-клеток и/или дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления один или более иммуностимулирующих цитокинов или хемокинов выбраны из группы, состоящей из следующего: IL-10, IL-12, IL-18, зависимых от гамма-цепи цитокинов (например, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21), сходной с fms тирозинкиназы 3 (FLT3) (FLT3L; FLT3LG; № гена в NCBI: 2323), интерферона (IFN)-α, IFN-β, пегилированного интерферона (например, PEG-

IFN-α2a и/или PEG-IFN-α2b), IFN-γ, CXCL9/Mig (монокин, индуцированный интерфероном-γ), CXCL10/IP10 (индуцируемый интерфероном-γ белок массой 10 кДа) и CXCL11/I-TAC (индуцируемый интерфероном α-хемоаттрактант Т-клеток), CXCL4/PF4 (фактор тромбоцитов 4), хемоаттрактантного белка моноцитов 2 (MCP-2), макрофагального белка воспаления 1 альфа (MIP-1α), макрофагального белка воспаления 1 бета (MIP-1β) и белка, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (RANTES). В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более агонистов рецептора интерлейкина, выбранных из IL-10, IL-12, IL-18 и зависимых от гамма-цепи цитокинов (например, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21). В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из IL-10, IL-12, IL-18, зависимых от гамма-цепи цитокинов (например, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21), IFN-α, IFN-β, пегилированный интерферон (например, PEG-IFN-α2a и/или PEG-IFN-α2b), IFN-γ и их варианты. В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более врожденных активаторов иммунитета. В некоторых вариантах осуществления набор содержит агонист рецептора, выбранный из группы, состоящей из fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3, также известной как CD135, FLK-2, FLK2, STK1), рецептора стимулятора генов интерферона (STING), DExD/H-бокс геликазы 58 (DDX58; также известной как RIG-I), относящегося к семейству NLR содержащего пириновый домен белка 3 (NLRP3) и содержащего нуклеотидсвязывающий олигомеризационный домен белка 2 (NOD2). В некоторых вариантах осуществления набор содержит как GS-3583, так и GS-9992. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат один или более антагонистов или ингибиторов белка или рецептора ингибирующих иммунных контрольных точек и/или один или более активаторов или агонистов белка или рецептора стимулирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления один или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из следующего: CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160 (NK1, NK28, BY55), MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); член 4

суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с B- и T-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I (MICA); последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими T-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); T-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок 4, содержащий домен иммуноглобулина T-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита A (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); UL16-связывающий белок 1 (ULBP1); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); CD160; лектиноподобный рецептор киллерных клеток B1 (KLRB1, CD161); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектиноподобный рецептор киллерных клеток K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C3 (KLRC3, NKG2E); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C4 (KLRC4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3);

иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9). В некоторых вариантах осуществления наборы содержат один или более блокаторов или ингибиторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек, выбраны из группы, состоящей из следующего: CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); лиганд 2 белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с B- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); клеточный рецептор 2 вируса гепатита A (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); и иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1). В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек, выбраны из группы, состоящей из CD27, CD70; CD40, CD40LG; индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсемейства TNF

(TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекулы клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155). В некоторых вариантах осуществления наборы содержат один или более блокаторов или ингибиторов одного или более белков или рецепторов NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек, выбраны из группы, состоящей из следующего: иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); CD160; лектиноподобный рецептор киллерных клеток B1 (KLRB1, CD161); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1, CD94); лектиноподобный рецептор киллерных клеток G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9). В некоторых вариантах осуществления наборы содержат один или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек выбраны из CD16, CD226 (DNAM-1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); и член 7 семейства SLAM (SLAMF7). В некоторых вариантах осуществления набор содержит белковый (например, антительный) ингибитор PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления набор содержит белковый (например, антительный) ингибитор PD-L1 (CD274) или PD-1 (PDCD1). В некоторых вариантах осуществления белковый (например, антительный) ингибитор CTLA4 выбран из группы, состоящей из ипилимумаба, тремелимумаба, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884 (залифрелимаб), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/ CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4),

MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) и AK-104 (CTLA4/PD-1). В некоторых вариантах осуществления белковый (например, антительный) ингибитор белка запрограммированной гибели клеток 1 (PDCD1; № гена в NCBI: 5133; CD279, PD-1, PD1) выбран из группы, состоящей из зимберелимаба (AB122, GLS-010, WBP-3055), пембролизумаба (KEYTRUDA®, MK-3475, SCH900475), ниволумаба (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), цемиплимаба (LIBTAYO®; цемиплимаба-rwlc, REGN-2810), пидилизумаба (CT-011), AMG-404, MEDI0680 (AMP-514), спартализумаба (PDR001), тислелизумаба (BGB-A317), торипалимаба (JS-001), генолимзумаба (CBT-501, APL-501, GB 226), SHR-1201, камрелизумаба (SHR-1210), синтилимаба (TYVYT®; IBI-308), достарлимаба (TSR-042, WBP-285), ламбролизумаба (MK-3475); сасанлимаба (PF-06801591), цетрелимаба (JNJ-63723283), серплулимаба (HLX-10), ретифанлимаба (MGA-012), балстилимаба (AGEN2034), пролголимаба (BCD 100), будигалимаба (ABBV-181), вопрателимаба (JTX-4014), AK-103 (HX-008), AK-105, CS 1003, BI-754091, LZM-009, Sym-021, BAT-1306, PD1-PIK, теботелимаба (MGD013; PD-1/LAG-3), RO-7247669 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1), RO-7121661 (PD 1/TIM-3), RG7769 (PD-1/TIM-3), PF-06936308 (PD 1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD 1/CTLA4), XmAb-20717 (PD 1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1) и MEDI-5752 (CTLA4/PD-1). В некоторых вариантах осуществления белковый (например, антительный) ингибитор молекулы CD274 (№ гена в № гена: 29126; B7-H, B7H1, PD-L1) выбран из группы, состоящей из атезолизумаба (TECENTRIQ®), авелумаба (BAVENCIO®; MSB0010718C), энвафолимаба (ASC22), дурвалумаба (IMFINZI®; MEDI-4736), BMS-936559 (MDX1105), косибелимаба (CK-301), лодаполимаба (LY 3300054), гаривулимаба (BGB A333), энвафолимаба (KN035), опуколимаба (HLX 20), манелимаба (BCD 135), CX-072, CBT-502 (TQB2450), MSB-2311, SHR-1316, сугемалимаба (CS-1001; WBP3155), A167 (KL-A167, HBM 9167), STI-A1015 (IMC-001), FAZ-053, BMS-936559 (MDX1105), INCB086550, GEN-1046 (PD-L1/4-1BB), FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), M7824 (PD-L1/TGFβ-EC-домен), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), INBRX-105 (4-1BB/PDL1) и GNS-1480 (PD-L1/EGFR), или содержит их. В некоторых вариантах осуществления набор содержит низкомолекулярный ингибитор CD274 (PDL1, PD-L1), белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор CD274 или PDCD1 выбран из группы, состоящей из GS-4224, GS-4416, INCB086550 и MAX10181. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор CTLA4 содержит BPI-002. В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более агентов, которые селективно истощают регуляторные Т-клетки (Treg). В некоторых вариантах

осуществления один или более агентов, селективно истощающих регуляторные Т-клетки (Treg), содержат антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который селективно связывается с рецептором клеточной поверхности, выбранным из группы, состоящей из С-С-хемокинового рецептора 4 (CCR4), С-С-хемокинового рецептора 7 (CCR7), С-С-хемокинового рецептора 8 (CCR8), С-Х-С-хемокинового рецептора 4 (CXCR4; CD184), TNFRSF4 (OX40), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152), белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD-1), сиалил-Льюис х (CD15s), CD27, эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (ENTPD1; CD39), рецептор протеинтирозинфосфатазы С-типа (PTPRC; CD45), нейрональная молекула клеточной адгезии 1 (NCAM1; CD56), селектин L (SELL; CD62L), альфа-Е-субъединица интегрина (ITGAE; CD103), рецептор интерлейкина-7 (IL7R; CD127), лиганд CD40 (CD40LG; CD154), фолатный рецептор альфа (FOLR1), фолатный рецептор бета (FOLR2), белок 32, содержащий богатый лейцином повтор, (LRRC32; GARP), белок с «цинковыми пальцами» 2 семейства IKAROS (IKZF2; HELIOS), индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS; CD278), белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3; CD223), трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1), клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2; CD366; TIM3), Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT), член 1В суперсемейства рецепторов TNF (CD120b; TNFR2), IL-2RA (CD25) и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более дополнительных терапевтических агентов, содержащих ингибитор или антагонист: митоген-активируемой протеинкиназы киназы киназы киназы 1 (MAP4K1) (также называемой киназой 1 гемопоэтических предшественников (HPK1)), фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы, включая каталитическую субъединицу альфа (PIK3CA), каталитическую субъединицу бета (PIK3CB), каталитическую субъединицу гамма (PIK3CG) и каталитическую субъединицу дельта (PIK3CD), диацилглицеролкиназы альфа (DGKA, DAGK, DAGK1 или DGK-альфа), Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT), Х-сцепленного ингибитора апоптоза (XIAP, BIRC4, IAP-3), содержащего бакуловирусный IAP-повтор белка 2 (BIRC2, cIAP1), содержащего бакуловирусный IAP-повтор белка 3 (BIRC3, cIAP2), содержащего бакуловирусный IAP-повтор белка 5 (BIRC5, сурвивин) или цитокин-индуцируемого SH2-содержащего белка (CISH). В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более дополнительных терапевтических агентов, содержащих активатор или агонист: Toll-подобного рецептора (TLR); рецептора стимулятора генов интерферона (STING); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); и/или член

суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF). В некоторых вариантах осуществления член суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF) выбран из группы, состоящей из: TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF4 (OX40), TNFRSF5 (CD40), TNFRSF6 (FAS), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4), TNFRSF11A (CD265, RANK), TNFRSF11B, TNFRSF12A (CD266), TNFRSF13B (CD267), TNFRSF13C (CD268), TNFRSF16 (NGFR, CD271), TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21 (CD358, DR6) и TNFRSF25 (DR3). В некоторых вариантах осуществления набор содержит: активатор или агонист aTNFRSF4 (OX40 или CD134), выбранный из INCAGN1949, таволимаба (MEDI0562), погализумаба (MOXR0916/RG7888), MEDI6469, BMS 986178, PF-04518600, GSK3174998, IBI101, ATOR-1015, ABBV-368 или SL-279252; активатор или агонист TNFRSF9 (4-1BB или CD137), выбранный из урелумаба, BMS-663513, утомилумаба (PF-05082566), CTX-471, MP-0310, ADG-106, ATOR-1017, AGEN2373 или QL1806; и/или активатор или агонист TNFRSF18 (GITR или CD357), выбранный из GWN323, MEDI1873, MK-1248, MK-4166, TRX518, INCAGN1876, BMS-986156, BMS-986256, AMG-228, ASP1951 (PTZ 522), FPA-154 или OMP-336B11.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит молекулу, которая одновременно связывается с членом 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40 или CD134) и членом 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR или CD357). В некоторых вариантах осуществления набор содержит молекулу, выбранную из группы, состоящей из AGEN1884 (залифрелимаб), AGEN1181, AGEN 2034 (балстилимаб), AGEN1307, AGEN2373, AGEN1223 и GS-1423.

[0021] Что касается наборов, содержащих терапевтические агенты для видов комбинированной терапии против ВГВ, в некоторых вариантах осуществления один или более противовирусных агентов выбраны из группы, состоящей из ламивудина (LAM), адефовира дипивоксила (ADV), энтекавира (ETV), телбивудина (LdT), тенофовира дизопроксила фумарата (TDF), тенофовира алафенамида (TAF или VEMLIDY®), ледипасвира + софосбувира (HARVONI®) и пегилированного интерферона (например, PEG-IFN-α2a и/или PEG-IFN-α2b). В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит одну или более единичных доз одного или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов антигена ВГВ (например, ингибиторов корового антигена ВГВ (HBcAg), ингибиторов поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), ингибиторов HBx, ингибиторов антигена ВГВ E), антиген-

антител к ВГВ, ингибирующих нуклеиновых кислот, нацеленных на ВГВ (например, антисмыслового олигонуклеотида, короткой интерферирующей РНК (киРНК), ДНК-направленной интерференции РНК (ddRNAi)), редакторов генов, нацеленных на ВГВ (например, CRISPR-Cas (например, Cas9, Cas12, Cascade, Cas13), нуклеаз с «цинковыми пальцами», хоминг-эндонуклеаз, хоминг-мегануклеаз (например, ARCUS), синтетических нуклеаз, TALEN), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), ингибиторов секреции или сборки HBsAg, ингибиторов проникновения ВГВ и CAR-T-клеток и биспецифических Т-клеток (перенаправленных Т-клеток) для специфического уничтожения инфицированных ВГВ клеток.

[0022] Что касается наборов, содержащих терапевтические агенты для видов комбинированной терапии против ВГВ, в некоторых вариантах осуществления набор содержит одну или более единичных доз одного или более антиретровирусных агентов. В некоторых вариантах осуществления набор содержит одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связывается с эпитопом или областью gp120, выбранной из группы, состоящей из: (i) третьей вариабельной петли (V3) и/или высокоманнозного фрагмента, содержащего N332 олигоманнозный гликан; (ii) второй вариабельной петли (V2) и/или вершины оболочечного тримера; (iii) сайта связывания с CD4 (CD4bs); (iv) интерфейса gp120/gp41; или (v) «молчащей поверхности» gp120. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 в третьей вариабельной петле (V3) и/или высокоманнозном фрагменте, содержащем N332 олигоманнозный гликан, и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из GS-9722, PGT-121, PGT-121.414, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, 10--1074, 10-1074-J, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, DH270.1, DH270.6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN-33A, BF520.1 и VRC29.03, или содержат их. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 во второй вариабельной петле (V2) и/или вершине оболочечного тримера и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из PG9, PG16, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGT-145, CH01, CH59, PGDM1400, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E и VRC38.01, или содержат их. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ

связываются с эпитопом или областью gp120 в сайте связывания с CD4 (CD4bs) и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из 3BNC117, GS-9723, 3BNC60, b12, F105, VRC01, VRC07, VRC07-523, VRC03, VRC06, VRC06b01 VRC08, VRC0801, NIH45-46, VRC-PG04, PGV04; CH103, 44-VRC13.01, 1NC9, 12A12, N6, N49-P7, NC-Cow1, IOMA, CH235 и CH235.12, N49P6, N49P7, N49P11, N49P9 и N60P25, или содержат их. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 в интерфейсе gp120/gp41 и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из PGT-151, CAP248-2B, 35O22, 8ANC195, ACS202, VRC34 и VRC34.01, или содержат их. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью «молчащей поверхности» gp120 и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из VRC-PG05 и SF12, или содержат их. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp41 в проксимальной к мембране области (MPER). В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp41 в проксимальной к мембране области (MPER) и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2 и LN01, или содержат их. В некоторых вариантах осуществления одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью слитого пептида gp41 и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из VRC34 и ACS202, или содержат их.

[0023] Что касается наборов, содержащих терапевтические агенты для видов комбинированной терапии для улучшения вакцин, в некоторых вариантах осуществления набор содержит одну или более единичных доз вакцины. В некоторых вариантах осуществления вакцина выбрана из группы, состоящей из противовирусной вакцины, антибактериальной вакцины и противораковой вакцины. В некоторых вариантах осуществления вакцина представляет собой противовирусную вакцину против вируса, выбранного из группы, состоящей из вируса гепатита A (HAV), вируса гепатита B (ВГВ), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), цитомегаловируса (CMV), вируса простого герпеса (HSV), вируса Эпштейна — Барр (EBV), ортопневмовируса человека или респираторно-синцитиального вируса человека (RSV), вируса папилломы человека (HPV), вируса ветряной оспы, вируса кори, вируса эпидемического паротита, вакцину против полиовируса, вируса гриппа, парамиксовируса, ротавируса, вируса Зика, вируса

Денге, вируса Эбола и коронавируса (например, бетакоронавируса, например вызывающего тяжелый острый респираторный синдром коронавируса, например SARS-CoV2). В некоторых вариантах осуществления вакцина включает антибактериальную вакцину против бактерии, выбранной из группы, состоящей из *Mycobacterium tuberculosis*, коклюша, столбняка, дифтерии, менингококка, пневмококка, *Haemophilus influenza*, холеры, брюшного тифа и сибирской язвы.

[0024] Что касается наборов, содержащих терапевтические агенты для видов комбинированной терапии рака, в некоторых вариантах осуществления набор содержит одну или более единичных доз одного или более противоопухолевых или химиотерапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления набор содержит одну или более единичных доз одного или более противоопухолевых или химиотерапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из аналога нуклеозида (например, 5-фторурацил, гемцитабин, цитарабин, кладрибин, пентостатин, флударабин), таксана (например, паклитаксел, наб-паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел), координационного комплекса платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, недаплатин, тетранитрат триплатина, фенантриплатин, пикоплатин, сатраплатин, дициклоплатин, эптаплатин, лобаплатин, мириплатин), ингибитора дигидрофолатредуктазы (DHFR) (например, метотрексат, триметрексат, пеметрексед), ингибитора топоизомеразы (например, доксорубицин, даунорубицин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубицин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузоксан, топотекан, иринотекан, MM-398 (липосомальный иринотекан), восароксин и GPX-150, альдоксорубицин, AR-67, мавелертиниб, AST-2818, авитиниб (ACEA-0010), ирофульвен (MGI-114)), алкилирующего агента (например, азотистый иприт (например, циклофосфамид, хлорметин, урамустин или урациловый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин, темозоломид, кармустин), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин, стрептозоцин), алкилсульфоната (например, бусульфан)) и их смесей. В некоторых вариантах осуществления набор содержит одну или более единичных доз одного или более антител, или их антигенсвязывающих фрагментов антител, или их конъюгатов антитело-лекарственное средство, нацеленных на CD3 мультиспецифических молекул, нацеленных на активирующий NK-клетки рецептор мультиспецифических молекул, или неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих доменов, или белков-миметиков антител, направленных против одной или более мишеней или опухолеассоциированных антигенов (TAA), выбранных из группы, состоящей из следующего: CD19; член A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами (MS4A1; CD20); CD22 (SIGLEC2); CD27 (TNFRSF7); TNFRSF8 (CD30); CD33 (SIGLEC3); CD37;

CD38; CD40 (TNFRSF5), CD44; CD47; CD48 (SLAMF2); CD52; CD70 (TNFSF7; CD27L); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E; CD73), эктонуклеозид-трифосфат-дифосфогидролаза 1 (CD39), CD74; CD79B; CD80; CD86; альфа-субъединица рецептора интерлейкина-3 (IL3RA), проминин 1 (PROM1; CD133); TNFRSF9 (CD137); синдекан 1 (SDC1; CD138); молекула CD200 (CD200); альфа-фетопротеин (AFP), BAG-кошаперон 6 (BAG6); протоонкоген MET, рецепторной тирозинкиназы (MET); протоонкоген KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT); член A семейства лектиновых доменов C-типа 12 (CLEC12A; CD371); член 9A семейства лектиновых доменов C-типа (CLEC9A; CD370); кадгерин 3 (CDH3); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1); фактор свертывания крови III, тканевый фактор (F3); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10; CLL1); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин A1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; ERBB; HER1); вариант III EGFR (EGFRvIII); EPH-рецептор A2 (EPHA2); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER-2/neu); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1); фолатный рецептор 1 (FOLR1); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB; остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C); E6 вируса папилломы человека (HPV); E7 HPV; презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса I неоантигены, презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса II неоантигены, главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G); последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I (MICA); последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I (MICB); бета-субъединица 7 интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B1 (LILRB1; ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2 (LILRB2; ILT4); белок 3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE

(MAGEC2); член C3 семейства MAGE (MAGEC3); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, включая MUC1/A, C, D, X, Y, Z и REP); муцин 16 (MUC16; CA125); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1; B7-H6); некдин, член семейства MAGE (NDN); молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); белок промиелоцитарного лейкоза (PML); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR); член 6 семейства SLAM (SLAMF6); член 7 семейства SLAM (SLAMF7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10 (SIGLEC10); член 2 семейства 34 переносчиков растворенных веществ (фосфат натрия) сигнальных регуляторных белков-альфа (SIRPA) (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6); член 1 семейства Stap (STEAP1); белок 2 подавления туморогенности (ST2); член 4 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF4; OX40); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNFRSF10A (DR4, TRAILR1); TNFRSF10B (DR5, TRAILR2); TNFRSF13B (BAFF); TNFRSF17 (BCMA); TNFRSF18 (GITR); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1) и его изоформы; инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2); трофобластический гликопротеин (TPBG); трофинин (TRO); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюиса Y. В некоторых вариантах осуществления набор содержит одно или более антител, или их антигенсвязывающих фрагментов антител, или их конъюгатов антитело-лекарственное средство, нацеленных на CD3 мультиспецифических молекул, нацеленных на активирующий NK-клетки рецептор мультиспецифических молекул, или неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих доменов, или белков-миметиков антител связывающихся с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (TAA), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC). В некоторых вариантах осуществления активирующий NK-клетки рецептор выбран из группы, состоящей из CD16, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80 и NKG2D. В некоторых вариантах осуществления набор содержит одну или более популяций иммунных клеток, выбранных из группы, состоящей из: натуральных киллерных (NK) клеток, NK-T-клеток, T-клеток, индуцированных цитокинами киллерных (CIK) клеток,

макрофагов (MAC), инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) и дендритных клеток (DC). В некоторых вариантах осуществления набор содержит популяцию Т-клеток, выбранных из группы, состоящей из: Т-клеток с альфа/бета TCR, Т-клеток с гамма/дельта TCR, регуляторных Т-клеток (Treg) и Т-клеток TRuC™. В некоторых вариантах осуществления один или более видов терапии на основе Т-клеток включают терапию NK-клетками, включающую клетки NK-92. В некоторых вариантах осуществления клетки являются аллогенными для предполагаемого реципиента. В некоторых вариантах осуществления одна или более популяций иммунных клеток содержат один или более химерных антигенных рецепторов (CAR). В некоторых вариантах осуществления один или более CAR связывается с мишенью или опухолеассоциированным антигеном (TAA), выбранным из группы, состоящей из следующего: CD19; член A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами (MS4A1; CD20); CD22 (SIGLEC2); CD27 (TNFRSF7); TNFRSF8 (CD30); CD33 (SIGLEC3); CD37; CD38; CD40 (TNFRSF5), CD44; CD47; CD48 (SLAMF2); CD52; CD70 (TNFSF7; CD27L); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E; CD73), эктонуклеозид-трифосфат-дифосфогидролаза 1 (CD39), CD74; CD79B; CD80; CD86; альфа-субъединица рецептора интерлейкина-3 (IL3RA), проминин 1 (PROM1; CD133); TNFRSF9 (CD137); синдекан 1 (SDC1; CD138); молекула CD200 (CD200); альфа-фетопротеин (AFP), BAG-кошаперон 6 (BAG6); протоонкоген MET, рецепторной тирозинкиназы (MET); протоонкоген KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT); член A семейства лектиновых доменов C-типа 12 (CLEC12A; CD371); член 9A семейства лектиновых доменов C-типа (CLEC9A; CD370); кадгерин 3 (CDH3); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1); фактор свертывания крови III, тканевый фактор (F3); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10; CLL1); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин A1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; ERBB; HER1); вариант III EGFR (EGFRvIII); EPH-рецептор A2 (EPHA2); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER-2/neu); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1); фолатный рецептор 1 (FOLR1); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB; остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C); E6 вируса

папилломы человека (HPV); E7 HPV; презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса I неоантигены, презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса II неоантигены, главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G); последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I (MICA); последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I (MICB); бета-субъединица 7 интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B1 (LILRB1; ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2 (LILRB2; ILT4); белок 3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член C3 семейства MAGE (MAGEC3); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, включая MUC1/A, C, D, X, Y, Z и REP); муцин 16 (MUC16; CA125); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1; B7-H6); некдин, член семейства MAGE (NDN); молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); белок промиелоцитарного лейкоза (PML); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR); член 6 семейства SLAM (SLAMF6); член 7 семейства SLAM (SLAMF7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10 (SIGLEC10); член 2 семейства 34 переносчиков растворенных веществ (фосфат натрия) сигнальных регуляторных белков-альфа (SIRPA) (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6); член 1 семейства Stap (STEAP1); белок 2 подавления туморогенности (ST2); член 4 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF4; OX40); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNFRSF10A (DR4, TRAILR1); TNFRSF10B (DR5, TRAILR2); TNFRSF13B (BAFF); TNFRSF17 (BCMA); TNFRSF18 (GITR); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1) и его изоформы; инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2); трофобластический гликопротеин (TPBG); трофинин (TRO); опухолеассоциированный трансдуктор

кальциевого сигнала 2 (TACSTD2); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюиса Y. В некоторых вариантах осуществления один или более CAR связывается с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (TAA), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC). В некоторых вариантах осуществления TAA представляет собой раково-тестикулярный антиген. В некоторых вариантах осуществления раково-тестикулярный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: акрозин-связывающий белок (ACRBP), альфа-фетопротеин (AFP), заякоривающий А-киназу белок 4 (AKAP4), содержащий домен AAA семейства АТФаз белок 2 (ATAD2), каркасный белок кинетохора 1 (KNL1; также известный как CASC5), центросомный белок 55 (CEP55), раково-тестикулярный антиген 1A (CTAG1A; также известный как ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 1B (CTAG1B; также известный как CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 2 (CTAG2; также известный как CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B), подобный CCCTC-связывающему фактору белок (CTCFL), катенин-альфа 2 (CTNNA2), раково-тестикулярный антиген 83 (CT83), циклин A1 (CCNA1), DEAD-бокс-геликаза 43 (DDX43), ассоциированный с развитием плюрипотентности белок 2 (DPPA2), экспрессируемый в яичках плода и взрослого белок 1 (FATE1), антиген саркомы FMR1 (FMR1NB), белок 1, содержащий домен HORMA, (HORMAD1), белок 3, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2, (IGF2BP3), белок лейциновой застежки 4 (LUZP4), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K), белок Maelstrom (MAEL), член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2), член 20B семейства кинезинов (KIF20B; также известный как MPHOSPH1), компонент NUF2 кинетохорного комплекса NDC80 (NUF2), фактор экспорта ядерной РНК 2 (NXF2), содержащий домен PAS репрессор 1 (PASD1), PDZ-связывающая киназа (PBK), piwi-подобный белок РНК-опосредованного сайленсинга генов 2 (PIWIL-2), предпочтительно экспрессируемый при меланоме антиген (PRAME), ассоциированный со спермой антиген 9 (SPAG9), член A1 семейства белков спермы, ассоциированных с ядром в X-хромосоме, (SPANXA1), член A2 семейства SPANX (SPANXA2), член C семейства SPANX (SPANXC), член D семейства SPANX (SPANXD), член 1 семейства SSX (SSX1), член 2 семейства SSX (SSX2), белок 3 синаптонемного комплекса (SYCP3), экспрессируемый семенниками белок 14, фактор формирования межклеточного мостика (TEX14), член 3 семейства

факторов транскрипции Dp (TFDP3), сериновая протеаза 50 (PRSS50, также известный как TSP50), протеинкиназа TTK (TTK) и белок с «цинковыми пальцами» 165 (ZNF165). В некоторых вариантах осуществления набор содержит одну или более единичных доз нацеленного конъюгата E3-лигаза-лиганд. В некоторых вариантах осуществления набор содержит одну или более единичных доз ингибитора или антагониста: протеинтирозинфосфатазы нерецепторного типа 11 (PTPN11 или SHP2), регулятора апоптоза последовательности 1 лейкоза миелоидных клеток (MCL1), 5'-нуклеотидазы экто (NT5E или CD73), эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролазы 1 (ENTPD1 или CD39), трансформирующего фактора роста бета 1 (TGFB1 или TGFβ), гемоксигеназы 1 (HMOX1, HO-1 или HO1), гемоксигеназы 2 (HMOX2, HO-2 или HO2), фактора роста эндотелия сосудов A (VEGFA или VEGF), erb-b2-рецепторной тирозинкиназы 2 (ERBB2, HER2, HER2/neu или CD340), рецептора эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB, ERBB1 или HER1), рецептор атирозинкиназы ALK (ALK, CD246), поли(АДФ-рибоза)-полимеразы 1 (PARP1), поли(АДФ-рибоза)-полимеразы 2 (PARP2), TCDD-индуцибельной поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (TIPARP, PARP7), циклинзависимой киназы 4 (CDK4), циклинзависимой киназы 6 (CDK6), члена 14 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF14, HVEM, CD270), C-C хемокинового рецептора 2 (CCR2, CD192), C-C хемокинового рецептора 5 (CCR5, CD195), C-C хемокинового рецептора 8 (CCR8, CDw198), C-X-C-хемокинового рецептора 2 (CXCR2, CD182), C-X-C-хемокинового рецептора 3 (CXCR3, CD182, CD183), C-X-C-хемокинового рецептора 4 (CXCR4, CD184), цитокин-индуцируемого SH2-содержащего белка (CISH), аргиназы (ARG1, ARG2), карбоангидразы (CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14), простагландин-эндопероксидсинтазы 1(PTGS1, COX-1), простагландин-эндопероксидсинтазы 2 (PTGS2, COX-2), секретируемой фосфолипазы A2, простагландин E-синтазы (PTGES, PGES), арахидонат-5-липоксигеназы (ALOX5, 5-LOX), растворимой эпоксидгидролазы 2 (EPHX2), индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1), индоламин-2,3-диоксигеназы 2 (IDO2), альфа-субъединицы индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1A), ангиопоэтина 1 (ANGPT1), эндотелиальной тирозинкиназы ТЕК (TIE-2, TEK), Янус-киназы 1(JAK1), катенин-бета 1 (CTNNB1), гистондеацетилазы 9 (HDAC9), 5'-3' экзорибонуклеазы 1 (XRN1) и/или RecQ-подобной геликазы WRN (WRN). В некоторых вариантах осуществления ингибитор 5'-нуклеотидазы экто (NT5E или CD73) выбран из группы, состоящей из MEDI9447 (олеклумаба), CPI-006, BMS-986179, IPH5301, TJ4309 (TJD5), NZV-930, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708 и PBF-1662. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CCR2 и/или CCR5 выбран из группы, состоящей из BMS-813160, PF-04136309 и CCX-872. В некоторых вариантах

осуществления ингибитор MCL1 выбран из группы, состоящей из GS-9716, тапотоклакса (AMG-176), AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A 1210477, UMI-77, JKY-5-037 и PRT-1419. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PTPN11 или SHP2 выбран из группы, состоящей из TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068 и RMC-4630. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Янус-киназы 1 (JAK1) выбран из группы, состоящей из филготиниба, тофацитиниба, барицитиниба и ABT-494.

[0025] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют общепринятое значение, понятное любому рядовому специалисту в данной области, к которой относится настоящее изобретение. В настоящем документе описаны примеры способов и материалов, хотя для проверки или анализа настоящего изобретения можно использовать примеры способов и материалов, подобные или эквивалентные описанным ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие упоминаемые в настоящем документе литературные источники включены в настоящий документ в полном объеме путем ссылки. В случае противоречий настоящая заявка, включая определения, будет иметь приоритет. Материалы, способы и примеры приведены только для иллюстрации и не имеют ограничительного характера.

[0026] Прочие признаки и преимущества изобретения будут понятны из представленного ниже подробного описания, а также из формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0027] На Фиг. 1A–L представлены графические изображения, показывающие (A) четырехкомпонентный комплекс рецептора IL-2 (B) интерфейс IL-2 с ключевыми остатками, выбранными для мутации, и (C–L) взаимодействия этих ключевых остатков с окружающими остатками из IL-2Rα и IL-2.

[0028] На Фиг. 2 представлена ленточная диаграмма сконструированных гетеродимерных слитых белков Fc-IL-2v, описанных в настоящем документе. Цепь 1 представляет собой вариантную субъединицу IgG4 Fc, слитую с IL-2v посредством гибкого полипептидного линкера. Цепь 2 представляет собой комплементарную вариантную субъединицу Fc IgG4, которая предпочтительно гетеродимеризуется с цепью 1.

[0029] На Фиг. 3 представлена эффективность *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 с одиночными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2Rα в отношении клеток CTLL-2.

[0030] На Фиг. 4A–4R представлены реакции связывания Biacore, полученные после введения различных концентраций вариантов слитых белков Fc-IL-2 в поверхность с IL-2Rα. Связывание тестировали в концентрациях до 20,0 мкМ в двукратных последовательных разведениях для всех образцов, за исключением 104.46 (F), 111.46 (M) и 113.46 (O), которые исследовали в концентрациях до 12,3 мкМ, 14,8 мкМ и 16,1 мкМ соответственно.

[0031] На Фиг. 5 представлена эффективность *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2Rα в отношении клеток CTLL-2.

[0032] На Фиг. 6A–6B представлена эффективность *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2Rα в отношении активации CD8+ Т-клеток (A) и STAT5 клеток Treg (B).

[0033] На Фиг. 7 представлена эффективность *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2Rα в отношении NK-клеток KHYG-1.

[0034] На Фиг. 8A–8B представлена эффективность *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2Rα в отношении пролиферации CD8+ Т-клеток (A) и NK-клеток (B).

[0035] На Фиг. 9A–9B представлена эффективность *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 в отношении активации Т-клеток CD8+ (A) и активации STAT5 клеток Treg (B) яванского макака.

[0036] На Фиг. 10 представлена эффективность *in vitro* суррогатных мышиных вариантов слитых белков Fc-IL-2 в отношении клеток CTLL-2.

[0037] На Фиг. 11 представлена эффективность *in vitro* суррогатных мышиных вариантов слитых белков Fc-IL-2 в отношении клеток Ba/F3.

[0038] На Фиг. 12 представлены кривые фармакокинетики (ФК) при однократном введении для гетеродимеров Fc-IL-2v 107.46 (круг), 108.46 (X), 113.46 (треугольник) и 114.46 (квадрат) у яванского макака.

[0039] На Фиг. 13A–13B представлены значения ФК для многократных доз гетеродимеров Fc-IL-2v 107.46 (A) и 114.46 (B) после многократных подкожных введений у яванского макака.

[0040] На Фиг. 14A–14B представлено влияние многократных подкожных доз гетеродимеров Fc-IL-2v 107.46 и 114.46 на количество CD8+ Т-клеток (A) и клеток Treg (B) у яванского макака.

[0041] На Фиг. 15A–15B представлено *in vitro* действие гетеродимера Fc-IL-2v 114.46 на ВГВ-специфичные IFN-γ+ CD8+ Т-клетки (A) и Ki67+ CD8+ Т-клетки (B).

[0042] На Фиг. 16 представлена выживаемость мышей с опухолями B16-F10, получавших мышиный суррогатный гетеродимер Fc-IL-2v 168.250.

[0043] На Фиг. 17 представлены индивидуальные объемы опухолей B16-F10 у мышей, получавших мышиный суррогатный гетеродимер Fc-IL-2v 168.250.

[0044] На Фиг. 18 представлены средние объемы опухолей CT26 у мышей, получавших мышиный суррогатный гетеродимер Fc-IL-2v 171.250 отдельно и в комбинации с антителом к PD-1.

[0045] На Фиг. 19 представлена выживаемость мышей с опухолями CT26, получавших мышиный суррогатный гетеродимер Fc-IL-2v 171.250 отдельно и в комбинации с антителом к PD-1.

[0046] На Фиг. 20A–20C представлен *in vivo* противовирусное действие мышиного суррогатного гетеродимера Fc-IL-2v 171.250 отдельно и в комбинации с αPD-L1 у мышей, инфицированных вирусом лимфоцитарного хориоменингита (LCMV). Титр LCMV в печени (A). Т-клетки памяти $CD8^+$ в печени мышей с LCMV (B). Титр LCMV в сыворотке (C).

[0047] На Фиг. 21A–21B представлены уровни HBsAg (A), HBeAg (B) и ДНК ВГВ (C) после лечения инфицированных аденоассоциированным вирусом (ААВ)-ВГВ мышей мышиным гетеродимером Fc-IL-2v 167.250 и антителом к PD-L1.

[0048] На Фиг. 22 представлено количество HBcAg-специфичных и HBsAg-специфичных IFNγ+ ВГВ-специфичных Т-клеток у инфицированных ААВ-ВГВ мышей после лечения мышиным гетеродимером Fc-IL-2v 167.250 и антителом к PD-L1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

1. Введение

[0049] Предложены слитые белки, содержащие полипептид, увеличивающий период полужизни в сыворотке, функционально связанный с вариантом, или мутантной формой, или неприродным IL-2 (IL-2v). В различных вариантах осуществления IL-2v слитого белка усечен на N-конце на по меньшей мере 5 аминокислот относительно IL-2

дикого типа (т. е. не содержит аминокислотных остатков, соответствующих аминокислотным остаткам 1–5 зрелого IL-2 дикого типа (wt IL-2)); и связывается с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA; CD25) с уменьшенной аффинностью связывания по сравнению с wt IL-2. Варианты IL-2 слитых белков, описанные в настоящем документе, имеют несколько структурных особенностей, которые усиливают их безопасность и терапевтическую эффективность, при этом значительно снижая частоту введений. Кроме того, эти особенности способствуют улучшению технологичности, благодаря высокому уровню выработки растворимого продукта с применением платформ экспрессии и очистки, которые обычно используют для производства моноклональных антител. Например, слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, сконструировали таким образом, чтобы они имели пренебрежимо малую аффинность к IL-2Rα, который имеет высокую экспрессию на клетках Treg, путем введения точечных мутаций в IL-2 в интерфейсе IL-2/IL-2Rα. Кроме того, применение гетеродимерного Fc обеспечивает слияние одной копии IL-2v с димерным Fc. Эта слитая конструкция имитирует одновалентную природу нативного IL-2 и позволяет избегать возможности направляемого авидностью связывания с рецепторами IL-2. Одной особенностью, которая улучшает технологичность, является введение мутаций в одну субъединицу гетеродимера Fc для нарушения связывания с белком A и предотвращения совместной очистки соответствующего гомодимерного загрязнителя с требуемым продуктом гетеродимера. Применение Fc, производного от IgG4, который естественным образом не обладает способностью активировать комплемент и характеризуется пониженным связыванием с рецептором Fc-гамма (FcγR) относительно IgG1, в сочетании с дополнительными мутациями для еще большей минимизации связывания с FcγR устраняет потенциал антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC), антителозависимого клеточного фагоцитоза (ADCP) или комплементзависимой цитотоксичности (CDC). Эти модификации в Fc комбинируют с дополнительными изменениями в белках IL-2v для дополнительного улучшения технологичности, а именно заменой непарного остатка цистеина серином для предотвращения нежелательной агрегации или модификации, которая в противном случае может происходить на этом непарном остатке цистеина. Непарные цистеины в Fc-домене также можно заменять, например, серином (например, в положении, соответствующем положению 136 любой из SEQ ID NO: 45–56 или 141–143). Кроме того, делеция первых пяти остатков зрелой нативной последовательности IL-2 устраняет потенциальный сайт O-гликозилирования на треонине (T3) для улучшения технологического контроля. Делеция первых пяти остатков зрелого нативного IL-2 не требует замены T3 остатком, который не может быть O-

гликозилирован (например, T3A), для уменьшения возможной зависимой от последовательности иммуногенности. Описанный в настоящем документе увеличенный период полужизни в сыворотке молекул IL-2v обеспечивает более безопасную, более эффективную, с менее частыми введениями терапию на основе IL-2, которую можно применять для лечения более широкого спектра заболеваний, чем в настоящее время.

[0050] Среди прочего, в настоящем описании определен источник проблемы с определением минимальной комбинации аминокислотных замен в IL-2 дикого типа (wt), которая может устранять связывание с IL-2Rα в достаточной степени, чтобы минимизировать преимущественную стимуляцию иммуносупрессорных клеток Treg, по сравнению с эффекторными CD4+ и CD8+ Т-клетками, а также NK-клетками. Различные литературные данные, в которых описаны исследования замен в IL-2, не дают полного анализа вклада отдельных боковых цепей аминокислот в связывание с IL-2α либо из-за ограниченного набора остатков IL-2, оцениваемых в любом конкретном исследовании, либо из-за резкого характера замен, отмечаемого в таких исследованиях, например замена аминокислоты с заряженной боковой цепью аминокислотой с боковой цепью, несущей противоположный заряд. Настоящее описание, помимо прочего, обеспечивает особенно полезные и эффективные конструкты, включая вариантный фрагмент IL-2. В настоящем описании предложены конструкты IL-2v, объединяющие минимальное количество замен, которое может вызывать требуемый биологический эффект (т. е. минимизацию преимущественной стимуляции иммуносупрессорных клеток Treg над эффекторными иммунными клетками, параллельно ограничивая замены либо аланином, либо глицином). Например, в настоящем описании предложен гетеродимерный слитый белок Fc-IL-2v, содержащий аминокислотные замены R38G, F42A и E62A в IL-2. В некоторых вариантах осуществления указанный гетеродимерный слитый белок Fc-IL-2v может дополнительно содержать: (i) аминокислотную замену C125S; и/или (ii) делецию первых пяти остатков зрелой нативной последовательности IL-2. Без ограничений, накладываемых какой-либо конкретной теорией, в настоящем описании отмечается, что такая замена C125S может быть особенно полезной и/или эффективной для снижения агрегации. Аналогично, без ограничений, накладываемых какой-либо конкретной теорией, в настоящем описании отмечается, что делеция первых пяти остатков удаляет потенциальный сайт O-гликозилирования на треонине (T3), что в некоторых вариантах осуществления может быть полезным и/или эффективным для улучшения технологического контроля, а также снижения риска зависимой от последовательности иммуногенности.

[0051] В некоторых вариантах осуществления описанный в настоящем документе гетеродимерный слитый белок Fc-IL-2v, содержащий R38G, F42A и E62A, характеризуется одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или более (например, всеми) признаками из: (i) чрезвычайно слабого или по существу необнаруживаемого связывания с IL-2Rα при сохранении связывания с IL-2Rβγ, по сравнению со слитым белком Fc-IL-2 с интерфейсом связывания с нативным IL-2Rα (см. пример 8); (ii) более низкой эффективности в отношении активации STAT5 клеток CTLL-2, экспрессирующих IL-2Rαβγ, по сравнению со слитым белком Fc-IL-2 с интерфейсом связывания с нативным IL-2Rα или гетеродимерами Fc-IL-2v с заменами R38G и E62A или F42A и E62A (см. пример 9); (iii) более низкой эффективности в отношении активации STAT5 в клетках Treg человека относительно активации, вызываемой слитым белком Fc-IL-2 с интерфейсом связывания с нативным IL-2Rα (см. пример 10); (iv) более низкой эффективности в отношении активации STAT5 в CD8+ Т-клетках человека относительно активации, вызываемой слитым белком Fc-IL-2 с интерфейсом связывания с нативным IL-2Rα (см. пример 10); (v) пролиферации Т-клеток CD8+ и NK-клеток человека, сходной с вызываемой слитым белком Fc-IL-2 с интерфейсом связывания с нативным IL-2Rα (см. пример 12); (vi) более низкой эффективности в отношении активации STAT5 в клетках Treg не являющегося человеком примата относительно активации, вызываемой слитым белком Fc-IL-2 с интерфейсом связывания с нативным IL-2Rα (см. пример 13); (vii) более низкой эффективности в отношении активации STAT5 в CD8+ Т-клетках не являющегося человеком примата относительно активации, вызываемой слитым белком Fc-IL-2 с интерфейсом связывания с нативным IL-2Rα (см. пример 13); (viii) увеличения *in vivo* уровня воздействия лекарственного средства у не являющегося человеком примата относительно эквивалентных доз гетеродимера Fc-IL-2v с заменами F42A и E62A (см. примеры 17 и 18); или (ix) более низкого размножения *in vivo* клеток Treg относительно вызванного гетеродимером Fc-IL-2v с заменами F42A и E62A (пример 19).

[0052] Варианты IL-2 являются предметом значительных исследований уже более двух десятилетий, при этом значительные усилия были сосредоточены на разработке вариантов с пониженной аффинностью (относительно IL-2 дикого типа, например, указанных в SEQ ID NO: 216) к IL-2Rα в составе тримера IL 2Rαβγ. Особое внимание уделяли положениям R38, F42, K43, Y45, E61 и E62, которые были выявлены в исследованиях аналогов, в которых использовали анализы связывания с IL-2Rα (см., например, Ju, *et al.* (1990) в *The Biology and Clinical Applications of Interleukin-2*, ed. Rees, R. C. (Oxford Univ. Press, Oxford), pp. 7-14). В различных источниках описаны замены в одном или более из этих положений и изложены оценки их влияния на связывание с IL-

2Rα, однако в этих исследованиях часто применяли радикальные замены нативных боковых цепей, например замены нативной аминокислоты с заряженной боковой цепью аминокислотой с боковой цепью, несущей противоположный заряд, или, например, замены нативной аминокислоты с незаряженной боковой цепью аминокислотой с заряженной боковой цепью (*см*, Sauve *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 88:4636, 1991, Heaton, *et al, Cancer Res.* 53(11):2597-602, 1993, Wang, *et al. Eur J Immunol.* 25(5):1212-6, 1995, Vazquez-Lombardi, *et al., Nat Commun.* 12;8:15373, 2017). Такие радикальные изменения могут казаться благоприятными в отношении нарушения связывания, но могут повышать риск внесения зависимой от последовательности иммуногенности. Молекулы вариантов IL-2 могут быть иммуногенными в клинике (*см*, Satyanarayana, C&EN Magazine, "IL-2 treatment can be dangerous. Here's how drug firms are trying to fix it," Apr. 4 2021, 99(12) (cen.acs.org/pharmaceuticals/biologics/safer-IL2-cancer-immunotherapy-autoimmunity/99/i12)). Таким образом, целесообразно уменьшить риск иммуногенности посредством включения меньшего количества аминокислотных замен в молекулу IL-2. Кроме того, ни в одном исследовании не проведено системного сравнения влияния большой панели отдельных точечных замен и/или их комбинаций, что затрудняет разработку минимально замещенного варианта IL-2, достигающего двойной цели: ограничения преимущественной стимуляции иммуносупрессорных клеток Treg относительно эффекторных CD4+ и CD8+ Т-клеток и NK-клеток и одновременно ограничения общего количества и характера замен так, чтобы уменьшить вероятность того, что указанный вариант окажется иммуногенным у людей.

[0053] Среди прочего, настоящее описание неожиданно демонстрирует, что множественные замены в IL-2 — G в положении 38, A в положении F42 и A в положении E62 — являются особенно полезными и/или эффективными. Действительно, результаты предыдущих исследований, в которых оценивали множественные замены в вариантах IL-2, показали, что необходимы по меньшей мере четыре замены в различных положениях и/или замены, отличные от G в положении 38, A в положении F42 или A в положении E62. Действительно, исследования вариантов IL-2 с множественными заменами указывают на необходимость по меньшей мере 4 замен для значительного снижения размножения Treg и связывания с IL-2Rα относительно wt IL-2 при сохранении пролиферации CD8+ Т-клеток и пролиферации NK-клеток, сходной с wt IL-2.

[0054] Например, проведена оценка варианта IL-2 с комбинацией замен, включая A в положениях 38, 42, 45 и 62 (Carmenate *et al.*, *J Immunol.* 190 (12) 6230-6238, 2013), и выявлена его способность стимулировать пролиферацию CD8+ Т-клеток и пролиферацию

NK-клеток, снижать размножение Treg и уменьшать связывание с IL-2Rα. Результаты показали, что вариант IL-2, включающий замены R38A, F42A, Y45A и E62A, стимулировал пролиферацию CD8+ Т-клеток и NK-клеток сходно с wt IL-2, при этом значительно снижая размножение Treg и связывание с IL2Rα относительно wtIL-2. Таким образом, по меньшей мере четыре замены, включая замену A в положении 45, по-видимому, были необходимы для стимуляции пролиферации CD8+ Т-клеток и NK-клеток при одновременном существенном снижении размножения Treg и связывания с IL-2Rα. Напротив, в настоящем описании предложены варианты IL-2, которые включают G в положении 38, A в положении 42 и A в положении E62 и не включают замену A в положении 45.

[0055] В другом примере вариант IL-2, описанный выше, включающий A в положениях 38, 42, 45 и 62 в комбинации (Carmenate, *et al.*, 2013, выше), дополнительно оценивали для определения вклада каждой замены в нарушение связывания с IL-2Rα (Rojas, *et al.*, *J Mol Recognit.* 28(4):261-8, 2015). Результаты анализов связывания показали, что одиночные замены в IL-2 R38A и Y45A по-прежнему связывались с IL-2Rα (34% и 4% от wt IL-2, соответственно), тогда как одиночные замены F42A и E62A в IL-2 приводили к пренебрежимо малому связыванию с IL-2Rα (< 1% от wtIL-2 для каждой). Результаты анализов пролиферации показали, что одиночные замены R38A и Y45A в IL-2 по-прежнему вызывают пролиферацию клеток CTLL-2, экспрессирующих IL-2Rα (48,2% и 7,1% от wt соответственно), в то время как одиночные замены F42A и E62A в IL-2 приводили к пренебрежимо малой пролиферации клеток CTLL-2 (2,0% и 1,3% соответственно), а комбинация всех четырех замен в IL-2 (R38A, F42A, Y45A и E62A) приводила к необнаруживаемой пролиферации клеток CTLL-2. Эти результаты показывают, что: (i) по меньшей мере четыре мутации необходимы для снижения связывания с IL-2Rα в достаточной степени, чтобы пролиферация клеток CTLL-2, экспрессирующих IL-2Rα, была необнаруживаемой; и (ii) среди этих четырех мутаций R38A является наименее полезной, с наибольшим остаточным связыванием с IL-2Rα и самой высокой пролиферацией клеток CTLL-2. В отличие от работы Carmenate *et al.*, в данном описании продемонстрировано, что R38G являлась более эффективной одиночной мутацией в отношении снижения связывания с IL-2Rα, чем R38A, и, таким образом, вариант IL-2 всего с тремя заменами, содержащими R38G в комбинации с F42A и E62A, был достаточным для ослабления активации STAT5 в клетках CTLL-2 более чем в 30 000 раз относительно эквивалентной молекулы с интерфейсом связывания с нативным IL-2Rα и вызывал требуемый биологический эффект в первичных иммунных клетках человека

посредством минимизации преимущественной стимуляции иммуносупрессорных клеток Treg относительно эффекторных T- и NK-клеток.

[0056] Кроме того, в работе Roche (см, например, WO2012/107417) описана разработка вариантов IL-2 в контексте гетеродимерных слитых молекул IgG с антигенсвязывающими доменами, специфичными для антигенов, включая, например, опухолевые антигены. В этой работе показано, среди прочего, следующее: (i) замена в положении L72 в IL-2 на G необходима для требуемого нарушения связывания с IL-2Rα и снижения активации Treg человека в контексте замен F42A и Y45A; (ii) требуемые слитые белки IL-2 IgG имеют замену T3A в IL-2 для устранения сайта O-гликозилирования; и (iii) требуемые слитые белки IL-2 IgG имеют замену C125A, чтобы избежать образования межмолекулярных дисульфидных мостиков. В настоящем описании демонстрируется, что варианты IL-2, которые содержат замены в положениях R38G, F42A и E62A, снижают активацию STAT5 в клетках CTLL-2 более чем в 30 000 раз, тогда как варианты IL-2 с заменами в F42A, Y45A и L72G снижают активацию STAT5 в клетках CTLL-2 только в 3800 раз относительно эквивалентной молекулы с интерфейсом связывания с нативным IL-2Rα. Кроме того, как показано в примере 10, варианты IL-2, содержащие интерфейс связывания с нативным IL-2Rα, или любую из тройных замен R38G/F42A/E62A или F42A/Y45A/L72G, имели сопоставимые друг с другом активности в плане активации CD8+ T-клеток. Однако, хотя оба этих варианта с тройной заменой имели значительно сниженную активность в отношении клеток Treg, вариант, содержащий R38G/F42A/E62A был лучше в плане более умеренной разницы между активностью в отношении Treg и эффекторных CD8 клеток (значения EC50 3,0 нМ и 10,7 нМ соответственно), по сравнению с вариантом, содержащим F42A/Y45A/L72G (значения EC50 1,2 и 9,8 нМ соответственно). Кроме того, настоящее описание демонстрирует, что делеция первых пяти N-концевых аминокислот IL-2 может быть использована в качестве предпочтительной стратегии устранения сайта O-гликозилирования, поскольку позволяет избежать какого-либо мутагенеза нативной последовательности IL-2 для этой цели, которая в ином случае может повысить риск потенциальной иммуногенности у людей.

[0057] Кроме того, в недавней работе Cugene (см., например, WO2020/252418), описана разработка вариантов IL-2 в контексте бивалентных гомодимерных слитых белков Fc с IL-2 и указано, среди прочего, следующее: (i) в положении R38 ни одна из замен A, F или G не дает значительно улучшенной специфичности к IL-2Rβγ по сравнению с IL-2Rαβγ при сопоставимом слиянии; (ii) среди исследованных замен, R38A была более полезной (EC50 3,23), чем любая из прочих (EC50 2,0 и 0,42 для R38G и R38F

соответственно) для улучшения такой специфичности (iii) в положении E62 все замены F, H, L и A улучшали специфичность к IL-2Rβγ по сравнению с IL-2Rαβγ при сопоставимом слиянии; (iv) среди исследованных замен, E62F была более полезной (EC50 151), чем любая из прочих (EC50 2,57, 2,38 и 60,5 для E26H, E62L и E62A соответственно) для улучшения такой специфичности и (iii) требуемые слитые белки IL-2-Fc не имеют остатка S в положении 125. Фактически, эталонный IL-2, использованный в работе Cugen, по-видимому, естественным образом включал остаток S125; Cugene рекомендует убрать S при помощи замены (в частности, с использованием замены S125I), тогда как в настоящем описании предлагается замена на S (в частности, с использованием замены C125S). В отличие от этой недавней работы Cugene, в настоящем описании предложены варианты слитого белка IL-2-Fc, которые включают G в положении 38, A в положении 42, A в положении 62 и S в положении 125.

[0058] Очевидно, что идеи, доступные до появления настоящего описания, независимо от того, используются они по отдельности или вместе, позволяют специалистам в данной области создавать варианты IL-2, отличные от описанных в настоящем документе, особенно в контексте слияний с Fc.

2. Белки-варианты интерлейкина-2 (IL-2v)

a. Вариант IL-2 (IL-2v) с уменьшенной аффинностью связывания с альфа-субъединицей рецептора IL-2 (IL-2RA)

[0059] Что касается функциональных признаков, по существу домен варианта IL-2 (IL-2v), например, описанных в настоящем документе слитых белков связывается с альфа-субъединицей рецептора IL-2 (IL-2RA) с пониженной аффинностью, например с KD по меньшей мере 60 мкМ. Альфа-субъединица рецептора IL-2 может быть получена от человека, примата, не являющегося человеком, или мыши. Человеческому IL-2RA (также известному как CD25; IDDM10, IL-2R, IMD41, TCGFR, p55) присвоен идентификатор гена в NCBI: 3559. Мышиному il2ra (также известному как CD25; Il2r; Ly-43) присвоен идентификатор гена в NCBI: 16184. IL-2RA макака резуса присвоен идентификатор гена в NCBI: 574300. IL-2RA *Macaca fascicularis* (яванского макака или макака-крабоеда) присвоен идентификатор гена в NCBI: 102123605. В некоторых вариантах осуществления IL-2v связывается с IL-2RA с равновесной константой диссоциации (K_D) по меньшей мере 60 мкМ (например, 60 мкМ или выше). Кроме того, в некоторых вариантах осуществления домен варианта IL-2 (IL-2v), например, описанных в настоящем документе слитых белков связывается с комплексом бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) и гамма-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-

2RG; CD132) с K_D менее 150 нМ, например менее 1,5 нМ, например менее 120 пМ, например менее 100 пМ, например менее 80 пМ, например менее 75 пМ, например менее 70 пМ, что определено, например, в линии клеток, имеющей искусственный слитый с Fc гетеродимер IL-2Rβ/IL-2Rγ, описанный в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления домен варианта IL-2 (IL-2v), например, описанных в настоящем документе слитых белков связывается с комплексом бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) и гамма-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RG; CD132) с K_D в пределах 10-кратной, например, в пределах 9-кратной, 8-кратной, 7-кратной, 6-кратной, 5-кратной, 4-кратной, 3-кратной, 2-кратной или менее K_D IL-2 дикого типа в эквивалентных условиях. Комплекс бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) и гамма-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RG; CD132) может быть получен от человека, примата, не являющегося человеком, или мыши. Человеческому IL-2RB (также известному как CD122, IL15RB, IMD63, P70-75) присвоен идентификатор гена в NCBI: 3560, и человеческому IL-2RG (также известному как P64; CIDX; IMD4; CD132; SCIDX; IL-2RG; SCIDX1) присвоен идентификатор гена в NCBI: 3561. Мышиному il2rb (также известному как p70; CD122; IL15Rbeta; Il-2Rbeta; IL-15Rbeta; Il-2/15Rbeta) присвоен идентификатор гена в NCBI: 16185, и мышиному il2rg (также известному как gc; p64; [g]c; CD132; gamma(c)) получил идентификатор гена в NCBI: 16186. IL-2RB макака резуса присвоен идентификатор гена в NCBI: 696331, и IL-2RG макака-резуса присвоен идентификатор гена в NCBI: 641338. IL-2RB яванского макака присвоен идентификатор гена в NCBI: 102138714, и IL-2RG макака-резуса присвоен идентификатор гена в NCBI: 102144912. Аффинность связывания можно определять любым способом из данной области. Одним из способов определения аффинности связывания является поверхностный плазмонный резонанс (SPR).

[0060] В различных вариантах осуществления домен варианта IL-2 (Il-2v), например, описанных в настоящем документе слитых белков активирует или индуцирует эквивалентную или более высокую пролиферацию CD8+ Т-клеток относительно wt IL-2, IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления концентрация, при которой IL-2v, например, описанных в настоящем документе слитых белков имеет значение 50% максимальной (EC_{50}) активации сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 5 (STAT5) или сигнализации регуляторных Т-клеток (Treg) по меньшей мере в 1000 раз, например по меньшей мере в 1500 раз, например по меньшей мере в 1700 раз, например по меньшей мере в 2000 раз, например по меньшей мере в 2500 раз больше, чем EC_{50} для активации или сигнализации STAT5 у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44. См., например, Gilmour, *et al., Proc Natl Acad Sci U S A* (1995)

92(23):10772-6; Gaffen, *Cytokine* (2001) 14(2):63-77; Varker, *et al., Clin Cancer Res* (2006) 12(19):5850-8. «Регуляторные Т-клетки» (Treg; клетки Treg), также известные как «супрессорные Т-клетки» представляют собой субпопуляцию Т-клеток, которые являются иммуносупрессорными и по существу подавляют или снижают индукцию и пролиферацию эффекторных Т-клеток. Treg экспрессируют поверхностные биомаркеры CD4 и CD25 (α-цепь рецептора IL-2) и внутриклеточный ДНК-связывающий биомаркер FOXP3. Foxp3+CD4+ Т-клетки человека были разделены на три субфракции на основании уровня экспрессии Foxp3 и молекул клеточной поверхности CD25 и CD45RA. Фенотипы Foxp3hiCD45RA-CD25hi и Foxp3loCD45RA+CD25lo соответствуют супрессивным клеткам Treg, тогда как фракция Foxp3loCD45RA-CD25lo отмечает активированные эффекторные Т-клетки (Teff) без супрессивной активности. Кроме того, клетки Treg пациентов со злокачественным новообразованием по сравнению со здоровыми субъектами, как правило, характеризуются отчетливым профилем экспрессии хемокиновых рецепторов, таких как CCR4, CXCR4 и CCR5, что облегчает их миграцию в опухоли в ответ на соответствующие хемокиновые лиганды, происходящие из опухолевого микроокружения. См., например, Liu, *et al., FEBS J.* (2016) 283(14):2731-48 и Miyara, *et al., Immunity* (2009) 30, 899–911.

[0061] В некоторых вариантах осуществления концентрация, при которой IL-2v, например, описанных в настоящем документе слитых белков вызывает 50% максимальной (EC_{50}) опосредованной IL-2Rαβγ активации или сигнализации STAT5 (например, при измерении при активации STAT5 в клетках CTLL2), по меньшей мере в 2500 раз, например по меньшей мере в 5000 раз, например по меньшей мере в 7500 раз, например по меньшей мере в 10 000 раз, например по меньшей мере в 15 000 раз, например по меньшей мере в 20 000 раз выше, чем EC_{50} для активации или сигнализации STAT5 у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44. См., например, Gilmour, *et al., Proc Natl Acad Sci U S A* (1995) 92(23):10772-6; Gaffen, *Cytokine* (2001) 14(2):63-77. Ortega, *et al., J Immunol.* (1984) 133(4):1970-5; Gillis, *et al., J Immunol.* (1978) 120(6):2027-32.

[0062] В некоторых вариантах осуществления концентрация, при которой IL-2v, например, описанных в настоящем документе слитых белков вызывает 50% максимальной (EC_{50}) пролиферации натуральных киллерных (NK) клеток, по меньшей мере в 10 раз, например по меньшей мере в 12 раз, например по меньшей мере в 15 раз, например по меньшей мере в 16 раз, например по меньшей мере в 18 раз, например по меньшей мере в 20 раз выше, например, при измерении с использованием клеток KHYG-1, чем EC_{50} для пролиферации у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44. См.,

например, Suck, *et al., Exp Hematol* (2005) Oct;33(10):1160-71; Yagita, *et al., Leukemia* (2000) 14(5):922-30; Линия клеток KHYG-1 имеет № DSMZ: ACC 725; ExPASy Cellosaurus KHYG-1 (CVCL_2976); код в CellBank Australia: JCRB0156.

[0063] «Вариант полипептида», как этот термин используется в настоящем документе, представляет собой полипептид, который, как правило, отличается от полипептида, конкретно описанного в настоящем документе, одной или более заменами, делециями, добавлениями и/или вставками. Такие варианты могут встречаться в природе или могут быть получены синтетически, например, путем модификации одной или более из вышеуказанных полипептидных последовательностей, описанных в настоящем документе, и оценки одной или более биологических активностей полипептида, как описано в настоящем документе, и/или с применением любого из ряда методов, хорошо известных в данной области техники.

[0064] Термин «вариант» может также относиться к любой природной или сконструированной молекуле, содержащей одну или более нуклеотидных или аминокислотных мутаций. В одном варианте осуществления мультиспецифическая антигенсвязывающая молекула представляет собой биспецифическую антигенсвязывающую молекулу. В одном варианте осуществления мультиспецифическая антигенсвязывающая молекула представляет собой биспецифическое антитело. Например, соматические варианты могут включать все родственные природные антитела, которые являются частью одной и той же линии дифференцировки В-клеток или получены из нее. Сконструированные варианты могут иметь все одиночные мутации или комбинаторные мутации, внесенные в антитело.

[0065] Что касается структурных признаков, то по существу домен Il-2v, например, описанных в настоящем документе слитых белков не содержит первых пяти аминокислотных остатков, соответствующих аминокислотным положениям 1–5 wt IL-2 (например, не содержит аминокислотную последовательность APTSS (SEQ ID NO: 163)). В контексте настоящего документа нумерация данного полимера аминокислоты или полимера нуклеиновой кислоты «соответствует», является «соответствующей» или «относительно» нумерации выбранного или эталонного аминокислотного полимера или полимера нуклеиновой кислоты, когда положение любого данного полимерного компонента (например, аминокислоты, нуклеотида, также обозначаемого в общем как «остаток») обозначается ссылкой на то же или эквивалентное положение (например, на основе оптимального выравнивания или консенсусной последовательности) в выбранном аминокислотном полимере или полимере нуклеиновой кислоты, а не фактическим

числовым положением компонента в данном полимере. Иными словами, в домене IL-2v, например, описанных в настоящем документе IL-2v и слитых белков с IL-2v первые пять аминокислот, соответствующих нативному или дикого типа зрелому IL-2, отсечены. Для слитых белков на основе человеческого IL-2 нумерация положений IL-2 дается со ссылкой человеческому зрелому IL-2 (№ гена в NCBI: 3558), показанному ниже, или дается со ссылкой SEQ ID NO: 44 (IL-2v, имеющий серин в положении 125 (C125S):

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 216).

[0066] В различных вариантах осуществления домен IL-2v взят (например, основан или получен из) из человеческого IL-2 дикого типа или IL-2 дикого типа примата, не являющегося человеком. Для слитых белков на основе IL-2 макака-резуса нумерация положений IL-2 дается со ссылкой зрелому IL-2 макака-резуса (№ гена в NCBI: 708017), показанному ниже:

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRDTKDLISNINVIVLELKGSETTLMCEYADETATIVEF LNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 217).

[0067] Для слитых белков на основе IL-2 яванского макака нумерация положений IL-2 дается со ссылкой зрелому IL-2 яванского макака (№ гена в NCBI: 102129830), показанному ниже:

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELRHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKSFHLRDTKDLISNINVIVLELKGSETTLMCEYADETATIVEFL NRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 262).

[0068] В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три замены (например, глицином или аланином) в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42, Y45, E61, E62 и L72. В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три, не более трех, не более двух замен (например, глицином или аланином) в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42, Y45, E61 и E62. В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три, не более трех, не более двух замен (например, глицином или аланином) в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42,

Y45 и E62. В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три, не более трех, не более двух замен (например, глицином или аланином) в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42 и E62. В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три, не более трех, не более двух замен в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38G, F42A, Y45G, E61A, E62A и L72G. В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три, не более трех, не более двух замен в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38G, F42A, Y45G, E61A и E62A. В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три, не более трех, не более двух замен в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38G, F42A, Y45G и E62A. В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три, не более трех, не более двух замен в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38G, F42A и E62A. Приведенные выше номера положений относятся к IL-2v SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления IL-2v не содержит аминокислотной замены в одном или более или всех положениях, выбранных из группы, состоящей из D20, Y45, E61, E68, V69, L72, A73, L80, R81, L85, L86, I87, I92 и Q126. В некоторых вариантах осуществления IL-2v не содержит аминокислотной замены в одном или более или всех положениях, выбранных из группы, состоящей из H16, D20, E61, N88 и V91.

[0069] В некоторых вариантах осуществления IL-2v содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1–42, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-42. Иллюстративные последовательности IL-2v на основе человеческого IL-2 дикого типа, включая SEQ ID NO: 1–44, представлены в таблице A.

ТАБЛИЦА А. Вариант IL-2 с уменьшенным связыванием с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA; CD25)		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полипептидная последовательность**
1	Δ1-5_R38X_1_ T41X_2_F42X_3_ Y45X_4_E61X_5_ E62X_6_E68X_7_ L72X_8_Q74X_9_ Y107X_{10}_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_2 представляет собой T, G или A X_3 представляет собой F, G или A X_4 представляет собой Y, G или A X_5 представляет собой E, G или A X_6 представляет собой E, G или A X_7 представляет собой E, G или A X_8 представляет собой L, G или A X_9 представляет собой Q, G или A X_{10} представляет собой Y, G или A	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLX$_2$X$_3$KFX$_4$MPKKATELKH LQCLEX$_5$X$_6$LKPLEX$_7$VLNX$_8$AX$_9$SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE X$_{10}$ADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
2	Δ1-5_R38X_1_ F42X_3_Y45X_4_ E61X_5_E62X_6_ L72X_8_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_3 представляет собой F, G или A X_4 представляет собой Y, G или A X_5 представляет собой E, G или A X_6 представляет собой E, G или A X_8 представляет собой L, G или A	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_3$KFX$_4$MPKKATELKH LQCLEX$_5$X$_6$LKPLEEVLNX$_8$AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
3	Δ1-5_ R38X_1_F42X_3_ Y45X_4_E61X_5_ E62X_6_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_3 представляет собой F, G или A	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_3$KFX$_4$MPKKATELKH LQCLEX$_5$X$_6$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYA DETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

ТАБЛИЦА А. Вариант IL-2 с уменьшенным связыванием с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA; CD25)		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полипептидная последовательность**
	X_4 представляет собой Y, G или A X_5 представляет собой E, G или A X_6 представляет собой E, G или A	
4	Δ1-5_R38X_1_F42X_3_Y45X_4_E62X_6_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_3 представляет собой F, G или A X_4 представляет собой Y, G или A X_6 представляет собой E, G или A	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_3$KFX$_4$MPKKATELKHLQCLEEX$_6$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
5	Δ1-5_ R38X_1_F42X_2_ E62X_5_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_3 представляет собой F, G или A X_6 представляет собой E, G или A	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_3$KFYMPKKATELKHLQCLEEX$_6$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
6	Δ1-5_ R38X_1_F42A_E62A_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
7	Δ1-5_R38G_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
8	Δ1-5_R38A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

ТАБЛИЦА А. Вариант IL-2 с уменьшенным связыванием с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA; CD25)		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полипептидная последовательность**
9	Δ1-5_T41G_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLGFKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
10	Δ1-5_T41A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLAFKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
11	Δ1-5_F42G_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTGKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
12	Δ1-5_F42A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
13	Δ1-5_Y45G_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
14	Δ1-5_Y45A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFAMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
15	Δ1-5_E61A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
16	Δ1-5_E62A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

ТАБЛИЦА А. Вариант IL-2 с уменьшенным связыванием с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA; CD25)		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полипептидная последовательность**
17	Δ1-5_E68A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEAVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
18	Δ1-5_L72G_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
19	Δ1-5_Q74G_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAGSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
20	Δ1-5_ Y107G_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEGADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
21	Δ1-5_ Y107A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEAADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
22	Δ1-5_ Y45G_E61A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQ CLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
23	Δ1-5_ Y45G_E62A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQ CLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
24	Δ1-5_ R38G_Y45G_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFGMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

ТАБЛИЦА А. Вариант IL-2 с уменьшенным связыванием с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA; CD25)		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полипептидная последовательность**
25	Δ1-5_ R38G_E61A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
26	Δ1-5_ F42A_E61A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQ CLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
27	Δ1-5_ F42A_Y45G_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFGMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
28	Δ1-5_Y45G_ E61A_E62A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQ CLEAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
29	Δ1-5_E61A_ E62A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
30	Δ1-5_R38G_ F42A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
31	Δ1-5_F42A_Y45A_ L72G_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
32	Δ1-5_R38G_F42A_ Y45G_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFGMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

ТАБЛИЦА А. Вариант IL-2 с уменьшенным связыванием с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA; CD25)		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полипептидная последовательность**
33	Δ1-5_F42A_ E62A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQ CLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
34	Δ1-5_F42A_Y45G_ E62A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFGMPKKATELKHLQ CLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
35	Δ1-5_F42A_Y45G_ E61A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFGMPKKATELKHLQ CLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
36	Δ1-5_R38G_Y45G_ E61A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFGMPKKATELKHLQ CLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
37	Δ1-5_R38G_F42A_ E61A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFYMPKKATELKHLQ CLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
38	Δ1-5_R38G_Y45G_ E62A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFGMPKKATELKHLQ CLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
39	Δ1-5_R38G_ E62A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
40	Δ1-5_R38G_F42A_ E62A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFYMPKKATELKHLQ CLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

ТАБЛИЦА А. Вариант IL-2 с уменьшенным связыванием с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA; CD25)		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полипептидная последовательность**
41	Δ1-5_F42A_E61A_ E62A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQ CLEAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
42	Δ1-5_R38G_E61A_ E62A_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
43	Δ1-5_C125S	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
44	T3A_C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

[0070] Можно вносить модификации в структуру Il-2v и слитых полинуклеотидов и полипептидов IL-2v, описанных в настоящем документе, и все еще получить функциональную молекулу, которая кодирует вариант или производное полипептида с требуемыми характеристиками. Когда желательно изменить аминокислотную последовательность полипептида для создания эквивалентного или даже улучшенного варианта или части полипептида, описанного в настоящем документе, специалист в данной области техники, как правило, изменяет один или более кодонов кодирующей последовательности ДНК.

[0071] Например, некоторые аминокислоты могут быть заменены другими аминокислотами в структуре белка без заметной потери его способности связывать другие полипептиды (например, антигены) или клетки. Так как именно связывающая способность и природа белка определяют его биологическую функциональную активность, определенные замены аминокислотной последовательности могут быть произведены в последовательности белка и, конечно, в его кодирующей последовательности ДНК, и тем не менее получить белок с аналогичными свойствами. Таким образом, предполагается, что различные изменения могут быть внесены в полипептидные последовательности описанных антител и их антигенсвязывающие фрагменты или соответствующие последовательности ДНК, которые кодируют указанные полипептиды без заметной потери их биологической эффективности или активности.

[0072] Во многих случаях вариант полипептида будет содержать одну или более консервативных замен. «Консервативная замена» представляет собой замену, при которой аминокислота заменяется другой аминокислотой, которая имеет аналогичные свойства, так что специалист в области химии пептидов может ожидать, что вторичная структура и профиль гидропатичности полипептида по существу не изменится.

[0073] Используемый в настоящем документе термин «идентичность» означает процентное содержание идентичных нуклеотидных или аминокислотных остатков в соответствующих положениях в двух или более последовательностях, когда последовательности выровнены для максимального сопоставления последовательностей, т. е. с учетом гэпов и вставок. Последовательности по существу выровнены для максимального соответствия по обозначенной области, например области по меньшей мере 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или более аминокислот или нуклеотидов длиной и может быть вплоть до полной длины эталонного полипептида или полинуклеотидной последовательности. Для сравнения последовательностей, как правило, одна последовательность выступает в качестве эталонной последовательности, с которой

сравнивают испытуемую последовательность. При применении алгоритма сравнения последовательности испытуемые и эталонные последовательности вводят в компьютерную программу, при необходимости обозначают координаты подпоследовательности и обозначают параметры программы алгоритма последовательности. В противном случае можно применять стандартные параметры. Впоследствии алгоритм сравнения последовательностей рассчитывает процентную идентичность последовательности для испытуемой (-ых) последовательности (-ей) по отношению к эталонной последовательности на основе заданных параметров программы.

[0074] При сравнении полинуклеотидных и полипептидных последовательностей две последовательности называют «идентичными», если последовательность нуклеотидов или аминокислот в двух последовательностях является одинаковой при выравнивании для максимального соответствия, как описано ниже. Сравнения двух последовательностей обычно выполняются путем сравнивания последовательностей в окне сравнения для идентификации и сравнения локальных областей сходства последовательностей. Используемый в настоящем документе термин «окно сравнения» относится к сегменту из по меньшей мере 20 смежных положений, как правило, от 30 до 75 смежных положений, от 40 до 50 смежных положений или по всей длине последовательности, в котором последовательность может сравниваться с эталонной последовательностью с таким же количеством смежных положений после того, как две последовательности были оптимально выровнены.

[0075] Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения может быть проведено с использованием программы Megalign в пакете биоинформатического программного обеспечения Lasergene (DNASTAR, Inc., Мэдисон, штат Висконсин) с использованием параметров по умолчанию. В этой программе реализовано несколько схем выравнивания, описанных в следующих ссылках: Dayhoff, M.O. (1978) A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. B Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358; Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenes pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D.G. and Sharp, P.M. (1989) CABIOS 5: 151-153; Myers, E.W. and Muller W. (1988) CABIOS 4:11-17; Robinson, E.D. (1971) Comb. Theor 77: 105; Santou, N. Nes, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4:406-425; Sneath, P.H.A. and Sokal, R.R. (1973) Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W.J. and Lipman, D.J. (1983) Proc. Natl. Acad., Sci. USA 80:726-730.

[0076] В качестве альтернативы оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения может быть выполнено с помощью алгоритма для локального выравнивания согласно Smith and Waterman (1981) Add. APL. Math 2:482, алгоритма глобального выравнивания Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:443, способа поиска сходства по Pearson and Lipman, (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444, посредством компьютеризированной реализации данных алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA, и TFASTA в Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., г. Мэдисон, штат Висконсин, США) или посредством визуального осмотра.

[0077] Одним примером алгоритмов, которые подходят для определения процента идентичности последовательности и сходства последовательности, являются алгоритмы BLAST и BLAST 2.0, описанные в Altschul et al., (1977) Nuc. Acids Res. 25:3389-3402 и Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410, соответственно. BLAST и BLAST 2.0 можно использовать, например, с параметрами, описанными в настоящем документе, для определения процентной идентичности последовательностей полинуклеотидов и полипептидов, описанных в настоящем документе. Программное обеспечение для проведения анализов BLAST публично доступно на сайте Национального центра биотехнологической информации (ncbi.nlm.nih.gov).

[0078] В одном иллюстративном примере совокупные баллы могут быть рассчитаны с использованием параметров M для нуклеотидных последовательностей (балл вознаграждения для пары совпадающих остатков; всегда > 0) и N (штрафной балл за несовпадающие остатки; всегда < 0). Расширение зачетов слов в каждом направлении прекращает, когда: совокупный балл выравнивания падает на величину X от его максимального достигнутого значения; совокупный балл стремится к нулю или ниже вследствие накопления одного или более отрицательных баллов выравнивания остатков; или в конце каждой последовательности. Параметры W, T и X алгоритма BLAST определяют чувствительность и скорость выравнивания. Программа BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) использует по умолчанию длину слова (W), равную 11, и математическое ожидание (E), равное 10, и матрицу весов BLOSUM62 (см. Henikoff and Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915), выравнивания (B), равные 50, ожидание (E), равное 10, M = 5, N = -4 и сравнение обеих цепей.

[0079] Для аминокислотных последовательностей, матрица подсчета балов может использоваться для расчета совокупного балла. Расширение зачетов слов в каждом направлении прекращает, когда: совокупный балл выравнивания падает на величину X от

его максимального достигнутого значения; совокупный балл стремится к нулю или ниже вследствие накопления одного или более отрицательных баллов выравнивания остатков; или в конце каждой последовательности. Параметры W, T и X алгоритма BLAST определяют чувствительность и скорость выравнивания.

[0080] В одном подходе «процент идентичности последовательностей» определяется путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей в окне сравнения из по меньшей мере 20 положений, где часть полинуклеотидной или полипептидной последовательности в окне сравнения может иметь добавления или делеции (т. е., гэпы) 20 процентов или менее, как правило, от 5 до 15 процентов или от 10 до 12 процентов, по сравнению с эталонными последовательностями (которые не имеют добавлений или делеций) для оптимального выравнивания двух последовательностей. Процент рассчитывается путем определения количества положений, в которых идентичные основания нуклеиновой кислоты или аминокислотные остатки встречаются в обеих последовательностях, чтобы получить количество совпадающих положений, путем деления количества совпадающих положений на общее количество положений в эталонной последовательности (т. е. размер окна) и умножение результатов на 100 для получения процента идентичности последовательностей.

[0081] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, не содержат сигнальный пептид. В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, содержат N-концевой сигнальный пептид. Сигнальный пептид может быть эндогенным сигнальным пептидом (например, из нативного белка IL-2 или белка дикого типа) или происходить из гетерологичного полипептида. В различных вариантах осуществления сигнальный пептид или лидерная последовательность принадлежит исходному белку, выбранному из сывороточного белка, иммуноглобулина, цитокина, хемокина, белка-шаперона, инвариантного белка и белка, который направляет белки в лизосомальный компартмент. В различных вариантах осуществления сигнальный пептид или лидерная последовательность взята из исходного белка, выбранного из колониестимулирующего фактора 2 (CSF2, GM-CSF), тканевого активатора плазминогена (PLAT, t-PA), хемокинового лиганда 7 с мотивом C-C (CCL7, MCP-3), хемокинового лиганда 10 с мотивом C-X-C (CXCL10, IP-10), CD74 (p33; DHLAG; HLADG; иммуноглобулина каппа; Ia-GAMMA, инвариантная цепь), сывороточного альбумина (ALB), протеогликана 1 со SPARC- (остеонектин-), cwcv- и

kazal-подобными доменами (SPOCK1); протеогликана 2 со SPARC- (остеонектин-), cwcv- и kazal-подобными доменами (SPOCK2); полиубиквитина B/C (UBB/UBC), кальретикулина (CALR) и белка G вируса везикулярного стоматита (VSV-G). В различных вариантах осуществления сигнальный пептид или лидерная последовательность взята из исходного белка, выбранного из колониестимулирующего фактора 2 (CSF2, GM-CSF), иммуноглобулина каппа; Ia-GAMMA, инвариантная цепь) и сывороточного альбумина (ALB). В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид получают из сигнального пептида сывороточного альбумина (например, содержащего аминокислотную последовательность KWVTFISLLFLFSSAYS (SEQ ID NO: 218). В различных вариантах осуществления сигнальный пептид или лидерная последовательность выбрана из аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 218–231 или последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична любой из SEQ ID NO: 218-231. Иллюстративные сигнальные последовательности, которые могут быть использованы в настоящем IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например в слитых белках Fc-IL-2v и их гомодимерах и гетеродимерах, представлены в таблице B.

Таблица B. Иллюстративные сигнальные последовательности

SEQ ID NO:	**название исходного белка**	**ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ**
218	альбумин	KWVTFISLLFLFSSAYS
219	IL-2	MYRMQLLSCIALSLALVTNS
220	SPOCK1	MPAIAVLAAAAAAWCFLQVES
221	SPOCK2	MRAPGCGRLVLPLLLLAAAALA
222	Ig каппа	MDMRVPAQLLGLLLLWLSGARC
223	CSF2, GM-CSF	MWLQSLLLLGTVACSISV
224	PLAT, t-PA	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSAR
225	CD74	MHRRRSRSCREDQKPV
226	β-катенин	MRKAAVSHWQQQSYLDSGIHSGATTTAPSLS
227	CCL7, MCP-3	MKASAALLCLLLTAAAFSPQGLA
228	убиквитин	MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPD QQRLIFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRLRGG
229	кальретикулин	MLLSVPLLLGLLGLAVA
230	VSV-G	MKCLLYLAFLFIGVNC
231	CXCL10, IP-10	MNQTAILICCLIFLTLSGIQG

[0082] Сигнальный пептид может быть сконструирован таким образом, чтобы отщепляться, например, после секреции из клетки, с образованием зрелого слитого белка. Модифицированный сигнальный пептид человеческого сывороточного альбумина для секреции белков в клетках, которые могут найти применение при экспрессии настоящих

слитых белков, описан, например, в Attallah, *et al.*, *Protein Expr Purif.* (2017) 132:27-33. Дополнительные последовательности сигнальных пептидов для применения в экспрессии описанных в настоящем документе слитых белков описаны, например, в Kober, *et al.*, *Biotechnol Bioeng.* (2013) 110(4):1164-73.

[0083] В некоторых вариантах осуществления домен IL-2v содержит последовательность IL-2 мыши или получен из нее. IL-2 *Mus musculus* присвоен идентификатор гена в NCBI 16183. Для слитых белков на основе IL-2 мыши нумерация положений IL-2 дается со ссылкой на зрелый IL-2 мыши, показанный ниже:

APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKF YLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTF ECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ (SEQ ID NO: 234).

[0084] Иллюстративные домены IL-2v, основанные или полученные из мышиного IL-2 дикого типа, имеющего уменьшенное связывание с IL-2RA мыши (также известным как il2ra, CD25; Il2r; Ly-43; № гена в NCBI: 16184), представлены в таблице D. По существу домен IL-2v описанных в настоящем документе слитых белков не содержит первых 23 аминокислотных остатков зрелой последовательности мышиного IL-2 дикого типа (например, не содержит аминокислотную последовательность APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQ (SEQ ID NO: 235)). В некоторых вариантах осуществления мышиный IL-2v содержит аланин в положении 140 (C140) и по меньшей мере одну, две или по меньшей мере три замены в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R52, F56, Y59, E76, L86, причем номера положений соответствуют последовательности зрелого мышиного IL-2, представленной SEQ ID NO: 234. В некоторых вариантах осуществления мышиный IL-2v содержит аланин в положении 140 (C140) и по меньшей мере одну, две или по меньшей мере три замены в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R52, F56, Y59, E76, L86, причем номера положений соответствуют зрелому мышиному IL-2, представленному SEQ ID NO: 234. В некоторых вариантах осуществления мышиный IL-2v содержит аминокислотную последовательность, соответствующую остаткам 250–375 аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 166–171, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 250–375

аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 166–171.

[0085] При необходимости или желании, полипептиды IL-2v, описанные в настоящем документе, могут быть пегилированными или не пегилированными.

b. Полипептид, увеличивающий период полужизни в сыворотке

[0086] Описанные в настоящем документе слитые белки содержат вариант IL-2, который связывается с IL-2RA с уменьшенной аффинностью связывания, и полипептид, увеличивающий период полужизни в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит в последовательном порядке от N-конца к C-концу полипептид, увеличивающий период полужизни в сыворотке (например, область Fc) и IL-2v. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит в последовательном порядке от N-конца к C-концу IL-2v и полипептид, увеличивающий период полужизни в сыворотке (например, область Fc). Полипептиды, которые могут быть использованы для увеличения периода полужизни в сыворотке другого полипептида, например, при связывании или слиянии, известны в данной области и могут быть использованы в настоящих слитых белках. Иллюстративные полипептиды, увеличивающие период полужизни в сыворотке, которые могут быть связаны или слиты с описанным в настоящем документе IL-2v, включают, без ограничений, кристаллизуемую область фрагмента иммуноглобулина (область Fc), один или более фрагментов сывороточного альбумина, связывающий альбумин белок или пептид, IgG, полипептид XTEN, богатый пролином/аланином/серином (PAS) полипептид, эластин-подобный полипептид. IL-2v, связанный или слитый с одним или более фрагментами сывороточного альбумина, альбумин-связывающим белком или пептидом, IgG, полипептидом XTEN, богатым пролином/аланином/серином (PAS) полипептидом, эластин-подобным полипептидом, не должен быть обязательно димеризован (например, не должен обязательно образовывать гомодимеры или гетеродимеры). Один или более фрагментов сывороточного альбумина, альбумин-связывающий белок или пептид, IgG, полипептид XTEN, богатый пролином/аланином/серином (PAS) полипептид, эластин-подобный полипептид может быть связан или слит с любым или обоими из N-конца или C-конца IL-2v. Иллюстративные белковые полимеры XTEN, которые можно использовать в настоящих слитых белках IL-2v, описаны, например, в Schellenberger, *et al., Nat Biotechnol.* 2009 Dec;27(12):1186-90; Podust, *et al.*, *Journal of Controlled Release* 240 (2016) 52–66; WO2010091122, WO2011123813, WO2013130683, WO2016077505 и WO2017197048. Иллюстративные полипептиды, богатые пролином/аланином/серином (PAS), которые

можно использовать в настоящих слитых белках IL-2v, описаны, например, в Schlapschy, *et al., Protein Eng Des Sel.* (2013) 26(8):489-501 и Breibeck, *et al., Biopolymers.* (2018) Jan;109(1). doi: 10.1002/bip.23069, WO2016122806 и WO2016130451. Вышеуказанные источники включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме для всех целей.

[0087] В некоторых вариантах осуществления полипептид, увеличивающий период полужизни в сыворотке, представляет собой кристаллизуемую область фрагмента иммуноглобулина (область Fc). Как правило, Fc-домен состоит или получен из того же биологического вида, что и домен IL-2v (например, человека, собаки, кошки, мыши или обезьяны). В некоторых вариантах осуществления область Fc получают из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления область Fc получают из IgG1 или IgG4 человека.

[0088] В некоторых вариантах осуществления модификации Fc могут способствовать увеличению периода полужизни в сыворотке или снижению эффекторной функции молекулы антитела. В других вариантах осуществления некоторые из этих модификаций снижают эффекторную функцию антитела и увеличивают период полужизни антитела. В некоторых вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, шесть или менее, пять или менее, четыре или менее, три или менее, два или менее или один модифицированный (-ые) аминокислотный (-ые) остаток (-и) Fc. Примеры аминокислотных замен описаны ниже.

[0089] В некоторых вариантах осуществления Fc-домен слитого белка не содержит шарнирную область; она полностью или частично усечена или удалена. Структурная шарнирная область человеческих антител IgG1, IgG2 и IgG4 представляет собой пептидный линкер из 19–23 аминокислот, содержащий от двух до четырех остатков цистеина, генетически кодируется на шарнирном экзоне вместе с 5'-концом экзона CH2, и позволяет создавать дисульфидные мостики между первым и вторым Fc-доменами (Roux, *et al., J. Immunol.* (1998) 161:4083). Структурная шарнирная область состоит из положений аминокислотных остатков 216–238 (нумерация EC) или 226–251 (нумерация по Кабату) (идентифицирована на imgt.org). В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит или получена из изотипа человеческого IgG4 и не содержит аминокислотную последовательность ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO: 236). В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит или получена из изотипа человеческого IgG1 и не

содержит аминокислотную последовательность EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 237) или EPKSCDKTHTCPPCPAPELL (SEQ ID NO: 238).

Мутации Fc, которые увеличивают период полужизни в сыворотке

[0090] В некоторых вариантах осуществления область Fc имеет модификации аминокислот, которые способствуют увеличению периода полужизни слитого белка в сыворотке. Описаны мутации, которые увеличивают период полужизни антитела. В одном варианте осуществления константная область слитых белков Fc-IL-2v, описанных в настоящем документе, включает замену метионина на тирозин в положении 252 (нумерация EU), замену серина на треонин в положении 254 (нумерация EU) и замену треонина на глутаминовую кислоту в положении 256 (нумерация EU). См., например, патент США № 7,658,921. Этот тип мутанта, обозначенный как «мутант YTE», демонстрирует четырехкратное увеличение периода полужизни по сравнению с версиями того же антитела дикого типа (Dall'Acqua, *et al.*, J Biol Chem, 281: 23514-24 (2006); Robbie, *et al.*, Antimicrob Agents Chemotherap., 57(12):6147-6153 (2013)). В некоторых вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат константный домен IgG, содержащий одну, две, три или более аминокислотных замен аминокислотных остатков в положениях 251–257, 285–290, 308–314, 385–389 и 428–436 (нумерация EC). Альтернативно, замены M428L и N434S («LS») могут увеличивать фармакокинетический период полужизни слитого белка. В других вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат замену M428L и N434S (нумерация EC). В других вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат мутации T250Q и M428L (нумерация EC). В других вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат мутации H433K и N434F (нумерация EC).

Мутации Fc, которые снижают или устраняют эффекторную активность

[0091] В некоторых вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, могут иметь Fc-домен с аминокислотными заменами, которые снижают или устраняют эффекторную функцию Fc (включая, например, антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC), антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) и комплементзависимую цитотоксичность (CDC)).

[0092] В некоторых вариантах осуществления область Fc изменяют путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком для уменьшения или устранения эффекторной (-ых) функции (-й) антитела. Например, одна или более аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков 234, 235, 236, 237, 297,

318, 320 и 322 (нумерация EU), могут быть заменены другим аминокислотным остатком, так что слитый белок имеет сниженную аффинность к эффекторному лиганду. Эффекторный лиганд, аффинность к которому изменена, может быть, например, Fc-рецептором (например, в положениях остатков 234, 235, 236, 237, 297 (нумерация EC)) или компонентом C1 комплемента (например, в положениях остатков 297, 318, 320, 322 (нумерация EC)). Патенты США № 5,624,821 и 5,648,260, оба принадлежат Winter *et al.*

[0093] Модификации Fc, которые снижают или устраняют эффекторную функцию, включают замены, вставки и делеции, например, в одном или более положениях, включая 234, 235, 236, 237, 267, 269, 325 и 328, например 234G, 235G, 236R, 237K, 267R, 269R, 325L и 328R (нумерация EC). Кроме того, вариант Fc может содержать 236R/328R. Другие модификации для уменьшения взаимодействий FcγR и комплемента включают замены в положениях 297A, 234A, 235A, 318A, 228P, 236E, 268Q, 309L, 329G, 330S, 331S, 220S, 226S, 229S, 238S, 233P и 234V (нумерация EC). Эти и другие модификации рассмотрены в Strohl (2009) Current Opinion in Biotechnology 20:685-691; см. также, Schlothauer, *et al.*, *Protein Eng Des Sel.* (2016) 29(10):457--466). Эффекторные функции (как ADCC, так и активация комплемента) могут быть снижены при сохранении связывания неонатального FcR (поддержание периода полужизни) путем мутации остатков IgG в одном или более положениях 233–236 и 327–331, таких как E233P, L234V, L235A, необязательно G236A, A327G, A330S и P331S в IgG1; E233P, F234V, L235A, необязательно G236A, в IgG4; и A330S и P331S в IgG2 (нумерация EC). См. Armour *et al.* (1999) Eur. J. Immunol. 29:2613; WO 99/58572. Другие мутации, снижающие эффекторную функцию, включают L234A и L235A в IgG1 (Alegre *et al.* (1994) Transplantation 57:1537); V234A и G237A в IgG2 (Cole *et al.* (1997) J. Immunol. 159:3613; см. также патент США № 5,834,597); и S228P и L235E для IgG4 (Reddy *et al.* (2000) J. Immunol. 164:1925). Другая комбинация мутаций для снижения эффекторной функции в человеческом IgG1 включает L234F, L235E и P331S. Oganesyan *et al.* (2008) Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr. 64:700. См. в целом Labrijn et gal. (2008) Curr. Op. Immunol. 20:479. Дополнительные мутации, снижающие эффекторную функцию в контексте слитого белка Fc (IgG1) (абатацепт), включают C226S, C229S и P238S (нумерация EC). Davis *et al.* (2007) J. Immunol. 34:2204.

[0094] Активность ADCC может быть снижена путем модификации области Fc. В некоторых вариантах осуществления сайты, которые влияют на связывание с Fc-рецепторами, могут быть удалены, например сайты, отличные от сайтов связывания рецепторов реутилизации. В других вариантах осуществления область Fc может быть модифицирована для удаления сайта ADCC. Примеры сайтов ADCC были описаны

относительно сайтов ADCC в IgG1 (Sarmay, *et al*, (1992) Molec. Immunol. 29 (5): 633-9). В одном варианте осуществления вариант G236R и L328R IgG1 человека эффективно устраняет связывание с FcγR (Horton, *et al.* (2011) J. Immunol. 186:4223 и Chu, *et al.* (2008) Mol. Immunol. 45:3926). В других вариантах осуществления Fc, имеющая пониженное связывание с FcγR, имеет аминокислотные замены L234A, L235E и G237A. Gross, *et al.* (2001) Immunity 15:289. Модификации в области Fc IgG для уменьшения связывания с FcγRI для уменьшения ADCC (например, 234A; 235E; 236A; G237A), указанные в WO 88/007089, можно использовать в настоящих слитых белках. См. также Duncan & Winter (1988) Nature 332:563; Chappel *et al.* (1991) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 88:9036; и Sondermann *et al.* (2000) Nature 406:267 (в которых обсуждается влияние этих мутаций на связывание с FcγRIII).

[0095] Активность CDC также может быть снижена путем модификации области Fc. Мутации в положениях IgG1 D270, K322, P329 и P331, особенно аланиновые мутации D270A, K322A, P329A и P331A, значительно снижают способность соответствующего антитела связываться с C1q и активировать комплемент (Idusogie *et al.* (2000) J. Immunol. 164:4178; WO 99/51642. Было показано, что модификация в положении 331 IgG1 (например, P331S) снижает связывание комплемента (Tao *et al.* (1993) J. Exp. Med. 178:661; Xu Y, *et al.* J Biol Chem. 1994. 269, 3469-74; и Canfield & Morrison (1991) J. Exp. Med. 173:1483). В еще одном примере один или более аминокислотных остатков в положениях аминокислот с 231 по 239 изменены, чтобы тем самым снизить способность антитела фиксировать комплемент (WO 94/29351). В настоящих слитых белках можно использовать модификации в области Fc IgG, указанные в WO 88/007089, которые уменьшают или устраняют связывание с компонентом комплемента C1q и, следовательно, уменьшают или устраняют CDC (например, E318A или V/K320A и K322A/Q).

[0096] В некоторых вариантах осуществления Fc с пониженной фиксацией комплемента имеет аминокислотные замены A330S и P331S. Gross *et al.* (2001) Immunity 15:289.

[0097] Другие варианты Fc со сниженной ADCC и/или CDC описаны в Glaesner *et al.* (2010) Diabetes Metab. Res. Rev. 26:287 (F234A и L235A для снижения ADCC и ADCP в IgG4); Hutchins *et al.* (1995) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 92:11980 (F234A, G237A и E318A в IgG4); An *et al.* (2009) MAbs 1:572 и публикации заявки на патент США 2007/0148167 (H268Q, V309L, A330S и P331S в IgG2); McEarchern *et al.* (2007) Blood 109:1185 (C226S,

C229S, E233P, L234V, L235A в IgG1); Vafa *et al.* (2014) Methods 65:114 (V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S в IgG2) (нумерация EC).

[0098] В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит Fc, по существу не имеющий эффекторной функции, например, Fc уменьшает или исключает связывание с FcγR и уменьшает или устраняет фиксацию комплемента, например, не является эффекторной. Иллюстративная Fc, которая не является эффекторной, например Fc IgG1, содержит следующие пять мутаций: L234A, L235E, G237A, A330S и P331S (нумерация EC) (Gross *et al.* (2001) Immunity 15:289). Эти пять замен можно комбинировать с N297A для устранения гликозилирования.

Мутации, облегчающие гетеродимеризацию

[0099] В некоторых вариантах осуществления первый и второй Fc-домены имеют мутации для облегчения гетеродимеризации. Мутации в парах Fc-доменов, которые облегчают или способствуют гетеродимеризации, рассматриваются в Ha, *et al.*, Front. Immunol. (2016) 7:394. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-домен и второй Fc-домен содержат следующие аминокислотные замены (нумерация EC) соответственно (или наоборот): T366W и T366S/L368A/Y407V; T366W/S354C и T366S/L368A/Y407V/Y349C; S364H/F405A и Y349T/T394F; T350V/L351Y/F405A/Y407V и T350V/T366L/K392L/T394W; K360D/D399M/Y407A и E345R/Q347R/T366V/K409V; K409D/K392D и D399K/E356K; K360E/K409W и Q347R/D399V/F405T; K360E/K409W/Y349C и Q347R/D399V/F405T/S354C; F405L и K409R; или K370E/K409W и E357N/D399V/F405T.

[0100] В некоторых вариантах осуществления гетеродимеризация области Fc двух разных содержащих тяжелую цепь молекул может быть облегчена с помощью так называемых мутаций «выступы-во-впадины» (Atwell *et al.* 1997. JMB 270:26-35). Мутации типа «впадина» (T366S, L368A и Y407V) включены в одну Fc-содержащую цепь, мутация типа «выступ» T366W включена в другую цепь. Кроме того, мутация C220S может быть включена в шарнирную область IgG1 scFv-содержащего плеча для устранения свободного цистеина, который в противном случае образует дисульфидную связь с соответствующим цистеином в легкой цепи в IgG1 дикого типа. Котрансфекция таких конструкций приводит к преимущественному образованию гетеродимерного Fc с низкими уровнями гомодимерных загрязняющих примесей. Кроме того, включение мутации S354C может быть включено в Fc, имеющую мутации типа «впадина», а мутация Y349C в Fc, имеющей мутации «выступ», может необязательно использоваться для создания ковалентной связи

между двумя половинами гетеродимерного Fc, если дополнительно необходима термодинамическая стабильность (Merchant *et al.* 1998. Nat. Biotechnol. 16: 677-81).

[0101] Чтобы облегчить очистку гетеродимерной молекулы от гомодимерных загрязняющих примесей, мутации H435R или H435R+Y436F для уменьшения или устранения связывания с белком A могут быть введены в одну, но не в обе цепи, содержащие Fc (Jendeberg, L. *et al.* 1997 J. Immunol. Methods 201:25–34). Это уменьшает или устраняет связывание с белком A гомодимерной загрязняющей примеси, содержащей эти мутации, и значительно упрощает очистку требуемого гетеродимера от остаточной гомодимерной загрязняющей примеси с помощью дополнительных стадий хроматографии (например, ионообменной, например анионообменной). В вариантах осуществления, внедряющих мутации H435R (или H435R+Y436F) в первую или вторую область Fc тяжелой цепи, если область VH в той же тяжелой цепи получают из вариабельной области семейства VH3, эта область VH также может включать аминокислотные замены, как описано в настоящем документе, для уменьшения или устранения связывания с белком A всей тяжелой цепи.

Fc изотипа IgG1

[0102] В одном варианте осуществления область Fc содержит или получена из IgG1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет химерную константную область тяжелой цепи (например, имеющую область CH1, шарнирную область, область CH2 IgG4 и область CH3 IgG1).

[0103] Антитела IgG1 существуют в различных аллотипах и изоаллотипах. В конкретных вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, включают тяжелую цепь IgG1, имеющую аллотип G1m1; nG1m2; G1m3; G1m17,1; G1m17,1,2; G1m3,1; или G1m17. Каждый из этих аллотипов или изоаллотипов характеризуется следующими аминокислотными остатками в указанных положениях в пределах константной области тяжелой цепи (Fc) IgG1 (нумерация EC):

G1m1: D356, L358;
nG1m1: E356, M358;
G1m3: R214, E356, M358, A431;
G1m17,1: K214, D356, L358, A431;
G1m17,1,2: K214, D356, L358, G431;
G1m3,1: R214, D356, L358, A431; и
G1m17: K214, E356, M358, A431.

[0104] В конкретном варианте осуществления домен IL-2v или его усеченный фрагмент связан непосредственно или связан через промежуточную аминокислотную последовательность (например, линкер G-S) с последовательностью IgG1m3 дикого типа или ее фрагментом, представленным ниже.

EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 74). Например, в различных вариантах осуществления у фрагмента IgG1m3 удалены первые пять остатков (EPKSC; SEQ ID NO: 232), и он имеет следующую последовательность:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 233).

[0105] В некоторых вариантах осуществления слитый белок Fc-IL-2v имеет изотип IgG1. В некоторых вариантах осуществления слитый белок Fc-IL-2v содержит константную область человеческого IgG1. В некоторых вариантах осуществления область Fc человеческого IgG1 содержит одну или более модификаций. Например, в некоторых вариантах осуществления область Fc содержит одну или более аминокислотных замен (например, по сравнению с областью Fc дикого типа того же изотипа). В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более аминокислотных замен выбраны из N297A, N297Q (Bolt S *et al.* (1993) Eur J Immunol 23:403-411), D265A, L234A, L235A (McEarchem *et al.*, (2007) Blood, 109:1185-1192), C226S, C229S (McEarchem *et al.*, (2007) Blood. 109:1185-1192), P238S (Davis *et al.*, (2007) J Rheumatol, 34:2204-2210), E233P, L234V (McEarchern *et al.*, (2007) Blood, 109:1185-1192), P238A, A327Q, A327G, P329A (Shields R L. *et al.*, (2001) J Biol Chem. 276(9):6591-604), P329G (Schlothauer, *et al.*, *Protein Eng Des Sel.* (2016) 29(10):457-466); K322A, L234F, L235E (Hezareh, *et al.*, (2001) J Virol 75, 12161-12168; Oganesyan *et al.*, (2008). Acta Crystallographica 64, 700-704), P331S (Oganesyan *et al.*, (2008) Acta Crystallographica 64, 700-704), T394D (Wilkinson *et al.* (2013) MAbs 5(3): 406-417), A330L, M252Y, S254T, и/или T256E, где положение аминокислоты соответствует системе нумерации EU. В определенных вариантах осуществления область

Fc дополнительно содержит делецию аминокислоты в положении, соответствующем глицину 236 в соответствии с соглашением о нумерации ЕС.

[0106] В некоторых вариантах осуществления слитый белок Fc-IL-2v имеет изотип IgG1 с константной областью тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную замену C220S в соответствии с соглашением о нумерации ЕС.

[0107] В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит изотип IgG1 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: N297A, N297G, N297Q, N297G, D265A, L234A, L235A, C226S, C229S, P238S, E233P, L234V, P238A, A327Q, A327G, P329A, P329G, K322A, L234F, L235E, P331S, T394D, A330L, M252Y, S254T, T256E, M428L, N434S, T366W, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации ЕС. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит изотип IgG1 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: L234A, L234V, L234F, L235A, L235E, P329G, A330L, P331S и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации ЕС.

Fc изотипа IgG4

[0108] Для применений, для которых следует полностью избегать эффекторной функции, например, когда связывания одного антигена достаточно для получения желаемого терапевтического эффекта, а эффекторная функция приводит только к нежелательным побочным эффектам (или увеличивает риск их возникновения), можно использовать антитела IgG4, или могут быть созданы антитела или фрагменты, в которых отсутствует область Fc или ее значительная часть, или Fc может быть мутирована для полного устранения гликозилирования (например, N297A). В качестве альтернативы была создана гибридная конструкция IgG2 человека (домен CH1 и шарнирная область) и IgG4 человека (домены CH2 и CH3), лишенная эффекторной функции, лишенная способности связывать FcγR (например, IgG2) и лишенная способности активировать комплемент (как IgG4). (см. Rother *et al.* (2007) Nat. Biotechnol. 25:1256; Mueller *et al.* (1997) Mol. Immunol. 34:441; и Labrijn *et al.* (2008) Curr. Op. Immunol. 20:479, в которой обсуждаются модификации Fc для снижения эффекторной функции в целом).

[0109] В некоторых вариантах осуществления слитый белок Fc-IL-2v имеет изотип IgG4. В некоторых вариантах осуществления слитый белок Fc-IL-2v содержит константную область человеческого IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область IgG4 человека содержит область Fc. В некоторых вариантах

осуществления область Fc содержит одну или более модификаций. Например, в некоторых вариантах осуществления область Fc содержит одну или более аминокислотных замен (например, по сравнению с областью Fc дикого типа того же изотипа). В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен выбраны из E233P, F234V, F234A, L235A, G237A, E318A, S228P, L235E, T394D, M252Y, S254T, T256E, N297A, N297G, N297Q, T366W, T366S, L368A, Y407V, M428L, N434S, H435R, Y436F и любой их комбинации, причем положение аминокислоты соответствует соглашению о нумерации EC. См., например, Hutchins *et al.* (1995) *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:11980-11984; Reddy *et al.*, (2000) *J Immunol*, 164:1925-1933; Angal *et al.*, (1993) *Mol Immunol*. 30(1): 105–8; Патент США № 8,614,299 B2; Vafa O. *et al.*, (2014) *Methods* 65:114-126; и Jacobsen *et. al., J. Biol. Chem.*(2017) 292(5):1865-1875. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит изотип IgG4 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: F234V, F234A, L235A, L235E, S228P и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EC.

[0110] В некоторых вариантах осуществления вариант IgG4 данного описания может быть объединен с мутацией S228P в соответствии с соглашением о нумерации EU (Angal *et al.*, (1993) Mol Immunol, 30:105-108) и/или с одной или более мутациями, описанными в Peters *et al.*, (2012) J Biol Chem. 13; 287(29):24525-33) для усиления стабилизации антител.

Fc изотипа IgG2

[0111] В некоторых вариантах осуществления слитый белок Fc-IL-2v имеет изотип IgG2. В некоторых вариантах осуществления слитый белок Fc-IL-2v содержит константную область человеческого IgG2. В некоторых вариантах осуществления константная область IgG2 человека содержит область Fc. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит одну или более модификаций. Например, в некоторых вариантах осуществления область Fc содержит одну или более аминокислотных замен (например, по сравнению с областью Fc дикого типа того же изотипа). В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен выбраны из P238S, V234A, G237A, H268A, H268Q, H268E, V309L, N297A, N297G, N297Q, V309L, A330S, P331 S, C232S, C233S, M252Y, S254T и/или T256E, где положение аминокислоты соответствует соглашению о нумерации EC (Vafa, *et al.*, (2014) Methods 65:114-126).

[0112] В определенных вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат мутации L234F, L235E, D265A, которые в совокупности называются «FEA». Мутации FEA уменьшают или отменяют эффекторную функцию. В определенных вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат мутации L234F, L235E, D265A и F405L, которые в совокупности называются «FEAL». В определенных вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат L234F, L235E, D265A и мутацию, выбранную из группы, состоящей из F405L, F405A, F405D, F405E, F405H, F405I, F405K, F405M, F405N, F405Q, F405S, F405T, F405V, F405W и F405Y. В определенных вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат мутации L234F, L235E, D265A и K409R, которые в совокупности называются «FEAR». В определенных вариантах осуществления FEAL и FEAR содержатся в слитом белке, описанном в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, дополнительно содержат мутации M428L и N434S, которые в совокупности называются LS. В определенных вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат мутации L234F, L235E, D265A, F405L, M428L и N434S, которые в совокупности называются «FEALLS». В определенных вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат мутации L234F, L235E, D265A, M428L и N434S вместе с одной дополнительной мутацией, выбранной из группы, состоящей из F405L, F405A, F405D, F405E, F405H, F405I, F405K, F405M, F405N, F405Q, F405S, F405T, F405V, F405W и F405Y. В определенных вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат мутации L234F, L235E, D265A, K409R, M428L и N434S, которые в совокупности называются «FEARLS». В определенных вариантах осуществления FEALLS и FEARLS содержатся в слитом белке, описанном в настоящем документе. В результате снижения или устранения эффекторной функции Fc-доменов слитого белка Fc-IL-2v клетки, связавшиеся с этой молекулой, не уничтожаются эффекторными клетками врожденного иммунитета, например, NK-клетками, макрофагами.

[0113] В некоторых вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из следующих аминокислотных замен Fc (нумерация EC) или их комбинаций: L234F; L235E; G236A; S239D; F243L; D265E; D265A; S267E; H268F; R292P; N297Q; N297G, N297A; S298A; S324T; I332E; S239D; A330L; L234F; L235E; P331S; F243L; Y300L; V305I; P396L; S298A; E333A; K334A; E345R; L235V; F243L; R292P; Y300L; P396L; M428L; E430G; N434S; G236A, S267E, H268F, S324T и I332E; G236A, S239D и

I332E; S239D, A330L, I332E; L234F, L235E и P331S; F243L, R292P, Y300L, V305I и P396L; G236A, H268F, S324T и I332E; S239D, H268F, S324T и I332E; S298A, E333A и K334A; L235V, F243L, R292P, Y300L и P396L; S239D, I332E; S239D, S298A и I332E; G236A, S239D, I332E, M428L и N434S; G236A, S239D, A330L, I332E, M428L и N434S; S239D, I332E, G236A и A330L; M428L и N4343S; M428L, N434S; G236A, S239D, A330L и I332E; и G236A и I332E. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из группы, состоящей из: D265A, L234F, L235E, N297A, N297G, N297Q и P331S. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из N297A и D265A. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из L234F и L235E. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из L234F, L234E и D265A. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из L234F, L234E, и N297Q. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из L234F, L235E, и P331S. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из D265A и N297Q. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из L234F, L235E, D265A, N297A, N297G, N297Q, и P331S.

[0114] Мутации, которые снижают связывание Fc-рецептора и находят применение в описанных в настоящем документе слитых белках, включают, например, N297A; N297G; N297Q; D265A; L234F/L235E; L234F/L235E/N297Q; L234F/L235E/P331S; D265A/N297Q; и L234F/L235E/ D265A/N297Q/P331S (все согласно нумерации EC). В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе слитые белки Fc-IL-2v содержат мутации L234F и L235E. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе слитые белки Fc-IL-2v содержат мутации L234F, L235E и D265A. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе слитые белки Fc-IL-2v содержат мутации L234F, L235E и N297Q. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе слитые белки Fc-IL-2v содержат мутацию N297A или N297Q. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе слитые белки Fc-IL-2v содержат мутацию N297A, N297G или N297Q, а также мутации L234F, L235E и D265A. В некоторых вариантах осуществления в область Fc вводят одну, две, три, четыре или более аминокислотных замен для изменения эффекторной функции антигенсвязывающей молекулы. Например, эти замены расположены в положениях, выбранных из группы, состоящей из аминокислотных остатков 234, 235, 236, 237, 265, 297, 318, 320 и 322 (согласно нумерации EC). Эти положения могут быть заменены другим аминокислотным остатком, так что

антигенсвязывающая молекула имеет измененную (например, сниженную) аффинность к эффекторному лиганду (например, Fc-рецептору или компоненту комплемента C1), но сохраняет способность исходного антитела связывать антиген. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе слитые белки Fc-IL-2v содержат мутации E233P, L234V, L235A и/или G236A (нумерация EC). В некоторых вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат мутации A327G, A330S и/или P331S (нумерация EC). В некоторых вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат мутации K322A (нумерация EC). В некоторых вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат мутации E318A, K320A и K322A (нумерация EC). В определенных вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, содержат мутацию L235E (нумерация EC).

[0115] В некоторых вариантах осуществления Fc-часть слитого белка содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или на 100% идентична аминокислотной последовательности

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 239);

GGPSVFLFPPKPKDTL**Y**I**T**R**E**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 240);

ESKYGPPCP**P**CPAPEF**E**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 241);

ESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT

PPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 46);

ESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 242); или

ESKYGPPCP**P**CPAPEF**E**GGPSVFLFPPKPKDTL**Y**I**T**R**E**PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 243).

[0116] В некоторых вариантах осуществления концевой аминокислотный остаток Fc (например, K447) удаляют или устраняют. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45–72, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45–72. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45, 47, 49, 52, 54, 56, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69 и 71, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45, 47, 49, 52, 54, 56, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69 и 71. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 46, 48, 50, 51, 53, 55, 58, 60 и 62, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере

98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 46, 48, 50, 51, 53, 55, 58, 60 и 62.

c. Линкер

[0117] В различных вариантах осуществления домен IL-2v или его усеченный фрагмент связан непосредственно, или связан непрерывно, или примыкает к полипептиду, увеличивающему период полужизни в сыворотке (например, Fc-домену). В некоторых вариантах осуществления домен IL-2v или его усеченный фрагмент функционально связан с полипептидом, увеличивающим период полужизни в сыворотке (например, Fc-доменом), посредством линкера, например линкера, который расположен между полипептидом, увеличивающим период полужизни в сыворотке (например, Fc-доменом), и IL-2v. При необходимости линкер может представлять собой гибкий линкер. Например, линкер может представлять собой аминокислотную последовательность, содержащую от 1 до 10 повторов или звеньев, например от 1 до 5 повторов или звеньев, например от 3 до 5 повторов или звеньев, например 3 или 4 или 5 повторов мотива GGGS (SEQ ID NO: 265), например 3 или 4 или 5 повторов мотива GGGGS (SEQ ID NO: 264), или их смеси («линкер G-S») (Desplancq *et al.* 1994, *Protein Engineering* 7:1027-1033). В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину от 4 до 50 аминокислот, например от 5 аминокислот до 25 аминокислот, например от 12 аминокислот до 15, 16, 20 или 25 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит 4 повтора мотива GGGGS (SEQ ID NO: 246).

[0118] В определенных вариантах осуществления домен IL-2v или его усеченный фрагмент связан непосредственно или связан через промежуточную аминокислотную последовательность (например, линкер G-S) с человеческим IgG1 (например, мутантной последовательностью IgG1m3), IgG2, IgG3 или IgG4 с 1–10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) аминокислотными заменами.

d. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v

[0119] Дополнительно предложены слитые белки Fc-IL-2v, содержащие домен IL-2v, описанный выше и в настоящем документе, и Fc-домен, описанный выше и в настоящем документе.

[0120] С точки зрения функциональности в различных вариантах осуществления слитый белок Fc-IL-2v связывается с IL-2RA с равновесной константой диссоциации (K_D) по меньшей мере 60 мкМ (например, 60 мкМ или выше), например по меньшей мере 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ или выше (что указывает на более слабую аффинность

связывания или K_D). В некоторых вариантах осуществления слитый белок Fc-IL-2v связывается с комплексом бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) и гамма-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RG; CD132) с K_D менее 150 нМ, например менее 1,5 нМ, например менее 120 пМ, например менее 100 пМ, например менее 80 пМ, например менее 75 пМ, например менее 70 пМ. В некоторых вариантах осуществления слитый белок Fc-IL-2v способствует эквивалентной или большей пролиферации CD8+ Т-клеток по сравнению с IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44, слитым белком, содержащим Fc, функционально связанный с wt IL-2, или слитым белком любой из SEQ ID NO: 117, 118, 161 и 162. В некоторых вариантах осуществления концентрация, при которой слитый белок IL-2v вызывает 50% максимальной (EC_{50}) активации сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 5 (STAT5) или сигнализации регуляторных Т-клеток (Treg), по меньшей мере в 1000 раз, например по меньшей мере в 1500 раз, например по меньшей мере в 1700 раз, например по меньшей мере в 2000 раз, например по меньшей мере в 2500 раз, больше, чем EC_{50} для активации или сигнализации STAT5 у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44, слитого белка, содержащего Fc, функционально связанный с wt IL-2, или слитого белка любой из SEQ ID NO: 117, 118, 161 или 162. В некоторых вариантах осуществления концентрация, при которой слитый белок IL-2v вызывает EC_{50} опосредованной IL-2Rαβγ активации или сигнализации STAT5 (например, при измерении в качестве активации STAT5 в клетках CTLL2), по меньшей мере в 2500 раз, например по меньшей мере в 5000 раз, например по меньшей мере в 7500 раз, например по меньшей мере в 10 000 раз, например по меньшей мере в 15 000 раз, например по меньшей мере в 20 000 раз выше, чем EC_{50} для активации или сигнализации STAT5 у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44, слитого белка, содержащего Fc, функционально связанный с wt IL-2, или слитого белка любой из SEQ ID NO: 117, 118, 161 или 162. В некоторых вариантах осуществления концентрация, при которой слитый белок IL-2v вызывает 50% максимальной (EC_{50}) пролиферации натуральных киллерных (NK) клеток, по меньшей мере в 10 раз, например по меньшей мере в 12 раз, например по меньшей мере в 15 раз, например по меньшей мере в 16 раз, например по меньшей мере в 18 раз, например по меньшей мере в 20 раз выше, например, при измерении с использованием клеток KHYG-1, чем EC_{50} для пролиферации у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44, слитого белка, содержащего Fc, функционально связанный с wt IL-2, или слитого белка любой из SEQ ID NO: 117, 118, 161 или 162.

[0121] С точки зрения структуры в различных вариантах осуществления слитый белок Fc-IL-2v содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 75–116, или аминокислотную последовательность, которая на

по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 75–116 и 119–160. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v, основанные или полученные из человеческого Fc дикого типа и человеческого IL-2 дикого типа, представлены в таблице C.

[0122] В различных вариантах осуществления слитый белок Fc-IL-2v основан или получен из мышиного Fc дикого типа и мышиного IL-2 дикого типа и содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 166–171, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 166–171. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v, основанные или полученные из мышиного Fc дикого типа и мышиного IL-2 дикого типа, представлены в таблице D. В различных вариантах осуществления мышиные слитые белки Fc-IL-2v имеют форму гетеродимера, например, с Fc-доменом, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 250, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 250.

GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWF VNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTI SKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLSCAVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNT EPVLDSDGSYFMVSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 250)

[0123] Как правило, слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, не слиты со вторым цитокином. Например, слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, не слиты со вторым интерлейкином, включая второй IL-2 или интерферон.

[0124] В некоторых вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v не являются гликозилированными. В некоторых вариантах осуществления IL-2v в слитых белках Fc-

IL-2v не является гликозилированным. В некоторых вариантах осуществления область Fc или Fc-домен слитых белков Fc-IL-2v является гликозилированным, например, имеет один N-связанный гликан в положении N297 в одной или обеих областях Fc или Fc-доменах (нумерация ЕС) описанных в настоящем документе гетеродимеров Fc-IL-2v.

5

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
Варианты IgG4		
75	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_R38X_1_ T41X_2_F42X_3_ Y45X_4_E61X_5_ E62X_6_E68X_7_ L72X_8_Q74X_9_ Y107X_{10}_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_2 представляет собой T, G или A X_3 представляет собой F, G или A X_4 представляет собой Y, G или A X_5 представляет собой E, G или A X_6 представляет собой E, G или A X_7 представляет собой E, G или A X_8 представляет собой L, G или A X_9 представляет собой Q, G или A X_{10} представляет собой Y, G или A	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLX$_2$X$_3$KFX$_4$MPKKATELKHLQCLEX$_5$ X$_6$LKPLEX$_7$VLNX$_8$AX$_9$SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEX$_{10}$ADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
76	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_R38X_1_ F42X_2_Y45X_3_E61X_4_ E62X_5_L72X_6_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_2 представляет собой F, G или A X_3 представляет собой Y, G или A X_4 представляет собой E, G или A X_5 представляет собой E, G или A X_6 представляет собой L, G или A	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_2$KFX$_3$MPKKATELKHLQCLEX$_4$X $_5$LKPLEEVLNX$_6$AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
77	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_R38X_1_ F42X_2_Y45X_3_E61X_4_ E62X_5_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_2 представляет собой F, G или A X_3 представляет собой Y, G или A X_4 представляет собой E, G или A X_5 представляет собой E, G или A	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_2$KFX$_3$MPKKATELKHLQCLEX$_4$X $_5$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
78	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38X_1_F42X_2_ Y45X_3_E62X_5_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_2 представляет собой F, G или A X_3 представляет собой Y, G или A X_5 представляет собой E, G или A	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_2$KFX$_3$MPKKATELKHLQCLEEX$_5$ LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFSQSIISTLT
79	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38X_1_F42X_2_ E62X_5_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_2 представляет собой F, G или A X_5 представляет собой E, G или A	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_2$KFYMPKKATELKHLQCLEEX$_5$L KPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
80	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_R38X_1_ F42A_E62A_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX_1MLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEALK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
81	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38G_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
82	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
83	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ T41G_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLGFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
84	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ T41A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLAFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
85	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42G_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTGKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
86	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
87	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y45G_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
88	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y45A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFAMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
89	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ E61A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEAELKP

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
90	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ E62A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEALKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
91	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ E68A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEAVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
92	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ L72G_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
93	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ Q74G_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAGSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
94	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y107G_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEGADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
95	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y107A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEAADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
96	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y45G_E61A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEAELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
97	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y45G_E62A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEEALKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
98	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38G_Y45G_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
99	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38G_E61A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEAELK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
100	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_E61A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEAELK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
101	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_Y45G_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFGMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
102	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_Y45G_ E61A_E62A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEAALK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
103	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ E61A_E62A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEAALK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
104	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38G_F42A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
105	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_F42A_ Y45A_L72G_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
106	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ F42A_Y45G_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFGMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
107	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_E62A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEALK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
108	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_ Y45G_E62A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFGMPKKATELKHLQCLEEALK

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
109	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_F42A_ Y45G_E61A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFGMPKKATELKHLQCLEAELK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
110	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ Y45G_E61A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEAELK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
111	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ F42A_E61A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEAELK

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
112	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ Y45G_E62A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEEALK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
113	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38G_E62A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEALK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
114	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ F42A_E62A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEALK

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
115	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_F42A_ E61A_E62A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEAALK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
116	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ E61A_E62A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEAALK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT
117	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT
118	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_T3A_C125S	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPASSSTKK TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
Варианты IgG1		
119	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_R38X_1_ T41X_2_F42X_3_ Y45X_4_E61X_5_ E62X_6_E68X_7_ L72X_8_Q74X_9_ Y107X_{10}_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_2 представляет собой T, G или A X_3 представляет собой F, G или A X_4 представляет собой Y, G или A X_5 представляет собой E, G или A X_6 представляет собой E, G или A X_7 представляет собой E, G или A X_8 представляет собой L, G или A X_9 представляет собой Q, G или A X_{10} представляет собой Y, G или A	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLX$_2$X$_3$KFX$_4$MPKKATELKHLQCL EX$_5$X$_6$LKPLEX$_7$VLNX$_8$AX$_9$SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEX$_{10}$A DETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
120	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38X_1_F42X_2_ Y45X_3_E61X_4_E62X_5_ L72X_6_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_2 представляет собой F, G или A X_3 представляет собой Y, G или A X_4 представляет собой E, G или A X_5 представляет собой E, G или A X_6 представляет собой L, G или A	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_2$KFX$_3$MPKKATELKHLQCL EX$_4$X$_5$LKPLEEVLNX$_6$AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
121	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38X_1_F42X_2_ Y45X_3_E61X_4_E62X_5_ C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_2 представляет собой F, G или A X_3 представляет собой Y, G или A X_4 представляет собой E, G или A X_5 представляет собой E, G или A	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_2$KFX$_3$MPKKATELKHLQCL EX$_4$X$_5$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
122	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38X_1_F42X_2_ Y45X_3_E62X_5_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_2 представляет собой F, G или A X_3 представляет собой Y, G или A X_5 представляет собой E, G или A	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_2$KFX$_3$MPKKATELKHLQCL EEX$_5$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFSQSIISTLT

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
123	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_R38X_1_ F42X_2_E62X_5_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A X_2 представляет собой F, G или A X_5 представляет собой E, G или A	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_2$KFYMPKKATELKHLQCLE EX$_5$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT
124	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_R38X_1_ F42A_E62A_C125S X_1 представляет собой R, S, G или A	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE ALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
125	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38G_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
126	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
127	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ T41G_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLGFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
128	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ T41A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLAFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
129	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42G_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTGKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
130	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
131	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y45G_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
132	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y45A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFAMPKKATELKHLQCLEE

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
133	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ E61A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEA ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
134	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ E62A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
135	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ E68A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEAVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
136	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ L72G_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
137	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ Q74G_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAGSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
138	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y107G_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEGADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
139	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y107A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEAADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
140	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y45G_E61A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEA ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
141	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y45G_E62A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEE ALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
142	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38G_Y45G_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
143	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38G_E61A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEA ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
144	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_E61A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEA ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
145	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_Y45G_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFGMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
146	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_Y45G_ E61A_E62A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEA ALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
147	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ E61A_E62A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEA ALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
148	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38G_F42A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
149	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_F42A_ Y45A_L72G_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT	
150	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ F42A_Y45G_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFGMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
151	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_E62A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		ALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
152	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_F42A_ Y45G_E62A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFGMPKKATELKHLQCLEE ALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
153	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_F42A_ Y45G_E61A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFGMPKKATELKHLQCLEA ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
154	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ Y45G_E61A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEA

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
155	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ F42A_E61A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEA ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
156	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ Y45G_E62A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEE ALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
157	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ E62A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE

ТАБЛИЦА С. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		ALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
158	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ F42A_E62A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE ALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
159	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_F42A_ E61A_E62A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEA ALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
160	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ E61A_E62A_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEA

ТАБЛИЦА C. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v человека		
БЕЛОК №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		ALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
161	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W hIL-2v_Δ1-5_C125S	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
162	hIgG1 L234A/L235A/P331S/ T366W Δ1-5_wt hIL-2	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFCQSIISTLT

ТАБЛИЦА D. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v мыши		
БЕЛОК NO: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
165	mIgG2a L234A_L235A_P329G IL-2v_C140A	GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKC KVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDF

ТАБЛИЦА D. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v мыши		
БЕЛОК NO: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNS YSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQQQHLE QLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPL RHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFL RRWIAFAQSIISTSPQ
166	mIgG2a L234A_L235A_P329G IL-2v_F56A_Y59A_L86G C140A	GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKC KVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDF MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNS YSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQQQHLE QLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTAKFALPKQATELKDLQCLEDELGPL RHVLDGTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDF LRRWIAFAQSIISTSPQ
167	mIgG2a L234A_L235A_P329G IL-2v_F56A_C140A	GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKC KVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDF MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNS YSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQQQHLE QLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTAKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPL RHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFL RRWIAFAQSIISTSPQ
168	mIgG2a L234A_L235A_P329G IL-2v_F56A_E76A_C140A	GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKC KVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDF MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNS YSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQQQHLE QLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTAKFYLPKQATELKDLQCLEDALGPL RHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFL RRWIAFAQSIISTSPQ
169	mIgG2a L234A_L235A_P329G IL-2v_F56A_Y59G_E76A_ C140A	GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKC

ТАБЛИЦА D. Иллюстративные слитые белки Fc-IL-2v мыши		
БЕЛОК NO: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Последовательность полипептида (Fc-домен подчеркнут)**
		KVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDF MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNS YSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQQQHLE QLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTAKFGLPKQATELKDLQCLEDALGPL RHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFL RRWIAFAQSIISTSPQ
170	mIgG2a L234A_L235A_P329G IL-2v_R52G_E76A_C140A	GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKC KVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDF MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNS YSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQQQHLE QLLMDLQELLSRMENYRNLKLPGMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDALGPL RHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFL RRWIAFAQSIISTSPQ
171	mIgG2a L234A_L235A_P329G IL-2v_R52G_F56A_E76A_ C140A	GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKC KVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDF MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNS YSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQQQHLE QLLMDLQELLSRMENYRNLKLPGMLTAKFYLPKQATELKDLQCLEDALGPL RHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFL RRWIAFAQSIISTSPQ

e. Конъюгаты

[0125] Любой из IL-2v, слитых белков IL-2v или их гомодимеров или гетеродимеров, описанных в настоящем документе, может быть конъюгирован. IL-2v, слитные белки IL-2v или их гомодимеры и гетеродимеры могут быть связаны с различными молекулами (например, метками) или присоединены к ним, включая, без ограничений, макромолекулярные вещества, такие как полимеры (например, полиэтиленгликоль (PEG), полиэтиленимин (PEI), модифицированный PEG (PEI-PEG), полиглутаминовая кислота (PGA) (сополимеры N-(2-гидроксипропил) метакриламида (HPMA)), гиалуроновую кислоту, радиоактивные материалы (например, ^{90}Y, ^{131}I, ^{125}I, ^{35}S, ^{3}H, ^{121}In, ^{99}Tc), флуоресцентные вещества (например, флуоресцеин и родамин), флуоресцентные белки, люминесцентные вещества (например, люминол), Qdots, гаптены, ферменты (например, глюкозооксидаза), хелаты металлов, биотин, авидин, лекарственные средства (включая противовирусные и противораковые лекарственные средства, описанные в настоящем документе).

[0126] Вышеописанные конъюгированные IL-2v, слитые белки IL-2v или их гомодимеры или гетеродимеры могут быть получены в соответствии с известными способами, например выполнением химических модификаций на IL-2v, слитых белках IL-2v или их гомодимерах или гетеродимерах, описанных в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления фрагмент для мечения или терапевтический фрагмент конъюгирован с Fc-частью слитого белка. Способы модификации областей Fc антитела хорошо известны в данной области техники (например, US 5057313 и US 5156840).

[0127] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитые белки Fc-IL-2v или их гомодимеры или гетеродимеры конъюгированы с лекарственным средством или терапевтическим агентом. В различных вариантах осуществления лекарственное средство представляет собой небольшое органическое соединение или ингибирующую нуклеиновую кислоту, например, короткую ингибирующую РНК (киРНК), микроРНК (миРНК). В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство или терапевтический агент представляет собой противоопухолевый агент или химиотерапевтический агент, как известно в данной области техники и описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство или терапевтический агент представляет собой бактериальный токсин, например дифтерийный токсин.

[0128] В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой низкомолекулярный ингибитор иммунной контрольной точки, например GS-4224 или GS-4416. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой агонист или активатор рецептора распознавания паттернов (PRR), например Toll-подобного рецептора (TLR), RIG-I-подобного рецептора (RLR), NOD-подобных рецепторов (NLR), AIM2-подобных рецепторов (ALR), лектиновых рецепторов С-типа (CLR), рецептора ДНК или рецептора РНК. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой агонист или активатор Toll-подобного рецептора (TLR), DExD/H-box геликазы 58 (DDX58; (также известная как RIG-I) или рецептора стимулятора генов интерферона (STING). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор TLR выбран из группы, состоящей из агониста TLR2, агониста TLR3, агониста TLR4, агониста TLR5, агониста TLR7, агониста TLR8 и агониста TLR9. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 выбран из группы, состоящей из весатолимода (GS-9620), DS-0509, LHC-165, TMX-101 (имиквимода), RO7020531 и JNJ-4964, и/или агонист TLR8 выбран из группы, состоящей из селгантолимода (GS-9688) и/или двойного агониста TLR7/TLR8, такого как NKTR-262, телратолимод, BDB-001 и CV8102.

[0129] В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство или терапевтический агент выбран из группы, состоящей из монометилауристатина E (MMAE), монометилауристатина F (MMAF), калихеамицина, ансамитоцина, майтанзина или его аналога (например, мертанзин/эмтанзин (DM1), равтанзин/соравтанзин (DM4)), антрацилина (например, доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин), пирролобензодиазепина (PBD) ДНК-сшивающего агента SC-DR002 (D6.5), дуокармицина, ингибиторов микротрубочек (MTI) (например, таксан, алкалоид барвинка, эпотилон), пирролобензодиазепина (PBD) или его димера и дуокармицина (A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065).

f. Гомодимеры

[0130] Дополнительно предложены гомодимеры. В некоторых вариантах осуществления гомодимер содержит два слитых белка Fc-IL-2v, описанных выше и в настоящем документе.

g. Гетеродимеры

[0131] Дополнительно предложены гетеродимеры. В различных форматах и конфигурациях гетеродимер может содержать (i) один домен IL-2v, (ii) два домена IL-2v, (iii) один домен IL-2v и антигенсвязывающий домен, (iv) один домен IL-2v и два

антигенсвязывающих домена (которые связываются с одинаковыми или разными антигенами-мишенями) или (v) два домена IL-2v и два антигенсвязывающих домена (которые связываются с одинаковыми или разными антигенами-мишенями). Гетеродимеры, как правило, содержат фрагмент, увеличивающий период полужизни (например, Fc-домен, один или более фрагментов сывороточного альбумина, альбумин-связывающий белок или пептид, IgG, полипептид XTEN, полипептид, богатый пролином/аланином/серином (PAS), эластин-подобный полипептид). В некоторых вариантах осуществления гетеродимеры являются одновалентными по IL-2v, например, имеют один домен IL-2v.

Не имеющие иного нацеливания (нацеленные на комплекс рецептора IL-2βγ) гетеродимеры

[0132] В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит два домена IL-2v. Такие гетеродимеры содержат: (i) первый слитый белок Fc-IL-2v, описанный в настоящем документе, содержащий первый Fc-домен, и (ii) второй слитый белок Fc-IL-2v, описанный в настоящем документе, содержащий второй Fc-домен. В таких ненацеленных вариантах осуществления первый Fc-домен и второй Fc-домен не содержат или не слиты с антигенсвязывающим доменом. В таких ненацеленных вариантах осуществления первый Fc-домен и второй Fc-домен являются гетеродимеризованными.

[0133] В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит один домен IL-2v. Такие гетеродимеры содержат: (i) слитый белок (т. е. один) Fc-IL-2v, описанный в настоящем документе, содержащий первый Fc-домен, и (ii) второй Fc-домен. В таких ненацеленных вариантах осуществления второй Fc-домен не содержит или не слит с антигенсвязывающим доменом. В таких ненацеленных вариантах осуществления второй Fc-домен является «пустым», но гетеродимеризованным (например, с использованием Fc-замен) со слитым белком Fc-IL-2v, например, для обеспечения стабильности молекулы и снижения или предотвращения гомодимеризации или сборки молекулы, имеющей два домена IL-2v. В некоторых вариантах осуществления ни первый Fc-домен, ни второй Fc-домен не слиты с антигенсвязывающим доменом. Такие варианты осуществления гетеродимера связываются с комплексом бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) и гамма-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RG; CD132) с большей аффинностью и/или специфичностью по отношению к любому другому антигену или молекуле-мишени. В некоторых вариантах осуществления гетеродимера, имеющего один домен IL-2v и не имеющего антигенсвязывающего домена, гетеродимер не связывается специфически с антигеном или молекулой-мишенью, отличной от бета-

субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) или комплекса IL-2RB с гамма-субъединицей рецептора интерлейкина 2 (IL-2RG; CD132). Специфическое связывание гетеродимера означает аффинность по меньшей мере 10^7, 10^8, 10^9 или 10^{10} M^{-1}. Специфическое связывание обнаруживаемым образом выше по величине и отличается от неспецифического связывания с по меньшей мере одной посторонней мишенью. Специфическое связывание может быть результатом образования связей между конкретными функциональными группами или конкретной пространственной посадки (например, блокирования и по типу ключа), тогда как неспецифическое связывание обычно обусловлено силами Ван-дер-Ваальса.

Гетеродимерная платформа — первый и второй Fc-домены

[0134] Как правило, гетеродимеры имеют первый Fc-домен и второй Fc-домен (или первую область Fc и вторую область Fc), причем первый Fc-домен и второй Fc-домен отличаются. Для облегчения гетеродимеризации в некоторых вариантах осуществления первый Fc-домен и второй Fc-домен содержат следующие аминокислотные замены (нумерация EC) соответственно: T366W и T366S/L368A/Y407V; T366S/L368A/Y407V и T366W; T366W/S354C и T366S/L368A/Y407V/Y349C; T366S/L368A/Y407V/Y349C и T366W/S354C; S364H/F405A и Y349T/T394F; Y349T/T394F и S364H/F405A; T350V/L351Y/F405A/Y407V и T350V/T366L/K392L/T394W; T350V/T366L/K392L/T394W и T350V/L351Y/F405A/Y407V; K360D/D399M/Y407A и E345R/Q347R/T366V/K409V; E345R/Q347R/T366V/K409V и K360D/D399M/Y407A; K409D/K392D и D399K/E356K; D399K/E356K и K409D/K392D; K360E/K409W и Q347R/D399V/F405T; Q347R/D399V/F405T и K360E/K409W; K360E/K409W/Y349C и Q347R/D399V/F405T/S354C; Q347R/D399V/F405T/S354C и K360E/K409W/Y349C; K370E/K409W и E357N/D399V/F405T; или E357N/D399V/F405T и K370E/K409W.

[0135] Для обеспечения увеличенного периода полужизни в сыворотке гетеродимера в некоторых вариантах осуществления один или оба из первого Fc-домена и второго Fc-домена содержат следующие аминокислоты в указанных положениях (нумерация по индексу EC): тирозин в положении 252, треонин в положении 254 и глутаминовая кислота в положении 256 (YTE); или лейцин в положении 428 и серин в положении 434 (LS).

[0136] Для облегчения очистки гетеродимера с использованием белка A в некоторых вариантах осуществления первый Fc-домен или второй Fc-домен содержат следующие аминокислоты в указанных положениях (нумерация по индексу EC): аргинин в положении 435 и фенилаланин в положении 436. В некоторых вариантах осуществления

изобретения первый Fc-домен или второй Fc-домен имеют аргинин в положении 435 и фенилаланин в положении 436 и аминокислотные замены T366S/L368A/Y407V.

[0137] В некоторых вариантах осуществления эффекторные функции одного или обоих Fc-доменов гетеродимера уменьшены или устранены. В некоторых вариантах осуществления один или оба из первого Fc-домена и второго Fc-домена имеют изотип IgG4 человека и содержат одну или более аминокислотных замен в Fc-домене или области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: F234V, F234A, L235A, L235E, S228P и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EC. В некоторых вариантах осуществления один или оба из первого Fc-домена и второго Fc-домена содержат изотип IgG1 человека и содержат одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: L234A, L234V, L234F, L235A, L235E, P331S и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EU.

[0138] В некоторых вариантах осуществления концевой аминокислотный остаток Fc (например, K447) удаляют или устраняют из одного или обоих из первого Fc-домена и второго Fc-домена. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-домен и второй Fc-домен содержат указанные соответственно ниже аминокислотные последовательности или содержат аминокислотные последовательности, которые на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичны указанным ниже аминокислотным последовательностям соответственно: SEQ ID NO: 45 и 46; SEQ ID NO: 47 и 48; SEQ ID NO: 49 и 46; SEQ ID NO: 45 и 51; SEQ ID NO: 49 и 51; SEQ ID NO: 52 и 48; SEQ ID NO: 47 и 53; SEQ ID NO: 52 и 53; SEQ ID NO: 54 и 46; SEQ ID NO: 45 и 55; SEQ ID NO: 54 и 55; SEQ ID NO: 56 и 48; SEQ ID NO: 47 и 50; SEQ ID NO: 56 и 50; SEQ ID NO: 57 и 58; SEQ ID NO: 59 и 60; SEQ ID NO: 61 и 58; SEQ ID NO: 57 и 62; SEQ ID NO: 63 и 64; SEQ ID NO: 65 и 60; SEQ ID NO: 59 и 66; SEQ ID NO: 67 и 68; SEQ ID NO: 69 и 58; SEQ ID NO: 57 и 70; SEQ ID NO: 69 и 70; SEQ ID NO: 71 и 60; SEQ ID NO: 59 и 72; или SEQ ID NO: 71 и 72.

[0139] В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 75–116, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%,

по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 75–116; и вторую область Fc, которая содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 46, 51 и 55, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 46, 51 и 55. В некоторых вариантах осуществления вторая область Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 80, 107 и 114, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 80, 107 и 114. В некоторых вариантах осуществления человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 80, 107 и 114, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 80, 107 и 114; а вторая область Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере

97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 46.

[0140] В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v, содержащий (i) первую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична указанной ниже первой аминокислотной последовательности; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична второй указанной ниже аминокислотной последовательности соответственно: SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 76 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 77 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 79 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 82 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 84 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 85 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 86 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 88 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 89 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 90 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 92 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 94 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 95 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 96 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 97 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 98 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 99 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 101 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 102 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 103 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 104 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 106 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 107 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 108 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 110 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 111 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 112 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 113 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 114 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 115 и SEQ ID NO: 46; или SEQ ID NO: 116 и SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v, содержащий (i) первую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по

меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична указанной ниже первой аминокислотной последовательности; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична второй указанной ниже аминокислотной последовательности соответственно: SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 107 и SEQ ID NO: 46; или SEQ ID NO: 114 и SEQ ID NO: 46.

[0141] В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит или состоит из человеческого слитого белка IgG4 Fc-IL-2v, содержащего (i) первую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична SEQ ID NO: 114; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит или состоит из человеческого слитого белка IgG4 Fc-IL-2v, содержащего (i) первую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична SEQ ID NO: 114, содержащего аминокислотные замены R38G, F42A и E62A в домене IL-2 (т. е. аминокислота в положении 281 SEQ ID NO: 114 представляет собой G; аминокислота в положении 285 SEQ ID NO: 114 представляет собой A; и аминокислота в положении 305 представляет собой A) и не содержащего остатки, соответствующие аминокислотным положениям 1–5 человеческого IL-2 дикого типа (например, не содержащего APTSS (SEQ ID NO: 163)); и (ii) вторую область Fc,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит или состоит из человеческого слитого белка IgG4 Fc-IL-2v, содержащего (i) первую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% идентична SEQ ID NO: 114, содержащего аминокислотные замены R38G, F42A и E62A в домене IL-2 (т. е. аминокислота в положении 281 SEQ ID NO: 114 представляет собой G; аминокислота в положении 285 SEQ ID NO: 114 представляет собой A; и аминокислота в положении 305 представляет собой A) и не содержащего остатки, соответствующие аминокислотным положениям 1–5 человеческого IL-2 дикого типа (например, не содержащего APTSS (SEQ ID NO: 163)); и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% идентична SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит или состоит из человеческого слитого белка IgG4 Fc-IL-2v, содержащего (i) первую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер не связывается специфически с каким-либо антигеном, отличным от рецептора Fc или комплекса бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) и гамма-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RG; CD132). В некоторых вариантах осуществления гетеродимер не содержит антигенсвязывающего домена иммуноглобулина (т. е. не содержит вариабельных областей тяжелой или легкой цепи иммуноглобулина, т. е. не содержит VH или VL). В некоторых вариантах осуществления домен IL-2 не содержит аминокислотных замен относительно человеческого IL-2 дикого типа, помимо или в дополнение к R38G, F42A, E62A и C125S.

[0142] В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит человеческий слитый белок IgG1 Fc-IL-2v, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 119–160, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по

меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 119–160; и вторую область Fc, которая содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 58, 62 и 70, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 58, 62 и 70. В некоторых вариантах осуществления вторая область Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления человеческий слитый белок IgG1 Fc-IL-2v содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 124, 151 и 158, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 124, 151 и 158. В некоторых вариантах осуществления человеческий слитый белок IgG1 Fc-IL-2v содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 124, 151 и 158, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 124, 151 и 158, а вторая область Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%,

по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58.

[0143] В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v, содержащий (i) первую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична указанной ниже первой аминокислотной последовательности; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична второй указанной ниже аминокислотной последовательности соответственно: SEQ ID NO: 119 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 120 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 122 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 123 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 125 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 127 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 130 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 131 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 132 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 133 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 134 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 135 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 136 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 138 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 139 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 142 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 143 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 144 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 145 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 146 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 147 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 148 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 150 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 151 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 152 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 153 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 155 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 156 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 157 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 158 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 159 и SEQ ID NO: 58; или SEQ ID NO: 160 и SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v, содержащий (i) первую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или

аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична указанной ниже первой аминокислотной последовательности; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична второй указанной ниже аминокислотной последовательности соответственно: SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 151 и SEQ ID NO: 58; или SEQ ID NO: 158 и SEQ ID NO: 58.

[0144] Полипептидные последовательности иллюстративных первых и вторых пар Fc-доменов представлены в таблице E.

Таблица E. Области Fc — гетеродимерные пары					
Замены аминокислот в Fc	**SEQ ID NO:**	**Первая область Fc**	**Замены аминокислот в Fc**	**SEQ ID NO:**	**Вторая область Fc**
Варианты IgG4					
S228P, F234A, L235A, + T366W	45	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG	S228P,F234A,L235A, T366S, L368A, Y407V, H435R,Y436F	46	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQK SLSLSLGK
S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F	47	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNRFTQKSLSLSL G	S228P,F234A,L235 A, T366W	48	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK
S228P, F234A, L235A, T366W, M252Y, S254T, T256E	49	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLYITREPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAK	S228P,F234A,L235A, T366S, L368A, Y407V, H435R,Y436F	46	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLS

Таблица E. Области Fc — гетеродимерные пары					
Замены аминокислот в Fc	**SEQ ID NO:**	**Первая область Fc**	**Замены аминокислот в Fc**	**SEQ ID NO:**	**Вторая область Fc**
		GQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG			CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQK SLSLSLGK
S228P, F234A, L235A, T366W	45	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG	S228P,F234A,L235A, M252Y, S254T, T256E, T366S, L368A, Y407V, H435R,Y436F	51	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQK SLSLSLGK
S228P, F234A, L235A, M252Y, S254T, T256E, T366W	49	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLYITREPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG	S228P,F234A,L235A, M252Y, S254T, T256E T366S, L368A, Y407V, H435R,Y436F	51	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQK SLSLSLGK

Таблица E. Области Fc — гетеродимерные пары					
Замены аминокислот в Fc	**SEQ ID NO:**	**Первая область Fc**	**Замены аминокислот в Fc**	**SEQ ID NO:**	**Вторая область Fc**
S228P, F234A, L235A, M252Y, S254T, T256E, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F,	52	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLYITREPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNRFTQKSLSLSL G	S228P,F234A,L235A, T366W	48	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK
S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F	47	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNRFTQKSLSLSL G	S228P,F234A,L235A, M252Y, S254T, T256E, T366W	53	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK
S228P, F234A, L235A, M252Y, S254T, T256E, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F	52	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLYITREPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKN	S228P,F234A,L235A, M252Y, S254T, T256E, T366W	53	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN

Таблица E. Области Fc — гетеродимерные пары					
Замены аминокислот в Fc	**SEQ ID NO:**	**Первая область Fc**	**Замены аминокислот в Fc**	**SEQ ID NO:**	**Вторая область Fc**
		QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSLG			NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
S228P, F234A, L235A, T366W, M428L, N434S	54	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLG	S228P,F234A,L235A, T366S, L368A, Y407V, H435R,Y436F,	46	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSLGK
S228P, F234A, L235A, T366W	45	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	S228P,F234A,L235A, T366S, L368A, Y407V, M428L, N434S	55	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSRFTQKSLSLSLGK

Таблица E. Области Fc — гетеродимерные пары					
Замены аминокислот в Fc	**SEQ ID NO:**	**Первая область Fc**	**Замены аминокислот в Fc**	**SEQ ID NO:**	**Вторая область Fc**
S228P, F234A, L235A, T366W, M428L, N434S	54	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVLHEALHSHYTQKSLSLS LG	S228P,F234A,L235A, T366S, L368A, Y407V, M428L, N434S	55	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVLHEALHSRFTQK SLSLSLGK
S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, M428L, N434S, H435R, Y436F,	56	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVLHEALHSRFTQKSLSLSL G	S228P,F234A,L235 A, T366W	48	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK
S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F	47	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKN	S228P,F234A,L235A, T366W, M428L, N434S	50	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN

Таблица E. Области Fc — гетеродимерные пары					
Замены аминокислот в Fc	**SEQ ID NO:**	**Первая область Fc**	**Замены аминокислот в Fc**	**SEQ ID NO:**	**Вторая область Fc**
		QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSLG			NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, M428L, N434S, H435R, Y436F	56	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSRFTQKSLSLSLG	S228P,F234A,L235A, T366W, M428L, N434S	50	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
Варианты IgG1					
L234A, L235A, P331S, T366W	57	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	L234A, L235A, P331S, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F	58	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK

Таблица E. Области Fc — гетеродимерные пары					
Замены аминокислот в Fc	**SEQ ID NO:**	**Первая область Fc**	**Замены аминокислот в Fc**	**SEQ ID NO:**	**Вторая область Fc**
L234A, L235A, P331S, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F	59	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNRFTQKS LSLSPG	L234A, L235A, P331S, T366W	60	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
L234A, L235A, P331S, M252Y, S254T, T256E, T366W	61	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLYITREPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG	L234A, L235A, P331S, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F	58	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK
L234A, L235A, P331S, T366W	57	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTK	L234A, L235A, P331S, M252Y S254T, T256E, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F	62	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP

Таблица E. Области Fc — гетеродимерные пары					
Замены аминокислот в Fc	**SEQ ID NO:**	**Первая область Fc**	**Замены аминокислот в Fc**	**SEQ ID NO:**	**Вторая область Fc**
		NQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG			ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRF TQKSLSLSPGK
L234A, L235A, P331S, M252Y S254T, T256E, T366W	63	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLYITREPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG	L234A, L235A, P331S, M252Y, S254T, T256E, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F	64	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK
L234A, L235A, P331S, M252Y, S254T, T256E, T366S, L368A, Y407V	65	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLYITREPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNRFTQKS LSLSPG	L234A, L235A, P331S, T366W	60	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
L234A, L235A, P331S, T366S,	59	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE	L234A, L235A, P331S, M252Y,	66	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDV

Таблица E. Области Fc — гетеродимерные пары					
Замены аминокислот в Fc	**SEQ ID NO:**	**Первая область Fc**	**Замены аминокислот в Fc**	**SEQ ID NO:**	**Вторая область Fc**
L368A, Y407V, H435R, Y436F		VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNRFTQKS LSLSPG	S254T, T256E, T366W,		SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
L234A, L235A, P331S, M252Y S254T, T256E, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F	67	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLYITREPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNRFTQKS LSLSPG	L234A, L235A, P331S, M252Y, S254T, T256E, T366W	68	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
L234A, L235A, P331S, T366W, M428L, N434S	69	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS	L234A, L235A, P331S, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F,	58	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT

Таблица E. Области Fc — гетеродимерные пары					
Замены аминокислот в Fc	**SEQ ID NO:**	**Первая область Fc**	**Замены аминокислот в Fc**	**SEQ ID NO:**	**Вторая область Fc**
		DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPG			VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK
L234A, L235A, P331S, T366W	57	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG	L234A, L235A, P331S, T366S, L368A, Y407V, M428L, N434S, H435R Y436F	70	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSR FTQKSLSLSPGK
L234A, L235A, P331S, T366W, M428L, N434S	69	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPG	L234A, L235A, P331S, T366S, L368A, Y407V, M428L, N434S, H435R, Y436F	70	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSR FTQKSLSLSPGK
L234A, L235A, P331S, T366S, L368A, Y407V,	71	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS	L234A, L235A, P331S, T366W	60	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD

Таблица E. Области Fc — гетеродимерные пары					
Замены аминокислот в Fc	**SEQ ID NO:**	**Первая область Fc**	**Замены аминокислот в Fc**	**SEQ ID NO:**	**Вторая область Fc**
M428L, N434S, H435R, Y436F		TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVLHEALHSRFTQKSL SLSPG			WLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
L234A, L235A, P331S, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F	59	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNRFTQKS LSLSPG	L234A, L235A, P331S, T366W, M428L, N434S	72	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHS HYTQKSLSLSPGK
L234A, L235A, P331S, T366S, L368A, Y407V, M428L, N434S, H435R, Y436F	71	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQG	L234A, L235A, P331S, T366W, M428L, N434S	72	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHS HYTQKSLSLSPGK

Таблица E. Области Fc — гетеродимерные пары					
Замены аминокислот в Fc	**SEQ ID NO:**	**Первая область Fc**	**Замены аминокислот в Fc**	**SEQ ID NO:**	**Вторая область Fc**
		NVFSCSVLHEALHSRFTQKSL SLSPG			

[0145] При необходимости один или оба из полипептида, содержащего первый Fc-домен, и/или полипептида, содержащего второй Fc-домен, могут содержать N-концевой сигнальный пептид или лидерную последовательность. В вариантах осуществления, в которых и первый Fc-домен, и/или полипептид, содержащий второй Fc-домен, могут содержать N-концевой сигнальный пептид или лидерную последовательность, первый N-концевой сигнальный пептид или лидерная последовательность и второй N-концевой сигнальный пептид или лидерная последовательность могут быть одинаковыми или разными.

Нацеленные гетеродимеры

[0146] Дополнительно предложены нацеленные гетеродимеры. В некоторых вариантах осуществления нацеленные гетеродимеры содержат один слитый белок Fc-IL-2v, димеризованный со слитым белком, содержащим второй Fc-домен, слитый с антигенсвязывающим доменом. В некоторых вариантах осуществления нацеленные гетеродимеры содержат первый слитый белок, содержащий антигенсвязывающий домен, слитый со слитым белком Fc-IL-2v, содержащим первый Fc-домен, димеризованный со вторым слитым белком, содержащим второй антигенсвязывающий домен, слитый со вторым Fc-доменом. В некоторых вариантах осуществления нацеленные гетеродимеры содержат первый слитый белок, содержащий первый антигенсвязывающий домен, слитый с первым слитым белком Fc-IL-2v, димеризованным со вторым слитым белком, содержащим второй антигенсвязывающий домен, слитый со вторым слитым белком Fc-IL-2v. Варианты осуществления с нацеленными гетеродимерами, содержащими первый и второй антигенсвязывающие домены, гетеродимеры могут быть биспецифическими, связывающимися с первой и второй молекулами-мишенями, причем молекулы-мишени одинаковы или отличаются.

[0147] При необходимости первый и/или второй Fc-домен могут быть слиты с антигенсвязывающим доменом непосредственно или посредством линкера и/или шарнирной области. В некоторых вариантах осуществления слитый белок, содержащий второй Fc-домен, слитый с антигенсвязывающим доменом, содержит в последовательном порядке от N-конца к C-концу антигенсвязывающий домен и область Fc. В некоторых вариантах осуществления слитый белок, содержащий второй Fc-домен, слитый с антигенсвязывающим доменом, содержит в последовательном порядке от N-конца к C-концу область Fc и антигенсвязывающий домен. Такие нацеленные гетеродимеры обычно содержат один антигенсвязывающий домен. В гетеродимерах, содержащих второй антигенсвязывающий домен, этот второй антигенсвязывающий домен может быть слит с

N-концом цепи слитого белка Fc-IL-2v. Гетеродимеры, имеющие один или два (первый и второй) антигенсвязывающие домены, позволяют направлять IL-2v в область вблизи антигена или интересующей мишени. Нацеленные гетеродимеры IL-2v можно применять в нескольких терапевтических областях, включая противораковую и противовирусную (например, против вируса гепатита B (ВГВ; NCBI:txid10407); вируса иммунодефицита человека (ВИЧ; например, ВИЧ-1; NCBI:txid11676); вируса герпеса, Herpesviridae, (NCBI:txid10292), включая вирус простого герпеса (HSV), в том числе HSV-1 (NCBI:txid102980) и HSV-2 (NCBI:txid10310); цитомегаловируса (CMV; NCBI:txid10358); вируса ветряной оспы (VZV; NCBI:txid10335); вируса Эпштейна — Барр (EBV; NCBI:txid10376)); вызывающих тяжелый острый респираторный синдром коронавирусов (SARS) (NCBI:txid694009), в том числе SARS-CoV2 (NCBI:txid2697049)).

[0148] В некоторых вариантах осуществления нацеливающий фрагмент или домен содержит фрагмент антитела. Термин «фрагменты антитела» относится к части интактного антитела, например к антигенсвязывающей или вариабельной области интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают молекулы одноцепочечных антител (например, scFv); sc(Fv)2, Fab, F(ab)2, Fab', F(ab')2, Facb и Fv-фрагменты; диатела; линейные антитела (например, Zapata *et al.*, Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995)); и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. «Одноцепочечные Fv» или «scFv» или «sFv»-фрагменты антитела содержат домены вариабельной области тяжелой цепи (VH) и вариабельной области легкой цепи антитела, причем эти домены присутствуют в одной полипептидной цепи. VH и VL по существу связаны пептидным линкером. В других примерах линкер может представлять собой одну аминокислоту. В некоторых примерах линкер может представлять собой химическую связь. VH и VL могут быть расположены в любом порядке. Примеры расположений включают: [VH] линкер [VL]; или [VL] линкер [VH]. См. например, Huston *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 85:5879-5883 (1988); и Plückthun, «The Pharmacology of Monoclonal Antibodies» Vol.113, Ed Resenburg and Moore, Springer Verlag, New York, pp.269-315, (1994). В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела содержит Fab или одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv).

[0149] В некоторых вариантах осуществления нацеливающий фрагмент или антигенсвязывающий домен содержит неиммуноглобулиновый белок или белок-миметик антитела. Примеры нацеленных фрагментов или доменов неиммуноглобулиновых белков или белков-миметики антитела включают, без ограничений, аднектины, молекулы аффитела, аффилины, аффимеры, аффитины, альфа-тела, антикалины, пептидные

аптамеры, белки с повторами Armadillo (ARM), атримеры, авимеры, сконструированные белки с анкириновыми повторами (DARPins®), финомеры, ноттины, пептиды домена Куница, монотела и nanoCLAMP. Нацеливающие фрагменты или домены неиммуноглобулиновых белков или белки-миметики антитела, используемые в описанных в настоящем документе гетеродимерах слитого белка IL-2v, описаны, например, в Zhang, *et al.*, Methods Mol Biol. 2017;1575:3-13; Ta, *et al.*, Future Med Chem. 2017 Aug;9(12):1301-1304; Yu, *et al.*, Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif). 2017 Jun 12;10(1):293-320; Baloch, *et al.*, Crit Rev Biotechnol. 2016;36(2):268-75; и Bruce, *et al.*, Chembiochem. 2016 Oct 17;17(20):1892-1899. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий фрагмент или антигенсвязывающий домен представляет собой пептид, например циклический или циклизованный пептид. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий фрагмент или антигенсвязывающий домен происходят из внеклеточного домена рецептора клеточной поверхности.

[0150] В некоторых вариантах осуществления нацеливающий фрагмент или антигенсвязывающий домен обладает свойствами связывания, подобными Т-клеточному рецептору (TCR), и связывается с эпитопом мишени (например, опухолеассоциированного антигена (TAA) или экспрессированного внутри клетки вирусного белка), презентированным молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC).

Терапевтические области, получающие пользу от стимуляции иммунитета

[0151] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с молекулой CD8A (CD8A; (№ гена в NCBI: 925; CD8, Leu2, p32) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы IAB22M2C, OKT8, или содержит их

Белки иммунных контрольных точек

[0152] Антигены-мишени, используемые в контекстах нескольких терапевтических областей, включая профилактику и лечение рака и вирусных инфекций, включают белки иммунных контрольных точек. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с белком иммунной контрольной точки. Примеры белков или рецепторов иммунных контрольных точек включают, без ограничений, CD27 (№ гена в NCBI: 939); CD70 (№ гена в NCBI: 970); CD40 (№ гена в NCBI: 958); CD40LG (№ гена в NCBI: 959); CD47 (№ гена в NCBI: 961); CD48 (SLAMF2; № гена в NCBI: 962); содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H; № гена в NCBI: 126259); CD84

(LY9B, SLAMF5; № гена в NCBI: 8832); CD96 (№ гена в NCBI: 10225); CD160 (также известен как NK1, NK28, BY55; № гена в NCBI: 11126); MS4A1 (CD20; № гена в NCBI: 931); CD244 (SLAMF4; № гена в NCBI: 51744); CD276 (B7H3; № гена в NCBI: 80381); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4; № гена в NCBI: 79679); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA; № гена в NCBI: 64115); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3; № гена в NCBI: 152404); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1, B7H6; № гена в NCBI: 374383); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7; № гена в NCBI: 11148); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278; № гена в NCBI: 29851); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2; № гена в NCBI: 23308); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40; № гена в NCBI: 7293); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L; № гена в NCBI: 7292); TNFRSF8 (CD30; № гена в NCBI: 943); TNFSF8 (CD30L; № гена в NCBI: 944); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1; № гена в NCBI: 8797); TNFRSF9 (CD137; № гена в NCBI: 3604); TNFSF9 (CD137L; № гена в NCBI: 8744); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2; № гена в NCBI: 8795); TNFRSF10 (TRAIL; № гена в NCBI: 8743); TNFRSF14 (HVEM, CD270; № гена в NCBI: 8764); TNFSF14 (HVEML; № гена в NCBI: 8740); CD272 (ассоциированный с B- и T-лимфоцитами белок (BTLA); № гена в NCBI: 151888); TNFRSF17 (BCMA, CD269; № гена в NCBI: 608); TNFSF13B (BAFF; № гена в NCBI: 10673); TNFRSF18 (GITR; № гена в NCBI: 8784); TNFSF18 (GITRL; № гена в NCBI: 8995); последовательность A, родственную полипептиду MHC класса I (MICA; № гена в NCBI: 100507436); последовательность B, родственную полипептиду MHC класса I (MICB; № гена в NCBI: 4277); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1; № гена в NCBI: 29126); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1; № гена в NCBI: 5133); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152; № гена в NCBI: 1493); CD80 (B7-1; № гена в NCBI: 941); CD28 (№ гена в NCBI: 940); молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112; № гена в NCBI: 5819); CD226 (DNAM-1; № гена в NCBI: 10666); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155; № гена в NCBI: 5817); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R; № гена в NCBI: 79037); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT; № гена в NCBI: 201633); белок 4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4; № гена в NCBI: 91937); клеточный рецептор 2 вируса гепатита A (HAVCR2, TIMD3, TIM3; TIM-3; № гена в NCBI: 84868); галектин 9 (LGALS9; № гена в NCBI: 3965); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, LAG-3;

CD223; № гена в NCBI: 3902); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150; № гена в NCBI: 6504); лимфоцитарный антиген 9 (LY9, CD229, связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7; p75; QA79; AIRM1; CD328; CDw328; D-siglec; SIGLEC-7; SIGLECP2; SIGLEC19P; p75/AIRM1; № гена в NCBI: 27036); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9; CD329; CDw329; FOAP-9; siglec-9; OBBP-LIKE; № гена в NCBI: 27180); SLAMF3; № гена в NCBI: 4063); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352; № гена в NCBI: 114836); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319; № гена в NCBI: 57823); Ul16-связывающий белок 1 (ULBP1; № гена в NCBI: 80329); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2; № гена в NCBI: 80328); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3; № гена в NCBI: 79465); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4; № гена в NCBI: 135250); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5; № гена в NCBI: 353091); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6; № гена в NCBI: 154064); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A; № гена в NCBI: 3821); лектиноподобный рецептор киллерных клеток K1 (KLRK1, NKG2D, CD314; № гена в NCBI: 22914); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C; № гена в NCBI: 3822); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C3 (KLRC3, NKG2E; № гена в NCBI: 3823); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C4 (KLRC4, NKG2F; № гена в NCBI: 8302); лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1; № гена в NCBI: 3824); лектиноподобный рецептор киллерных клеток G1 (KLRG1; 2F1; MAFA MAFA-L; CLEC15A; MAFA-2F1; MAFA-LIKE; № гена в NCBI: 10219); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1; № гена в NCBI: 3802); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2; № гена в NCBI: 3803); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3; № гена в NCBI: 3804); и иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1, KIR, CD158E1; № гена в NCBI: 3811) (например, лирилумаб (IPH2102/BMS-986015), IPH-4102).

Белки коингибиторных контрольных точек

[0153] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с CTLA4 и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из ипилимумаба, тремелимумаба, BMS-

986218, AGEN1181, AGEN1884 (залифрелимаба), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, HBM-4003, а также мультиспецифических ингибиторов FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) и AK-104 (CTLA4/PD-1), или содержит их.

[0154] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с белком 1 запрограммированной гибели клеток (PDCD1; № гена в NCBI: 5133; CD279, PD-1, PD1) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из зимберелимаба (AB122, GLS-010, WBP-3055), пембролизумаба (KEYTRUDA®, MK-3475, SCH900475), ниволумаба (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), цемиплимаба (LIBTAYO®; цемиплимаба-rwlc, REGN-2810), пидилизумаба (CT-011), AMG-404, MEDI0680 (AMP-514), спартализумаба (PDR001), тислелизумаба (BGB-A317), торипалимаба (JS-001), генолимзумаба (CBT-501, APL-501, GB 226), SHR-1201, камрелизумаба (SHR-1210), синтилимаба (TYVYT®; IBI-308), достарлимаба (TSR-042, WBP-285), ламбролизумаба (MK-3475); сасанлимаба (PF-06801591), цетрелимаба (JNJ-63723283), серплулимаба (HLX-10), ретифанлимаба (MGA-012), балстилимаба (AGEN2034), пролголимаба (BCD 100), будигалимаба (ABBV-181), вопрателимаба (JTX-4014), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, BI-754091, LZM-009, Sym-021, BAT-1306, PD1-PIK, теботелимаба (MGD013; PD-1/LAG-3), RO-7247669 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), RG7769 (PD-1/TIM-3), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1) и MEDI-5752 (CTLA4/PD-1). В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен содержит внеклеточный домен лиганда 2 человеческого белка 1 запрограммированной гибели клеток (PD-L2) и связывается с PD1 (например, AMP-224).

[0155] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с молекулой CD274 (№ гена в № гена: 29126; B7-H, B7H1, PD-L1) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из атезолизумаба (TECENTRIQ®), авелумаба (BAVENCIO®; MSB0010718C), энвафолимаба (ASC22), дурвалумаба (IMFINZI®; MEDI-4736), BMS-936559 (MDX1105), косибелимаба (CK-301), лодаполимаба (LY 3300054), гаривулимаба (BGB A333), энвафолимаба (KN035), опуколимаба (HLX 20), манелимаба (BCD 135), CX-072, CBT-502 (TQB2450), MSB-2311, SHR-1316, сугемалимаба (CS-1001; WBP3155), A167 (KL-A167, HBM 9167),

STI-A1015 (IMC-001), FAZ-053, BMS-936559 (MDX1105), INCB086550, GEN-1046 (PD-L1/4-1BB), FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), M7824 (PD-L1/TGFβ-EC-домен), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), INBRX-105 (4-1BB/PDL1) и GNS-1480 (PD-L1/EGFR), или содержит их.

[0156] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с клеточным рецептором 2 вируса гепатита A (HAVCR2, TIMD3, TIM3; TIM-3) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы из коболимаба (TSR-022), LY-3321367, сабатолимаба (MBG-453; Novartis Pharmaceuticals), INCAGN-2390, BMS-986258, BGB-A425, SHR-1702, Sym-023, RO-7121661 (также известный как RG-7769; PD-1/TIM-3) и LY-3415244 (TIM-3/PDL1), или содержит их.

[0157] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с активирующим лимфоциты белком 3 (LAG3, LAG-3; CD223) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы из релатлимаба (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385, TSR-033, MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) и BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), или содержит их.

[0158] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с рецептором иммуноглобулиноподобным киллерных клеток, тремя Ig-доменам и длинным цитоплазматическим хвостом 1 (KIR3DL1; KIR) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы из лирилумаба (IPH-2102) и IPH-4102, или содержит их.

[0159] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с лектиноподобным рецептором киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A), и конкурирует с областями VH и VL из антитела монализумаб или содержит их.

[0160] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с родственным PVR содержащим иммуноглобулиновый домен белком (PVRIG, CD112R) и конкурирует с областями VH и VL из антитела COM-701 или содержит их.

[0161] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с T-клеточным иммунорецептором с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из

группы из этигилимаба, BMS-986207, тираголумаба (также известный как MTIG-7192A; RG-6058; RO 7092284), вибостолимаба (MK-7684), оциперлимаба (BGB-A1217), домваналимаба (AB154), AGEN1307, AGEN1327, AGEN1777, COM-902, IBI-939, SGN-TGT, MG1131 и EOS884448 (EOS-448), или содержит их.

[0162] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с содержащим домен V-set иммунорегуляторным рецептором (VSIR, B7H5, VISTA) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы из CI-8993 (онватилимаб), HMBD-002 и CA-170 (PD-L1/VISTA), или содержит их.

Белки костимулирующих контрольных точек

[0163] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен содержит агонист одного или более членов суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF), например агонист одного или более из TNFRSF1A (№ гена в NCBI: 7132), TNFRSF1B (№ гена в NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; № гена в NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; № гена в NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, № гена в NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, № гена в NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, № гена в NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, № гена в NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, № гена в NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, № гена в NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, № гена в NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, № гена в NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, № гена в NCBI: 8792), TNFRSF11B (№ гена в NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, № гена в NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, № гена в NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, № гена в NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, № гена в NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, № гена в NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, № гена в NCBI: 8784), TNFRSF19 (№ гена в NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, № гена в NCBI: 27242), и TNFRSF25 (DR3, № гена в NCBI: 8718).

[0164] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с TNFRSF4 (OX40) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы из MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (таволиксизумаб), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, BGB-A445 и описанных в WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281 и WO2018089628, или содержит их.

[0165] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с членом 10b суперсемейства TNF-рецепторов

(TNFRSF10B, DR5, TRAILR2) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы из DS-8273, CTB-006, INBRX-109, GEN-1029, или содержит их;

[0166] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с TNFRSF5 (CD40) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы из митазалимаба, RG7876, SEA-CD40, APX-005M и ABBV-428, ABBV-927, JNJ-64457107, или содержит их.

[0167] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с TNFRSF7 (CD27) и конкурирует с областями VH и VL из антитела варлилумаб (CDX-1127) или содержит их.

[0168] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с TNFRSF9 (4-1BB, CD137) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы из урелумаба, утомилумаба (PF-05082566), ATOR-1017, AGEN2373, ADG-106 и QL1806, или содержит их

[0169] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с TNFRSF17 (BCMA) и конкурирует с областями VH и VL из антитела GSK-2857916 или содержит их

[0170] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с TNFRSF18 (GITR) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы из MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323 и описанных в WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 и WO2018089628, или содержит их. В некоторых вариантах осуществления совместно вводят антитело или его фрагмент, нацеленные на TNFRSF4 (OX40) и TNFRSF18 (GITR). Такие антитела описаны, например, в WO2017096179 и WO2018089628.

[0171] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с CD70 и конкурирует с областями VH и VL из антитела AMG-172 или содержит их.

[0172] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с индуцибельным костимулятором Т-клеток (ICOS, CD278) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы из JTX-2011 и GSK3359609, или содержит их.

Противовирусные — ВГВ

[0173] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с антигеном или мишенью, используемой для профилактики или лечения инфекции вирусом гепатита В (ВГВ). Такие антигены или мишени включают те, которые специфически или преимущественно экспрессируются в ткани печени, а также эпитопы антигенов ВГВ, презентированные белком главного комплекса гистосовместимости (мишень ВГВ-pMHC). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с мишенью, выбранной из группы, состоящей из: рецептора 1 асиалогликопротеинов (ASGR1; № гена в NCBI: 432; ASGPR, ASGPR1, CLEC4H1, HL-1), рецептора 2 асиалогликопротеинов (ASGR2; № гена в NCBI: 433; ASGP-R2, ASGPR2, CLEC4H2, HBXBP, HL-2), переносчика семейства АТФ-связывающих кассет (ABC) (например, член 1 подсемейства В АТФ-связывающих кассет (ABCB1; № гена в NCBI: 5243; ABC20, CD243, CLCS, GP170, MDR1, P-GP, PGY1), члена 4 подсемейства В АТФ-связывающих кассет (ABCB4; № гена в NCBI: 5244; ABC21, GBD1, ICP3, MDR2, MDR2/3, MDR3, PFIC-3, PGY3), члена 1 подсемейства С АТФ-связывающих кассет (ABCC1; № гена в NCBI: 4363; ABC29, ABCC, GS-X, MRP, MRP1), члена 2 подсемейства С АТФ-связывающих кассет (ABCC2; № гена в NCBI: 1244; ABC30, CMOAT, DJS, MRP2, cMRP), члена 3 подсемейства С АТФ-связывающих кассет (ABCC3; № гена в NCBI: 8714; ABC31, EST90757, MLP2, MOAT-D, MRP3, cMOAT2), члена 4 подсемейства С АТФ-связывающих кассет (ABCC4; № гена в NCBI: 10257; MOAT-B, MOATB, MRP4), члена 2 подсемейства G АТФ-связывающих кассет (группа крови Junior) (ABCG2; № гена в NCBI: 9429; ABC15, ABCP, BCRP, BCRP1, BMDP, CD338, CDw338, EST157481, GOUT1, MRX, MXR, MXR-1, MXR1, UAQTL1) и члена 11 подсемейства В АТФ-связывающих кассет (ABCB11; № гена в NCBI: 8647; ABC16, BRIC2, BSEP, PFIC-2, PFIC2, PGY4, SPGP)); переносчика семейства переносчиков растворенных веществ (SLC) (например, член 1 семейства 10 переносчиков растворенных веществ (SLC10A1; № гена в NCBI: 6554; также известный как полипептид-котранспортер натрия таурохолата (NTCP)); член 1 семейства 16 переносчиков растворенных веществ (SLC16A1; № гена в NCBI: 6566; HHF7, MCT, MCT1, MCT1D), члена 1 семейства 22 переносчиков растворенных веществ (SLC22A1; № гена в NCBI: 6580; HOCT1, OCT1, oct1_cds), члена 3 семейства 22 переносчиков растворенных веществ (SLC22A3; № гена в NCBI: 6581; EMT, EMTH, OCT3), члена 7 семейства 22 переносчиков растворенных веществ (SLC22A7; № гена в NCBI: 10864; NLT, OAT2, hOAT11), члена 5 семейства 27 переносчиков растворенных веществ (SLC27A5; № гена в NCBI: 10998; ACSB, ACSVL6, BACS, BAL, FACVL3, FATP-5, FATP5, VLACSR, VLCS-H2, VLCSH2), члена 1B1 семейства переносчиков

растворенных веществ-органических анионов (SLCO1B1; № гена в NCBI: 10599; HBLRR, LST-1, LST1, OATP-C, OATP1B1, OATP2, OATPC, SLC21A6), члена 1B3 семейства переносчиков растворенных веществ-органических анионов (SLCO1B3; № гена в NCBI: 28234; HBLRR, LST-2, LST-3TM13, LST3, OATP-8, OATP1B3, OATP8, SLC21A8) и члена 2B1 семейства переносчиков растворенных веществ-органических анионов (SLCO2B1; № гена в NCBI: 11309; OATP-B, OATP2B1, OATPB, SLC21A9)), трансферринового рецептора 2 (TFR2; № гена в NCBI: 7036; HFE3, TFRC2) и эпитопа ВГВ (например, ВГВ core18–27; env183–191; env335–343; pol575–583), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC) (pMHC). Иллюстративные антигенсвязывающие домены для нацеливания на антиген печени или антиген ВГВ, которые могут найти применение в описанных в настоящем документе гетеродимерах, описаны, например, в патенте США № 9,771,427 (ASGR1); Schulze, *et al., J Virol* (2010) 84: 1989–2000 (пептид Myrcludex B); WO2017102906 (циклические пептиды, нацеленные на NTCP), He, *et al., J Virol.* (2016) Sep 12;90(19):8866-74 (антитело к NTCP); Li, *et al. eLife* (2017) 6:e26738 (антитело к preS1 ВГВ), WO2016055534 (пептиды пре-S1 ВГВ); WO2009136874 и патенте США № 8,603,810 (TCR-подобное антитело к эпитопу core18–27 ВГВ), WO2011062562 и патенте США № 9,334,317 (TCR-подобное антитело к эпитопу env183–191 ВГВ), Sastry, *et al., J Virol.* 2011 Mar;85(5):1935-42 (ВГВ env183–191; WO2018056897A1 (связывающие молекулы, специфичные к антигену вируса гепатита B (ВГВ)), WO2017059878 (описывающий антитело к ВГВ VIR-3434; Humabs Biomed; Vir Biotechnology) и GC-1102 (ленвервимаб; Green Cross Pharma).

[0174] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с антигеном ВГВ (например, HBsAg) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из ленвервимаба, либивирумаба, эксбивирумаба, VIR-3434, HBV-ISS (также известного как HBsAg-1018, HBsAg-ISS, V-270) и их комбинаций, или содержит их.

Противовирусные — ВИЧ

[0175] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с антигеном или мишенью, используемой для профилактики или лечения инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), включая ВИЧ-1 и ВИЧ-2. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с мишенью, выбранной из группы, состоящей из белка gp120 вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), gp41 ВИЧ, CD4 человека и рецептора интерлейкина 7 человека (IL7R; CD127).

[0176] Антигенсвязывающие домены, которые связываются с gp120 ВИЧ, известны в данной области и могут быть слиты со вторым Fc-доменом в описанных в настоящем документе гетеродимерах. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом или областью gp120, выбранной из группы, состоящей из: (i) третьей вариабельной петли (V3) и/или высокоманнозного фрагмента, содержащего N332 олигоманнозный гликан; (ii) второй вариабельной петли (V2) и/или вершины оболочечного тримера; (iii) сайта связывания с CD4 (CD4bs); (iv) интерфейса gp120/gp41; или (v) «молчащей поверхности» gp120. Приведенные выше эпитопы или области gp120, связывающиеся с нейтрализующими антителами широкого спектра, описаны, например, в McCoy, *Retrovirology* (2018) 15:70; Sok and Burton, *Nat Immunol.* 2018 19(11): 1179–1188; Possas, *et al., Expert Opin Ther Pat.* 2018 Jul;28(7):551-560; и Stephenson and Barouch, *Curr HIV/AIDS Rep* (2016) 13:31–37, которые включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме и для всех целей.

[0177] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом или областью gp120 в третьей вариабельной петле (V3) и/или высокоманнозном фрагменте, содержащем N332 олигоманнозный гликан, и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из GS-9722 (элиповимаб), PGT-121, PGT-121.66, PGT-121.414, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, GS-2872, 10-1074, 10-1074-J, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, DH270.1, DH270.6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN-33A, BF520.1 и VRC29.03, или содержит их. Дополнительные нейтрализующие антитела, которые связываются с gp120 в третьей вариабельной петле (V3) и/или высокоманнозном фрагменте, содержащем N332 олигоманнозный гликан, и которые можно использовать в первом и/или втором антигенсвязывающем домене описанных в настоящем документе нацеленных гетеродимеров, описаны, например, в WO 2012/030904; WO 2014/063059; WO 2016/149698; WO 2017/106346; WO 2018/075564, WO 2018/125813; WO 2018/237148, WO 2019/226829, WO 2020/023827, WO2020/056145 и Kerwin, *et al.*, *J Pharm Sci.* 2020 Jan;109(1):233-246, которые включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме и для всех целей.

[0178] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом или областью gp120 во второй

вариабельной петле (V2) и/или вершине оболочечного тримера и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из PG9, PG16, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGT-145, CH01, CH59, PGDM1400, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E и VRC38.01, или содержит их. Дополнительные нейтрализующие антитела широкого спектра, которые связываются с gp120 во второй вариабельной петле (V2) и/или вершине оболочечного тримера и которые можно использовать во втором антигенсвязывающем домене описанных в настоящем документе мультиспецифических антигенсвязывающих молекул, описаны, например, в WO 2010/107939; WO 2012/030904; WO 2018/075564 и WO 2018/125813, которые включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме для всех целей.

[0179] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом или областью gp120 в сайте связывания с CD4 (CD4bs) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из b12, F105, VRC01, VRC07, VRC07-523, VRC03, VRC06, VRC06b01 VRC08, VRC0801, NIH45-46, GS-5423, 3BNC117, 3BNC60, VRC-PG04, PGV04; CH103, 44-VRC13.01, 1NC9, 12A12, N6, N49-P7, NC-Cow1, IOMA, CH235 и CH235.12, N49P6, N49P7, N49P11, N49P9 и N60P25, или содержат их. Дополнительные нейтрализующие антитела широкого спектра, которые связываются с gp120 в сайте связывания с CD4 (CD4bs) и которые можно использовать в первом и/или втором антигенсвязывающем домене описанных в настоящем документе нацеленных гетеродимеров, описаны, например, в WO 2011/038290; WO 2012/158948; WO 2013/016468; WO 2013/192589; WO 2013/086533; WO 2015/128846; WO 2016/149698; WO 2016/149695; WO 2018/075564; WO 2018/125813; WO 2018/237357, WO 2020/010107, WO 2020/086446 и патентах США № 9,493,549 и 9,879,068, которые включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме для всех целей.

[0180] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом или областью gp120 в сайте связывания с CD4 (CD4bs) и содержит EC домен CD4 (например, домен 1 (D1), D1-D2, D1-D3 или D1-D4). В некоторых вариантах осуществления EC домен CD4 содержит последовательность, содержащую или являющуюся на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%,

по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичной последовательности, выбранной из группы, состоящей из:

(i) KKVVYGKKGDTVELTCTASQKKNIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLTKGPSKLN D RVDSRRSLWDQGNFPLIIKNLKPEDSDTYICEVEDQKEEVQLVVVG (SEQ ID NO: 251) (см., например, Chen, *et al.*, *J Virol.* 2014 Jan;88(2):1125-39);

(ii) KKVVYGKKGDTVELTCTASQKKNIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLTKGPSKLN DRVDSRRSLWDQGNFPLIIKNLKPEDSDTYICEVEDQKEEVQLVVVGGGGSGK KVVYGKKGDTVELTCTASQKKNIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLTKGPSKLNDR VDSRRSLWDQGNFPLIIKNLKPEDSDTYICEVEDQKEEVQLVVVG (SEQ ID NO: 252);

(iii) KKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLTKGPSKLND RADSRRSLWDQGNFPLIIKNLKIEDSDTYICEVEDQKEEVQLLVFG (SEQ ID NO : 253); или

(iv) KKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLTKGPSKLND RADSRRSLWDQGNFPLIIKNLKIEDSDTYICEVEDQKEEVQLLVFGGGGSGKKV VLGKKGDTVELTCTASQKKSIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLTKGPSKLNDRAD SRRSLWDQGNFPLIIKNLKIEDSDTYICEVEDQKEEVQLLVFG(SEQ ID NO: 254) .

[0181] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом или областью gp120 в интерфейсе gp120/gp41 и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из PGT-151, CAP248-2B, 35O22, 8ANC195, ACS202, VRC34 и VRC34.01, или содержит их. Дополнительные нейтрализующие антитела широкого спектра, которые связываются с gp120 в интерфейсе gp120/gp41 и которые можно использовать в первом и/или втором антигенсвязывающем домене описанных в настоящем документе нацеленных гетеродимеров, описаны, например, в WO 2011/038290; WO 2012/030904 и WO 2017/079479, которые включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме для всех целей.

[0182] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом или областью «молчащей поверхности» gp120 и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из VRC-PG05 и SF12, или содержит их. См., например, Schoofs, *et al.*, *Immunity.* (2019) 50(6):1513-1529.

[0183] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом или областью gp41 в проксимальной к мембране области (MPER). Дополнительные нейтрализующие антитела широкого спектра, которые связываются с gp41 в MPER и которые можно использовать в первом и/или втором антигенсвязывающем домене описанных в настоящем документе нацеленных гетеродимеров, описаны, например, в WO 2011/034582; WO 2011/038290; WO 2011/046623 и WO 2013/070776, которые включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме для всех целей.

[0184] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом или областью gp41 в проксимальной к мембране области (MPER) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2 и LN01, или содержит их.

[0185] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом или областью слитого пептида gp41 и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из VRC34 и ACS202, или содержит их.

[0186] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом или областью CD4 и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из HuMax-CD4, UB-421, RPA-T4, SK3, MEM241, ибализумаб и OKT-4, или содержит их.

Противовирусные — HSV

[0187] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с антигеном или мишенью, используемой для профилактики или лечения инфекции вирусом простого герпеса (HSV), включая HSV-1 и HSV-2. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с белком HSV, например гликопротеином B (gB) HSV, гликопротеином C (gC), гликопротеином D (gD), гликопротеином E (gE) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом или областью гликопротеина B (gB) HSV и конкурирует с областями VH и VL из HDIT101 или мАт 2c, описанного в Krawczyk, *et al.*, *J Virol.* 2011 Feb;85(4):1793-803, и Krawczyk, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Apr 23;110(17):6760-5; и патентах США № 8,889,137 и 9,657,088, или содержит их. Дополнительные антитела к gB HSV, которые можно использовать в настоящих

нацеленных гетеродимерах, описаны в WO2019044926. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом или областью гликопротеина D (gD) HSV и конкурирует с областями VH и VL из антитела UB-621, описанного в Lee, *et al.*, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2013 Oct;69(Pt 10):1935-45 и патентах США № 8,431,118 и 8,252,906, или содержит их. Дополнительные антитела к gD HSV, которые можно использовать в настоящих нацеленных гетеродимерах, описаны в WO2012139106, WO2016120410 и CN105925537A. Дополнительные нацеленные на HSV антитела, которые могут быть использованы в настоящих нацеленных гетеродимерах, описаны, например, в WO2015197763, WO2016120410, WO2018019897, WO2020041910 (антитело 14F5F6) и WO2020041911 (антитело 11B2C7).

Противовирусные — коронавирус

[0188] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с антигеном или мишенью, используемой для профилактики или лечения коронавирусной инфекции (например, бетакоронавируса, например вызывающего тяжелый острый респираторный синдром коронавируса, например SARS-CoV2). В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с целевым антигеном на коронавирусе, например шиповидным белком S1, шиповидным белком S2. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом или областью шиповидного белка S1 вируса SARS-CoV2 и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из VIR-7831 (GSK4182136); VIR-7832 (GlaxoSmithKline/Vir Biotechnology); AZD7442 (AZD8895 + AZD1061) (AstraZeneca; Vanderbilt University; Chinese Academy of Sciences); (47D11 (Universiteit Utrecht; Abbvie; Harbour BioMed); JS-016 (Lilly; Beijing Institute for Microbiology; Shanghai Junshi Biosciences); REGN10933, REGN10934, REGN10987 и/или REGN10989, например REGN10933 и/или REGN10987 (REGN10933 и REGN10987, также известное как REGN-COV2 или REGEN-COV™ (касиривимаб и имдевимаб)) (Regeneron; Hansen, *et al.*, *Science* (2020) 369(6506):1010-1014); бамлавинимаба (LY-CoV555; Eli Lilly/Abcellera); JS016 (этесевимаб; LY-CoV016) (Junshi Biosciences; Chinese Academy of Sciences; Eli Lilly; Amgen); бамлавинимаба (LY-CoV555) и этесевимаба (LY-CoV016); BRII-196 и/или BRII-198 (Brii Bio; Tsinghua University; Third People's Hospital of Shenzhen); BD-368-2 (Peking University); S-309 (Humabs); STI-4920 и/или STI-1499 (Sorrento Therapeutics); 40591-MM43 и/или 40592-MM57 (Sino Biological); TY027 (Tychan); BAT2019 и/или BAT2020 (Bio-Thera Solutions);

C19-AR (Kleo Pharmaceuticals); CT-P59 (Celltrion); ACE-MAB; CMAB-020; CR3022 (также известного как ab273073; abcam); IgY-110 (IGY Immune Technologies & Life Sciences); и B38 и H4 (описаны в Wu, *et al.*, *Science* (2020) 368(6496):1274-1278), или содержит их.

Противораковые

[0189] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с антигеном или мишенью, используемой для профилактики или лечения рака. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с мишенью или опухолеассоциированным антигеном (TAA), выбранным из группы, состоящей из следующего: CD19 (№ гена в NCBI: 930; B4; CVID3); член A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами (MS4A1; № гена в NCBI: 931; B1; S7; Bp35; CD20; CVID5; MS4A2; LEU-16); CD22 (№ гена в NCBI: 933; SIGLEC2; SIGLEC-2); CD27 (№ гена в NCBI: 939; T14; S152; Tp55; TNFRSF7; S152. LPFS2); TNFRSF8 (№ гена в NCBI: 943; CD30; Ki-1; D1S166E); CD33 (№ гена в NCBI: 945; p67; SIGLEC3; SIGLEC-3); CD37 (№ гена в NCBI: 951; GP 52-40; TSPAN26); CD38 (№ гена в NCBI: 952; ADPRC1; ADPRC 1); CD40 (№ гена в NCBI: 958; p50; Bp50; CDW40; TNFRSF5), CD44 (№ гена в NCBI: 960; IN; LHR; MC56; MDU2; MDU3; MIC4; Pgp1; CDW44; CSPG8; HCELL; HUTCH-I; ECMR-III); CD47 (№ гена в NCBI: 961; IAP, MER6, OA3); CD48 (№ гена в NCBI: 962; BCM1; BLAST; hCD48; mCD48; BLAST1; SLAMF2; MEM-102); CD52 (№ гена в NCBI: 1043; HE5; CDW52; EDDM5); CD70 (№ гена в NCBI: 970; CD27L; LPFS3; CD27-L; CD27LG; TNFSF7; TNLG8A); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E; № гена в NCBI: 4907; NT; eN; NT5; NTE; eNT; CD73; E5NT; CALJA), эктонуклеозид-трифосфат-дифосфогидролаза 1 (ENTPD1; № гена в NCBI: 953; CD39; SPG64; ATPDaза; NTPDaза-1), CD74 (№ гена в NCBI: 972; II; p33; DHLAG; HLADG; Ia-GAMMA); молекула CD79b (CD79B; № гена в NCBI: 974; B29; IGB; AGM6); CD80 (№ гена в NCBI: 941; B7; BB1; B7-1; B7.1; LAB7; CD28LG; CD28LG1); CD86 (№ гена в NCBI: 942; B70; B7-2; B7.2; LAB72; CD28LG2) альфа-субъединица рецептора интерлейкина 3 (IL3RA; № гена в NCBI: 3563; IL3R; CD123; IL3RX; IL3RY; IL3RAY; hIL-3Ra), проминин 1 (PROM1; № гена в NCBI: 8842; RP41; AC133; CD133; MCDR2; STGD4; CORD12; PROML1; MSTP061); член 9 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF9; № гена в NCBI: 3604; 4-1BB, CD137, CDw137, ILA); синдекан 1 (SDC1; № гена в NCBI: 6382; SDC; CD138; SYND1; синдекан); молекула CD200 (CD200; № гена в NCBI: 4345; MOX1, MOX2, MRC, OX-2); альфа-фетопротеин (AFP; № гена в NCBI: 174; AFPD, FETA, HPAFP), BAG кошаперон 6 (BAG6; № гена в NCBI: 7917; BAG-6, BAT3, D6S52E, G3); протоонкоген MET, рецепторная тирозинкиназа (MET; № гена в NCBI: 4233; HGFR; AUTS9; RCCP2; c-Met; DFNB97); протоонкоген KIT,

рецепторная тирозинкиназа (KIT; № гена в NCBI: 3815; PBT; SCFR; C-Kit; CD117; MASTC); член A семейства лектиновых доменов C-типа 12 (CLEC12A; № гена в NCBI: 160364; CLL1; MICL; CD371; CLL-1; DCAL-2); член 9A семейства лектиновых доменов C-типа (CLEC9A; № гена в NCBI: 283420; CD370; DNGR1; DNGR-1; UNQ9341); кадгерин 3 (CDH3; № гена в NCBI: 1001; CDHP; HJMD; P-кадгерин; PCAD карбоангидраза 6 (CA6; № гена в NCBI: 765; CA-VI; GUSTIN карбоангидраза 9 (CA9; № гена в NCBI: 768; MN; CAIX родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3; № гена в NCBI: 1084; CEA; CGM1; W264; W282; CD66D); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5; № гена в NCBI: 1048; CEA; CD66e); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6; № гена в NCBI: 4680; NCA; CEAL; CD66c); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1; № гена в NCBI: 1442; PL; CSA; CS-1; CSMT; GHB3; hCS-1; hCS-A); фактор свертывания крови III, тканевой фактор (F3; № гена в NCBI: 2152; TF; TFA; CD142); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10; № гена в NCBI: 10584; 3MC3; CLL1; CL-34); дельта-подобный канонический лиганд 3 Notch (DLL3; № гена в NCBI: 10683; SCDO1); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3; № гена в NCBI: 5169; B10; NPP3; PDNP3; CD203c; PD-IBETA); эфрин A1 (EFNA1; № гена в NCBI: 1942; B61; EFL1; ECKLG; EPLG1; LERK1; LERK-1; TNFAIP4); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; № гена в NCBI: 1956; ERBB; HER1; mENA; ERBB1; PIG61; NISBD2); вариант III EGFR (EGFRvIII); EPH-рецептор A2 (EPHA2; № гена в NCBI: 1969; ECK; CTPA; ARCC2; CTPP1; CTRCT6); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM; № гена в NCBI: 4072; ESA; KSA; M4S1; MK-1; DIAR5; EGP-2; EGP40; KS1/4; MIC18; TROP1; EGP314; HNPCC8; TACSTD1); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; № гена в NCBI: 2064; NEU; NGL; HER2; TKR1; CD340; HER-2; MLN 19; HER-2/neu); белок активации фибробластов альфа (FAP; № гена в NCBI: 2191; DPPIV, FAPA, FAPalpha, SIMP); рецептор 2 фактора роста фибробластов (FGFR2); № гена в NCBI: 2263; BEK; JWS; BBDS; CEK3; CFD1; ECT1; KGFR; TK14; TK25; BFR-1; CD332; K-SAM); рецептор 3 фактора роста фибробластов (FGFR3); № гена в NCBI: 2261; ACH, CD333, CEK2, HSFGFR3EX, JTK4); фолатгидролаза 1 (FOLH1; № гена в NCBI: 2346; PSM; FGCP; FOLH; GCP2; PSMA; mGCP; GCPII; NAALAD1; NAALAдаза, карбоксипептидаза II); фолатный рецептор 1 (FOLR1; № гена в NCBI: 2348; FBP; FOLR, FRα); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB; № гена в NCBI: 10457; NMB; HGFIN; PLCA3; остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C; № гена в NCBI: 2984; GC-C; STAR; DIAR6; GUC2C; MECIL; MUCIL E6 вируса папилломы человека (HPV); E7 HPV; презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса I

неоантигены, презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса II неоантигены, главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E; № гена в NCBI: 3133; QA1; HLA-6.2; главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F; № гена в NCBI: 3134; HLAF; CDA12; HLA-5.4; HLA-CDA12); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G, MHC-G; № гена в NCBI: 3135; MHC-G); последовательность A, родственную полипептиду MHC класса I (MICA; № гена в NCBI: 100507436; MIC-A, PERB11.1); последовательность B, родственную полипептиду MHC класса I (MICB; № гена в NCBI: 4277; PERB11.2); бета-субъединица 7 интегрина (ITGB7); № гена в NCBI: 3695); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B1 (LILRB1; № гена в NCBI: 10859; ILT2; LIR1; MIR7; PIRB; CD85J; ILT-2; LIR-1; MIR-7; PIR-B); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2 (LILRB2; № гена в NCBI: 10288; ILT4; LIR2; CD85D; ILT-4; LIR-2; MIR10; MIR-10); белок 3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3; № гена в NCBI: 27076; C4.4A); глипикан-3 (GPC3; № гена в NCBI: 2719; SGB; DGSX; MXR7; SDYS; SGBS; OCI-5; SGBS1; GTR2-2); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS; № гена в NCBI: 3845; незначимо; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS; C-K-RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2); член A1 семейства MAGE (MAGEA1; № гена в NCBI: 4100; CT1.1; MAGE1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3; № гена в NCBI: 4102; HIP8; HYPD; CT1.3; MAGE3; MAGEA6); член A4 семейства MAGE (MAGEA4; № гена в NCBI: 4103; CT1.4; MAGE4; MAGE4A; MAGE4B; MAGE-41; MAGE-X2); член A11 семейства MAGE (MAGEA11; № гена в NCBI: 4110; CT1.11; MAGE11; MAGE-11; MAGEA-11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1; № гена в NCBI: 9947; CT7; CT7.1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2; № гена в NCBI: 51438; CT10, HCA587, MAGEE1); член C3 семейства MAGE (MAGEC3; № гена в NCBI: 139081; CT7.2, HCA2, MAGE-C3, MAGEC4); член D1 семейства MAGE (MAGED1; № гена в NCBI: 9500; NRAGE; DLXIN-1); член D2 семейства MAGE (MAGED2; № гена в NCBI: 10916; 11B6; BCG1; BCG-1; HCA10; BARTS5; MAGE-D2); мезотелин (MSLN; № гена в NCBI: 10232; MPF, SMRP); муцин 1 (MUC1; № гена в NCBI: 4582; ADMCKD, ADMCKD1, CA 15-3, CD227, EMA, H23AG, KL-6, MAM6, MCD, MCKD, MCKD1, MUC-1, MUC-1/SEC, MUC-1/X, MUC1/ZD, PEM, PEMT, PUM) и их сплайсинговые варианты (например, включая MUC1/A, C, D, X, Y, Z и REP); муцин 16 (MUC16; № гена в NCBI: 94025; CA125); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1; № гена в NCBI: 374383; B7-H6, B7H6, DKFZp686O24166); некдин, член семейства MAGE (NDN; № гена в NCBI: 4692; PWCR; HsT16328); нектиновая молекула клеточной адгезии-2 (NECTIN2; № гена в NCBI: 5819; CD112, HVEB, PRR2, PVRL2, PVRR2); нектиновая молекула клеточной адгезии-4

(NECTIN4); № гена в NCBI: 81607; EDSS1, LNIR, PRR4, PVRL4, нектин-4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6; № гена в NCBI: 84189; DFNMYP белок промиелоцитарного лейкоза (PML; № гена в NCBI: 5371; MYL, PP8675, RNF71, TRIM19); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7; № гена в NCBI: 5754; CCK-4, CCK4); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR; № гена в NCBI: 5817; CD155, HVED, NECL5, Necl-5, PVS, TAGE4); член 6 семейства SLAM (SLAMF6; № гена в NCBI: 114836; CD352, KALI, KALIb, Ly108, NTB-A, NTBA, SF2000); член 7 семейства SLAM (SLAMF7; № гена в NCBI: 57823; 19A, CD319, CRACC, CS1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7; № гена в NCBI: 27036; AIRM1, CD328, CDw328, D-siglec, QA79, SIGLEC-7, SIGLEC19P, SIGLECP2, p75, p75/AIRM1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9; № гена в NCBI: 27180; CD329; CDw329; FOAP-9; siglec-9; OBBP-LIKE); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10 (SIGLEC10; (№ гена в NCBI: 89790; SLG2; PRO940; SIGLEC-10); сигнальный регуляторный белок альфа (SIRPA; № гена в NCBI: 140885; BIT; MFR; P84; SIRP; MYD-1; SHPS1; CD172A; PTPNS1) семейства 34 переносчиков растворенных веществ (фосфат натрия) член 2 (SLC34A2; № гена в NCBI: 10568; NPTIIb; NAPI-3B; NAPI-IIb); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6; № гена в NCBI: 25800; LIV-1, ZIP6); член 1 семейства STEAP (STEAP1; № гена в NCBI: 26872; PRSS24, STEAP); подавления туморогенности белок 2 (ST2; № гена в NCBI: 6761); член 4 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF4; № гена в NCBI: 7293; OX40; ACT35; CD134; IMD16; TXGP1L); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; № гена в NCBI: 8744; 4-1BB-L, CD137L, TNLG5A); член 10a суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF10A; № гена в NCBI: 8797; APO2, CD261, DR4, TRAILR-1, TRAILR1); член 10b суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF10B; № гена в NCBI: 8795; CD262, DR5, KILLER, KILLER/DR5, TRAIL-R2, TRAILR2, TRICK2, TRICK2A, TRICK2B, TRICKB, ZTNFR9); член 13B суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF13B; № гена в NCBI: 10673; BAFF, BLYS, CD257, DTL, TALL-1, TALL1, THANK, TNFSF20, TNLG7A, ZTNF4); член 17 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF17; № гена в NCBI: 608; BCM, BCMA, CD269, TNFRSF13A); член 18 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF18; № гена в NCBI: 8784; AITR, CD357, GITR, GITR-D); трансферрин (TF; № гена в NCBI: 7018; HEL-S-71p, PRO1557, PRO2086, TFQTL1); трансформирующий фактор роста бета-1 (TGFB1; № гена в NCBI: 7040; CED, DPD1, IBDIMDE, LAP, TGFB, TGFbeta) и их изоформы; инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1; № гена в NCBI: 54210; CD354, TREM-1); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2; № гена в NCBI: 54209; PLOSL2, TREM-2, Trem2a,

Trem2b, Trem2c); трофобластический гликопротеин (TPBG; № гена в NCBI: 7162; 5T4, 5T4AG, M6P1, WAIF1); трофинин (TRO; № гена в NCBI: 7216; MAGE-d3, MAGED3); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2; № гена в NCBI: 4070; EGP-1, EGP1, GA733-1, GA7331, GP50, M1S1, TROP2); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюиса Y.

[0190] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (TAA), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC). В некоторых вариантах осуществления TAA представляет собой E6 вируса папилломы человека (HPV) или E7 HPV. В некоторых вариантах осуществления TAA представляет собой неоантиген или раково-тестикулярный антиген. В некоторых вариантах осуществления раково-тестикулярный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: акрозин-связывающий белок (ACRBP; CT23, OY-TES-1, SP32; № гена в NCBI: 84519), альфа-фетопротеин (AFP; AFPD, FETA, HPAFP; № гена в NCBI: 174); заякоривающий A-киназу белок 4 (AKAP4; AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82; № гена в NCBI: 8852), содержащий домен AAA белок 2 семейства АТФаз (ATAD2; ANCCA, CT137, PRO2000; № гена в NCBI: 29028), каркасный белок кинетохора 1 (KNL1; AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105; № гена в NCBI: 57082), центросомальный белок 55 (CEP55; C10orf3, CT111, MARCH, URCC6; № гена в NCBI: 55165), раково-тестикулярный антиген 1A (CTAG1A; ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1; № гена в NCBI: 246100), раково-тестикулярный антиген 1B (CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1; № гена в NCBI: 1485), раково-тестикулярный антиген 2 (CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B; № гена в NCBI: 30848), подобный CCCTC-связывающему фактору белок (CTCFL; BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2; № гена в NCBI: 140690), катенин-альфа 2 (CTNNA2; CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR; № гена в NCBI: 1496), раково-тестикулярный антиген 83 (CT83; CXorf61, KK-LC-1, KKLC1; № гена в NCBI: 203413), циклин A1 (CCNA1; CT146; № гена в NCBI: 8900), DEAD-бокс-геликаза 43 (DDX43; CT13, HAGE; № гена в NCBI: 55510), ассоциированный с развитием плюрипотентности белок 2 (DPPA2; CT100, ECAT15-2, PESCRG1; № гена в NCBI: 151871), экспрессируемый в яичках плода и взрослого белок 1 (FATE1; CT43, FATE; № гена в NCBI: 89885), антиген саркомы FMR1 (FMR1NB; CT37, NY-SAR-35, NYSAR35; № гена в NCBI: 158521), белок 1, содержащий домен HORMA, (HORMAD1; CT46, NOHMA; № гена в NCBI: 84072), белок 3, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста

2, (IGF2BP3; CT98, IMP-3, IMP3, KOC, KOC1, VICKZ3; № гена в NCBI: 10643), белок лейциновой застежки 4 (LUZP4; CT-28, CT-8, CT28, HOM-TES-85; № гена в NCBI: 51213), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K; CT97, HSJ001348, URLC10, ly-6K; № гена в NCBI: 54742), белок Maelstrom (MAEL; CT128, SPATA35; № гена в NCBI: 84944), член A1 семейства MAGE (MAGEA1; CT1.1, MAGE1; № гена в NCBI: 4100); член A3 семейства MAGE (MAGEA3; CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MAGEA6; № гена в NCBI: 4102); член A4 семейства MAGE (MAGEA4; CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B; № гена в NCBI: 4103); член A11 семейства MAGE (MAGEA11; CT1.11, MAGE-11, MAGE11, MAGEA-11; № гена в NCBI: 4110); член C1 семейства MAGE (MAGEC1; CT7, CT7.1; № гена в NCBI: 9947); член C2 семейства MAGE (MAGEC2; CT10, HCA587, MAGEE1; № гена в NCBI: 51438); член D1 семейства MAGE (MAGED1; DLXIN-1, NRAGE; № гена в NCBI: 9500); член D2 семейства MAGE (MAGED2; 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2; № гена в NCBI: 10916), член 20B семейства кинезинов (KIF20B; CT90, KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1; № гена в NCBI: 9585), компонент NUF2 кинетохорного комплекса NDC80 (NUF2; CDCA1, CT106, NUF2R; № гена в NCBI: 83540), фактор экспорта ядерной РНК 2 (NXF2; CT39, TAPL-2, TCP11X2; № гена в NCBI: 56001), содержащий домен PAS репрессор 1 (PASD1; CT63, CT64, OXTES1; № гена в NCBI: 139135), PDZ-связывающая киназа (PBK; CT84, HEL164, Nori-3, SPK, TOPK; № гена в NCBI: 55872), piwi-подобный белок РНК-опосредованного сайленсинга генов 2 (PIWIL-2; CT80, HILI, PIWIL1L, mili; № гена в NCBI: 55124), ген предпочтительно экспрессируемого при меланоме антигена (PRAME; CT130, MAPE, OIP-4, OIP4; № гена в NCBI: 23532), ассоциированный со спермой антиген 9 (SPAG9; CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, PHET, PIG6; № гена в NCBI: 9043),член A1 семейства белков спермы, ассоциированных с ядром в X-хромосоме (SPANXA1; CT11.1, CT11.3, NAP-X, SPAN-X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A; № гена в NCBI: 30014), член A2 семейства SPANX (SPANXA2; CT11.1, CT11.3, SPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANXA, SPANXC; № гена в NCBI: 728712), член C семейства SPANX (SPANXC; CT11.3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE; № гена в NCBI: 64663), член D семейства SPANX (SPANXD; CT11.3, CT11.4, SPANX-C, SPANX-D, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16.1; № гена в NCBI: 64648), член 1 семейства SSX (SSX1; CT5.1, SSRC; № гена в NCBI: 6756), член 2 семейства SSX (SSX2; CT5.2, CT5.2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX; № гена в NCBI: 6757), белок 3 синаптонемного комплекса (SYCP3; COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4; № гена в NCBI: 50511), экспрессируемый семенниками белок 14, фактор формирования межклеточного мостика (TEX14; CT113, SPGF23; № гена в NCBI: 56155), член 3 семейства факторов транскрипции Dp (TFDP3;

CT30, DP4, HCA661; № гена в NCBI: 51270), сериновая протеаза 50 (PRSS50; CT20, TSP50; № гена в NCBI: 29122), протеинкиназа TTK (TTK; CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT; № гена в NCBI: 7272) и белок с «цинковыми пальцами» 165 (ZNF165; CT53, LD65, ZSCAN7; № гена в NCBI: 7718). Рецепторы Т-клеток (TCR) и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом раково-тестикулярного антигена, презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC), известны в данной области техники и могут использоваться в описанных в настоящем документе гетеродимерах. Раково-тестикулярные антигены, связанные с неоплазией, обобщены, например, в Gibbs, *et al., Trends Cancer* 2018 Oct;4(10):701-712 и на веб-сайте базы данных CT по адресу cta.lncc.br/index.php. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом NY-ESO-1, презентированным MHC, включают GSK01 (NY-ESO-1) и описанные, например, в Stewart-Jones, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Apr 7;106(14):5784-8; WO2005113595, WO2006031221, WO2010106431, WO2016177339, WO2016210365, WO2017044661, WO2017076308, WO2017109496, WO2018132739, WO2019084538, WO2019162043, WO2020086158 и WO2020086647. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом PRAME, презентированным MHC, включают IMC-F106C (PRAME) и описанные, например, в WO2011062634, WO2016142783, WO2016191246, WO2018172533, WO2018234319 и WO2019109821. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом варианта MAGE, презентированного MHC, описаны, например, в WO2007032255, WO2012054825, WO2013039889, WO2013041865, WO2014118236, WO2016055785, WO2017174822, WO2017174823, WO2017174824, WO2017175006, WO2018097951, WO2018170338, WO2018225732 и WO2019204683. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом альфа-фетопротеина (AFP), презентированного MHC, описаны, например, в WO2015011450. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом SSX2, презентированного MHC, описаны, например, в WO2020063488. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом KK-LC-1 (CT83), презентированного MHC, описаны, например, в WO2017189254.

[0191] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с CCR8 (№ гена в NCBI: 1237; CC-CKR-8, CCR-8, CDw198, CKRL1, CMKBR8, CMKBRL2, CY6, GPRCY6, TER1) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из JTX-1811, I-309, SB-649701, HG-1013, RAP-310, или содержит их.

[0192] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с инициирующим рецептором 1, экспрессируемым на миелоидных клетках (TREM1) (№ гена в NCBI: 54210; CD354, TREM-1), и конкурирует с областями VH и VL PY159 или содержит их.

[0193] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с инициирующим рецептором 2, экспрессируемым на миелоидных клетках (TREM2) (№ гена в NCBI: 54209; PLOSL2, TREM-2, Trem2a, Trem2b, Trem2c) и конкурирует с областями VH и VL PY314 или содержит их.

[0194] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с ассоциированным с опухолью преобразователем 2 кальциевых сигналов (TACSTD2) (№ гена в NCBI: 4070; EGP-1, EGP1, GA733-1, GA7331, GP50, M1S1, TROP2) и конкурирует с областями VH и VL сацитузумаба или содержит их.

[0195] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с Т-клеточным иммунорецептором с доменами Ig и ITIM (TIGIT) (№ гена в NCBI: 201633; VSIG9, VSTM3, WUCAM) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из этигилимаба, BMS-986207, тираголумаба (также известного как MTIG-7192A; RG-6058; RO 7092284), вибостолимаба (MK-7684), AGEN1307, AGEN1327, AGEN1777, COM-902, IBI-939, AB154, SGN-TGT, MG1131, BGB-A1217 и EOS884448 (EOS-448), или содержит их.

[0196] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с членом A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами (MS4A1; CD20; B1; S7; Bp35; CD20; CVID5; MS4A2; LEU-16; № гена в NCBI: 931) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из ритуксимаба (Rituxan/Biogen Idec), офатумумаба (Arzerra/Genmab), тоситумомаба (V10XA53 / Bexxar), ибритумомаба (V10XX02 / Biogen Idec), велтузумаба, IMMU-106 (Immunomedics), окрелизумаба (Ocrevus/Biogen Idec; Genentech), обинутузумаба (Gazyva/Roche Glycart Biotech), окаратузумаба, LY2469298 (Applied Molecular Evolution), ублитуксимаба, LFB-R603 (LFB Biotech.; rEVO Biologics), IGN-002 и PF-05280586, или содержит их.

[0197] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с CD19; № гена в NCBI: № гена в NCBI: 930; B4;

CVID3) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из тафаситамаба (MOR208, ранее Xmab®5574), инебилизумаба (MEDI-551) и SAR3419, или содержит их.

[0198] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с CD22 (№ гена в NCBI: 933; SIGLEC2; SIGLEC-2) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из инотузумаба, бектумомаба и эпратузумаба, или содержит их.

[0199] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с членом 8 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF8, также известным как CD30; № гена в NCBI: 943) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из брентуксимаба, или содержит их.

[0200] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с CD33 (№ гена в NCBI: 945; p67; SIGLEC3; SIGLEC-3) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из гемтузумаба и IMGN-779, или содержит их.

[0201] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с CD37 (№ гена в NCBI: 951; GP 52-40; TSPAN26) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из отлертузумаба (TRU-016), или содержит их.

[0202] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с CD38 (также известным как АДФ-рибозилциклаза-1 (ADPRC1); № гена в NCBI: 952) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из даратумумаба (DARZALEX®), изатуксимаба, MOR-202 и TAK-079, или содержит их.

[0203] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролазой 1 (ENTPD1 или CD39; № гена в NCBI: 593) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из TTX-030, или содержит их.

[0204] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с 5'-нуклеотидазой экто (№ гена в NCBI: 4907; NT5E; NT; eN; NT5; NTE; eNT; CD73; E5NT; CALJA) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из GS-1423, MEDI-9447 (олеклумаб), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, NZV-930, CPI-006 и антител, описанных в WO2019173692, или содержит их.

[0205] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с CD40 (также известным как TNFRSF5; № гена в NCBI: 958) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из лукатумумаба, RG7876, SEA-CD40, APX-005M и ABBV-428, или содержит их или содержит внеклеточный домен лиганда CD40 (CD40LG; также известного как TNFSF5, CD40L, CD154; № гена в NCBI: 959), например MEDI5083.

[0206] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с CD47 (№ гена в NCBI: 961; IAP, MER6, OA3) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из магролимаба, IBI-188, лемзопарлимаба (TJC-4), SHR-1603, HLX-24, LQ-001, IMC-002, ZL-1201, IMM-01, B6H12, GenSci-059, TAY-018, PT-240, 1F8-GMCSF, SY-102, KD-015, STI-6643 и GenSci-059, или содержит их. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с CD47 и содержит внеклеточный домен из SIRPA, например ALX148, TTI-621, TTI-622, SG-404 и слитых белков SIRPα-Fc, описанных в WO2013109752, WO2014094122 и WO2016022971.

[0207] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с сигнальным регуляторным белком альфа (SIRPA; № гена в NCBI: 140885; BIT; MFR; P84; SIRP; MYD-1; SHPS1; CD172A; PTPNS1) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из FSI-189 (GS-0189), ES-004, BI765063, ADU1805, CC-95251 и антител, описанных в WO/2019023347 (например, 1H9, 3C2), или содержит их.

[0208] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с CD52 (№ гена в NCBI: 1043) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из алемтузумаба, или содержит их.

[0209] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с NCAM1 (также известным как CD56; № гена в NCBI: 4684) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из лорвотузумаба, или содержит их.

[0210] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с молекулой 5 клеточной адгезии CEA (CEACAM5, также известной как CD66; № гена в NCBI: 1048) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из лабетузумаба и цергутузумаба, или содержит их.

[0211] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с CD70 (также известным как TNFSF7, CD27L; № гена в NCBI: 970) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из SGN-75, или содержит их.

[0212] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с CD74 (p33; DHLAG; HLADG; иммуноглобулина каппа; Ia-гамма, инвариантная цепь) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из милатузумаба, или содержит их.

[0213] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с членом 9 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF9, также известным как 4-1BB, CD137, CDw137; № гена в NCBI: 3604) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из урелумаба, утомилумаба (PF-05082566), AGEN2373, ADG-106, BT-7480, QL1806, или содержит их.

[0214] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с синдеканом 1 (SDC1, также известным как CD138, SYND1; № гена в NCBI: 6382) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из BT062, или содержит их.

[0215] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с белком 4, ассоциированным с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA4, также известным как CD152; № гена в NCBI: 1493), и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из ипилимумаба, тремелимумаба, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884 (залифрелимаб), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, или содержит их.

[0216] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с рецептором 1 инсулиноподобного фактора роста (IGF1R, также известным как CD221; № гена в NCBI: 3480) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из AVE1642, IMC-A12, MK-0646, R150, CP-751871, или содержит их.

[0217] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с членом 11 суперсемейства TNF (TNFSF11, также известным как CD254, фактор дифференцировки остеокластов (ODF), RANKL; №

гена в NCBI: 8600) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из деносумаба, или содержит их.

[0218] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с членом 10a суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF10A; также известным как DR4; APO2; CD261; TRAILR1) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из мапатумумаба (HGS-ETR1) и ABBV-621, или содержит их.

[0219] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с членом 10b суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF10B, также известным как CD262, DR5, TRAILR2; № гена в NCBI: 8795) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из HGS-ETR2 и CS-1008, или содержит их.

[0220] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с молекулой адгезии эпителиальных клеток (EPCAM; также известной как TROP1, TACSTD1; № гена в NCBI: 4072) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из эдреколомаба, катумаксомаба, адекатумумаба, VB4-845, 17-1A и IGN101, или содержит их.

[0221] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен конкурирует с областями VH и VL из антитела, которое нарушает связывание VEGFA с его когнатными рецепторами fms-связанной рецепторной тирозинкиназы 1 (FLT1, также известным как VEGFR1; № гена в NCBI: 2321) и/или рецептором с доменом, содержащим киназную вставку (KDR, также известным как VEGFR2; № гена в NCBI: 3791), например бевацизумаб и его биоаналоги (нацеленные на VEGFA), рамуцирумаб (CYRAMZA™) (нацеленные на VEGFR2), IM-2C6 и CDP791.

[0222] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с SLAMF7 (также известным как CD319; № гена в NCBI: 57823) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из HuLuc63, или содержит их.

[0223] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR; также известным как ERBB, ERBB1, HER1; № гена в NCBI: 1956) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из цетуксимаба, панитумумаба, нимотузумаба, серибантумаба, CDX-3379, HLX-02 и 806, или содержит их.

[0224] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с erb-b2 рецепторной тирозинкиназой 2 (ERBB2; также известной как HER2, HER-2/neu, CD340; № гена в NCBI: 2064) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из трастузумаба, маргетуксимаба, пертузумаба, MEDI4276, BAT-8001, RG6264 и ZW25, или содержит их.

[0225] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с erb-b2 рецепторной тирозинкиназой 3 (ERBB3, также известной как HER3; № гена в NCBI: 2065) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из MM-121, или содержит их.

[0226] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с карбоангидразой 9 (CA9, CAIX; № гена в NCBI: 768) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из TX-250 и cG250, или содержит их.

[0227] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с EPHA3 (также известным как HEK, HEK4; № гена в NCBI: 2042) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из фибатузумаба (KB-004) и IIIA4, или содержит их.

[0228] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с белком активации фибробластов альфа (FAP; № гена в NCBI: 2191) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из сибротузумаба и F19, или содержит их.

[0229] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с фолатгидролазой 1 (FOLH1, также известной как GCPII, GCP2, PSMA; № гена в NCBI: 2346) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из ATL-101, ADC и J591, или содержит их.

[0230] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с рецептором фолиевой кислоты альфа (также известным как FRalpha, FOLR1; № гена в NCBI: 2348) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из фарлетузумаба, или содержит их.

[0231] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с трофобластным гликопротеином (TPBG, № гена в NCBI: 7162; 5T4, 5T4AG, M6P1, WAIF1) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из анатумомаба, или содержит их.

[0232] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с ганглиозидом G2 (GD2) и/или ганглиозидом GD3 (αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из 3F8, ch14.18 и KW-2871, или содержит их.

[0233] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с антигеном Y Льюиса и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из hu3S193 и IgN311, или содержит их.

[0234] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с гликопротеином A33 (GPA33; № гена в NCBI: 10223) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из huA33, или содержит их.

[0235] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с гликопротеином NMB (GPNMB; № гена в NCBI: 10457; NMB; HGFIN; PLCA3; остеоактивин) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из глембатумумаба, или содержит их.

[0236] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с интегрином α5β3 и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из этарацизумаба, или содержит их.

[0237] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с интегрином α5β1 и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из волоциксимаба, или содержит их.

[0238] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с ассоциированным с клеточной поверхностью муцином 1 (MUC1, также известным как CD227; № гена в NCBI: 4582) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из пентумомаба, ореговомаба и кантузумаба, или содержит их.

[0239] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с протоонкогеном Met, рецепторной тирозинкиназой Met (также известной как c-Met, рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR), c-Met; № гена в NCBI: 4233) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из ABBV-399; AMG 102, METMAB и SCH900105, или содержит их.

[0240] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с TAG-72 (CA 72-4) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из минретумомаба (CC49), или содержит их.

[0241] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с тенасцином C (TNC; № гена в NCBI: 3371) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из 81C6, или содержит их.

[0242] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с клеточным рецептором 2 вируса гепатита A (HAVCR2, также известным как CD366, TIM3, Tim-3; № гена в NCBI: 84868) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из коболимаба (TSR-022), LY-3321367, сабатолимаба (MBG-453), INCAGN-2390, BGB-A425, BMS-986258, BGB-A425, SHR-1702 и Sym-023, или содержит их.

[0243] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с лейкоцитарным иммуноглобулиноподобным рецептором B2 (например, LILRB2, также известным как CD85D, ILT-4, ILT4, LIR-2, LIR2, MIR-10, MIR10 (№ гена в NCBI: 10288) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из MK-4830, JTX-8064 и IO-108, или содержит их.

[0244] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен связывается с лейкоцитарным иммуноглобулиноподобным рецептором B1 (например, LILRB1, также известным как CD85J, ILT-2, ILT2, LIR-1, LIR1, MIR-7, MIR7, PIR-B, PIRB (№ гена в NCBI: 10859) и конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из BND-22, 12D12, 30A10, 11D9.A4, c138 димера, NGM-707, IMC138, HuB1-176-N297A, или содержит их.

[0245] В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен конкурирует с областями VH и VL из антитела, выбранного из абаговомаба, ABP-980, адекатумумаба, афутузумаба, алемтузумаба, альтумомаба, аматуксимаба, анатумомаба, арситумомаба, бавитуксимаба, бектумомаба, бевацизумаба, биватузумаба, блинатумомаба, брентуксимаба, кантузумаба, катумаксомаба, CC49, цетуксимаба, цитатузумаба, циксутумумаба, кливатузумаба, конатумумаба, дацетузумаба, далотузумаба, даратумумаба, детумомаба, динутуксимаба, домваналимаба, дрозитумаба, дулиготумаба, дузигитумаба, экромексимаба, элотузумаба, эмибетузумаба, энситуксимаба, эртумаксомаба, этарацизумаба, фарлетузумаба, фиклатузумаба, фигитумумаба, фланвотумаба, футуксимаба, ганитумаба, гемтузумаба, гирентуксимаба, глембатумумаба, ибритумомаба, иговомаба, имгатузумаба, индатуксимаба, инотузумаба,

интетумумаба, ипилимумаба (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 и MDX-101), иратумумаба, лабетузумаба, лексатумумаба, линтузумаба, лорвотузумаба, лукатумумаба, мапатумумаба, матузумаба, милатузумаба, минретумомаба, митумомаба, могамулизумаба, моксетумомаба, наптумомаба, нарнатумаба, нецитузумаба, нимотузумаба, нофетумомаба, OBI-833, обинутузумаба, окаратузумаба, офатумумаба, оларатумаба, онартузумаба, опортузумаба, ореговомаба, панитумумаба, парсатузумаба, пасудотокса, патритумаба, пемтумомаба, пертузумаба, пинтумомаба, притумумаба, ракотумомаба, радретумаба, рамуцирумаба (Cyramza®), рилотумумаба, ритуксимаба, робатумумаба, сацитузумаба, самализумаба, сатумомаба, сибротузумаба, силтуксимаба, солитомаба, симтузумаба, такатузумаба, таплитумомаба, тенатумомаба, тепротумумаба, тигатузумаба, тозитумомаба, трастузумаба, тукотузумаба, убилитуксимаба, велтузумаба, ворсетузумаба, вотумумаба, залутумумаба, зимберелимаба и 3F8, или содержит их.

[0246] В различных вариантах осуществления описанные в настоящем документе IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, могут быть обеспечены в изолированной форме. Это означает, что чистота от интерферирующих белков и других загрязнителей, образующихся в результате его получения или очистки, такого агента, как правило, составляет по меньшей мере 50% масс./масс., при этом не исключена возможность комбинирования или совместного введения агента с избытком фармацевтически приемлемого (-ых) носителя (-ей) или другой (-их) несущей (-их) среды (сред), предназначенной (-ых) для облегчения его применения. Иногда IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, имеют чистоту от интерферирующих белков и загрязнителей, образующихся в результате получения или очистки, по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 95 или 99% масс./масс. Часто IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, являются преобладающими макромолекулярными соединениями, остающимися после их очистки.

3. Полинуклеотиды, кодирующие слитые белки Fc-IL-2v

[0247] Предложены полинуклеотиды, кодирующие описанные в настоящем документе IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, а также векторы, содержащие такие полинуклеотиды, и клетки-хозяева (например, клетки человека, клетки млекопитающих, дрожжевые клетки, растительные клетки, клетки насекомых,

бактериальные клетки, например *E. coli*), содержащие такие полинуклеотиды или экспрессионные векторы. В настоящем документе предложены полинуклеотиды, содержащие нуклеотидную (-ые) последовательность (-и), кодирующую (-ие) любой из IL-2v или слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, а также экспрессионные кассеты и вектор (-ы), содержащие такие полинуклеотидные последовательности, например экспрессионные векторы для их эффективной экспрессии в клетках-хозяевах, например клетках млекопитающих. В различных вариантах осуществления полинуклеотид представляет собой ДНК, кДНК или мРНК.

[0248] Термины «полинуклеотид» и «молекула нуклеиновой кислоты» взаимозаменяемо относятся к полимерной форме нуклеотидов и включают как смысловые, так и антисмысловые цепи РНК, кДНК, геномной ДНК, а также синтетические формы и смешанные полимеры из вышеперечисленных. Используемый в настоящем документе термин «молекула нуклеиновой кислоты» может быть взаимозаменяемым с термином «полинуклеотид». В некоторых вариантах осуществления нуклеотид относится к рибонуклеотиду, дезоксинуклеотиду или модифицированной форме любого типа нуклеотида и их комбинациям. Термины также включают, без ограничений, одно- и двухцепочечные формы ДНК. Кроме того, полинуклеотид, например, кДНК или мРНК, может включать как встречающиеся в природе, так и модифицированные нуклеотиды, связанные вместе встречающимися в природе и/или не встречающимися в природе нуклеотидными связями. Молекулы нуклеиновой кислоты могут быть модифицированы химически или биохимически или могут содержать неприродные или дериватизированные нуклеотидные основания, что легко поймут специалисты в данной области. Такие модификации включают, например, метки, метилирование, замену одного или более встречающихся в природе нуклеотидов аналогом, межнуклеотидные модификации, такие как незаряженные связи (например, метилфосфонаты, фосфотриэфиры, фосфорамидаты, карбаматы и т. д.), заряженные связи (например, фосфоротиоаты, фосфородитиоаты и т. д.), боковые фрагменты (например, полипептиды), интеркаляторы (например, акридин, псорален и т. д.), хелаторы, алкиляторы и модифицированные связи (например, альфа-аномерные нуклеиновые кислоты и т. д.). Вышеупомянутый термин также предназначен для включения любой топологической конформации, включая одноцепочечные, двухцепочечные, частично дуплексные, триплексные, шпильчатые, кольцевые и закрытые конформации. Ссылка на последовательность нуклеиновой кислоты включает ее комплемент, если не указано иное. Таким образом, следует понимать, что ссылка на молекулу нуклеиновой кислоты, имеющую конкретную последовательность, включает ее комплементарную цепь с ее

комплементарной последовательностью. Термин также включает полинуклеотиды со смещением кодонов для улучшенной экспрессии в требуемой клетке-хозяине.

[0249] Используемый в настоящем документе термин «замена» означает замену одной или более аминокислот или нуклеотидов другими аминокислотами или нуклеотидами соответственно.

[0250] «Выделенная» нуклеиновая кислота относится к молекуле нуклеиновой кислоты, которая была отделена от компонента ее естественного окружения. Выделенная нуклеиновая кислота включает молекулу нуклеиновой кислоты, содержащуюся в клетках, которые, как правило, содержат молекулу нуклеиновой кислоты, но молекула нуклеиновой кислоты присутствует вне хромосомы или в хромосомном местоположении, которое отличается от ее естественного хромосомного местоположения. Термин «выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая слитый белок Fc-IL-2v» относится к первой молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей такой слитый белок Fc-IL-2v, и необязательно, второй молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей область Fc (например, без антигенсвязывающего домена), включая такую (-ие) молекулу (-ы) нуклеиновых кислот, находящуюся (-иеся) в одном векторе или отдельных векторах, и такую (-ие) молекулу (-ы) нуклеиновых кислот, присутствующую (-ие) в одном или более местоположениях в клетке-хозяине.

[0251] В контексте данного документа термин «вариант полинуклеотида», представляет собой полинуклеотид, который, как правило, отличается от полинуклеотида, конкретно раскрытого в настоящем документе, одной или более заменами, делециями, добавлениями и/или вставками. Такие варианты могут встречаться в природе или могут быть получены синтетически, например, путем модификации одной или более из вышеуказанных полинуклеотидных последовательностей, описанных в настоящем документе, и оценки одной или более биологических активностей кодируемого полипептида, как описано в настоящем документе, и/или с применением любого из ряда методов, хорошо известных в данной области техники.

[0252] В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты смещена по кодонам для усиления экспрессии в желаемой клетке-хозяине, например, в клетках человека, клетках млекопитающих, дрожжевых клетках, растительных клетках, клетках насекомых или бактериальных клетках, например, клетках *E. coli*. Соответственно, предложены полинуклеотиды, кодирующие слитый белок Fc-IL-2v, в которых полинуклеотиды смещены по кодонам, содержащие замещающие гетерологичные сигнальные последовательности и/или в которых удалены элементы

нестабильности мРНК. Способы создания нуклеиновых кислот со смещением кодонов могут быть реализованы путем адаптации способов, описанных, например, в патентах США № 5,965,726; 6,174,666; 6,291,664; 6,414,132; и 6,794,498. Предпочтительная частота использования кодона для экспрессии слитых белков Fc-IL-2v в требуемых клетках-хозяевах представлена, например, по ссылкам kazusa.or.jp/codon/; и genscript.com/tools/codon-frequency-table.

[0253] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, кодирующий слитый белок Fc-IL-2v, описанный в настоящем документе, на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или на 100% идентичен нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 175–213, как представлено в таблице F. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, кодирующий вторую Fc, например, которая гетеродимеризуется со слитым белком Fc-IL-2v, описанным в настоящем документе, на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или на 100% идентичен нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 214–215, как указано в таблице F.

[0254] Соответственно, в определенных вариантах осуществления 3'-конец полинуклеотида, кодирующего слитый белок Fc-IL-2v, содержит один или несколько тандемных стоп-кодонов, например два или более тандемных TAG («янтарь»), TAA («охра») или TGA («опал» или «умбра») стоп-кодонов. Множественные тандемные стоп-кодоны могут быть одинаковыми или разными.

[0255] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид или полинуклеотиды, кодирующие IL-2v или слитый белок Fc-IL-2v, его гомодимер или гетеродимер, приготовлены или инкапсулированы в липоплексе, таком как липидная наночастица (LNP). Используемый в настоящем документе термин «липоплекс» относится к катионным липосомам, которые являются невирусными (синтетическими) липидными носителями ДНК. Используемый в настоящем документе термин «липидная наночастица» или «LNP» относится к одной или более сферическим наночастицам со средним диаметром от 10 до 1000 нанометров, которые содержат матрицу твердого липидного ядра, которая может солюбилизировать липофильные молекулы. В некоторых

вариантах осуществления липидное ядро стабилизировано поверхностно-активными веществами (например, эмульгаторами) и может содержать один или более из триглицеридов (например, тристеарин), диглицеридов (например, глицерин бахенат), моноглицеридов (например, моностеарат глицерина), жирных кислот (например, стеариновую кислоту), стероидов (например, холестерин) и восков (например, цетилпальмитат), включая их комбинации. Липидные наночастицы описаны, например, в Petrilli et al., Curr Pharm Biotechnol. 15:847-55, 2014; и патентах США № 6,217,912; 6,881,421; 7,402,573; 7,404,969; 7,550,441; 7,727,969; 8,003,621; 8,691,750; 8,871,509; 9,017,726; 9,173,853; 9,220,779; 9,227,917; и 9,278,130, каждый из которых включен в настоящий документ в полном объеме путем ссылки.

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
Варианты IgG4		
175	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38G_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGC ATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGC AAGAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCT GGAACTGAAAGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCC ACCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCAC CCTGACC
176	hIgG4 S228P/F234A/L235A	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
	T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38A_C125S	CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGCC ATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGC AAGAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCT GGAACTGAAAGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCC ACCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCAC CCTGACC
177	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ T41G_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGGGCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGC AAGAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCT GGAACTGAAAGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCC ACCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCAC CCTGACC
178	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W_hIL-2v_Δ1-5_ T41A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGGCCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGC AAGAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCT GGAACTGAAAGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCC ACCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCAC CCTGACC
179	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42G_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		ATGCTGACCGGCAAGTTCTACATGCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGC AAGAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCT GGAACTGAAAGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCC ACCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCAC CCTGACC
180	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCGCCAAGTTCTACATGCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGC AAGAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCT GGAACTGAAAGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCC

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		ACCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCAC CCTGACC
181	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y45G_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCTTCAAGTTCGGCATGCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGC AAGAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCT GGAACTGAAAGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCC ACCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCAC CCTGACC
182	hIgG4 S228P/F234A/L235A	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
	T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y45A_C125S	CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCTTCAAGTTCGCCATGCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGC AAGAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCT GGAACTGAAAGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCC ACCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCAC CCTGACC
183	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ E61A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTTCA GTGTCTGGAAGCCGAACTGAAGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTG GAACTGAAGGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCA CCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACC CTGACC
184	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ E62A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCA GTGTCTGGAAGAGGCCCTGAAGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTG GAACTGAAGGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCA CCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACC CTGACC
185	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ E68A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCTCTGGAAGCCGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCA AGAACTTTCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTG GAACTGAAAGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCA CCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACC CTGACC
186	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ L72G_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAACGGCGCCCAGAGC AAGAACTTTCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCT

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		GGAACTGAAAGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCC ACCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCAC CCTGACC
187	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ Q74G_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCGGCAGC AAGAACTTCCACCTGAGGCCTAGAGATCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCT GGAACTGAAAGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCC ACCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCAC CCTGACC

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
188	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y107G_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGC AAGAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCT GGAACTGAAAGGCAGCGAGACAACCTTTATGTGCGAGGGCGCCGACGAGACAGCC ACCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCAC CCTGACC
189	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y107A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGC AAGAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCT GGAACTGAAAGGCAGCGAGACAACCTTTATGTGCGAGGCCGCCGACGAGACAGCC ACCATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCAC CCTGACC
190	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ Y45G_E61A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCTTCAAGTTCGGCATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA GTGCCTGGAAGCTGAGCTGAAGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTG GAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTAC CATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCT GACC
191	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W_hIL-2v_Δ1-5_ Y45G_E62A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCTTCAAGTTCGGCATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA GTGCCTGGAAGAGGCCCTGAAGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTG GAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTAC CATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCT GACC
192	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38G_Y45G_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGC ATGCTGACCTTCAAGTTCGGCATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTC GAGCTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTAC CATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCT GACC
193	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38G_E61A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGC ATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA GTGCCTGGAAGCTGAGCTGAAGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTG GAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTAC

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		CATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC
194	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_E61A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCGCCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGCTGAGCTGAAGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC
195	hIgG4 S228P/F234A/L235A	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
	T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_Y45G_C125S	CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCGCCAAGTTTGGCATGCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTC GAGCTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTAC CATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCT GACC
196	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_Y45G_ E61A_E62A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCTTCAAGTTCGGCATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTTCA GTGTCTGGAAGCCGctCTGAAGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAA GAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGG AACTGAAGGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCAC CATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCC TGACC
197	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W_hIL-2v_Δ1-5_ E61A_E62A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTTCA GTGTCTGGAAGCCGctCTGAAGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAA GAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGG AACTGAAGGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCAC CATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCC TGACC
198	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38G_F42A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGC ATGCTGACCGCCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTC GAGCTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTAC CATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCT GACC
199	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1- 5_F42A_ Y45A_L72G_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGTGGTGGATCTGGCGGCGGAGGTAGCGG TGGTGGCGGTTCTTCTACCAAGAAAACCCAGCTGCAGTTGGAGCATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCGCCAAGTTTGCCATGCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA GTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAACGGCGCCCAGTCC AAGAACTTCCATCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCT

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		CGAGCTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC
200	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ F42A_Y45G_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGCATGCTGACCGCCAAGTTTGGCATGCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTCGAGCTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
201	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_E62A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCGCCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA GTGCCTGGAAGAGGCCCTGAAGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTG GAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTAC CATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCT GACC
202	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_E62A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCCCTTGGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGTGGCGGATCTGGCGGCGGAGGTAGCG GTGGCGGTGGATCTTCTACCAAGAAAACCCAGCTGCAGTTGGAGCATCTGCTGCTG GACCTGCAGATGATCCTGAATGGCATCAACAATTACAAGAACCCCAAGCTGACCCG GATGCTGACCGCCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGC AGTGCCTGGAAGAGGCCCTGAAGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCC AAGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCT GGAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCT ACCATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACC CTGACC
203	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_ F42A_ Y45G_E62A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCGCCAAGTTTGGCATGCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA GTGCCTGGAAGAGGCCCTGAAGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTG GAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTAC CATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCT GACC
204	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W_hIL-2v_Δ1- 5_F42A_ Y45G_E61A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCGCCAAGTTTGGCATGCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA GTGCCTGGAAGCTGAGCTGAAGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTG GAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTAC CATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCT GACC
205	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1- 5_R38G_ Y45G_E61A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGC ATGCTGACCTTCAAGTTCGGCATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		GTGCCTGGAAGCTGAGCTGAAGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTG GAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTAC CATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCT GACC
206	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1- 5_R38G_ F42A_E61A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGC ATGCTGACCGCCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA GTGCCTGGAAGCTGAGCTGAAGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTG GAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTAC

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		CATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC
207	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ Y45G_E62A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGCATGCTGACCTTCAAGTTCGGCATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGCCCTGAAGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC
208	hIgG4 S228P/F234A/L235A	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
	T366W hIL-2v_Δ1-5_ R38G_E62A_C125S	CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGC ATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA GTGCCTGGAAGAGGCCCTGAAGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTG GAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTAC CATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCT GACC
209	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_R38G_ F42A_E62A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGC ATGCTGACCGCCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCA GTGCCTGGAAGAGGCCCTGAAGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCA AGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTG GAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTAC CATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCT GACC
210	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W_hIL-2v_Δ1- 5_R38G_ F42A_E62A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCCCTTGGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGTGGCGGATCTGGCGGCGGAGGTAGCG GTGGCGGTGGATCTTCTACCAAGAAAACCCAGCTGCAGTTGGAGCATCTGCTGCTG GACCTGCAGATGATCCTGAATGGCATCAACAATTACAAGAACCCCAAGCTGACCGG CATGCTGACCGCCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGC AGTGCCTGGAAGAGGCCCTGAAGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCC AAGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCT GGAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCT ACCATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACC CTGACC
211	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1- 5_F42A_ E61A_E62A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCGCCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTTCA GTGTCTGGAAGCCGctCTGAAGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAA GAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGG AACTGAAGGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCAC CATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCC TGACC
212	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1- 5_R38G_ E61A_E62A_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGG CGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAACCCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGC ATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTTCA GTGTCTGGAAGCCGctCTGAAGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAA GAACTTCCACCTGAGGCCTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGG

Таблица F. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность (Fc-домен подчеркнут)**
		AACTGAAGGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCAC CATCGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCC TGACC
213	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W hIL-2v_Δ1-5_C125S	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTC TGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG TCCCTTGGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGTGGCGGATCTGGCGGCGGAGGTAGCG GTGGCGGTGGATCTTCTACCAAGAAAACCCAGCTGCAGTTGGAGCATCTGCTGCTG GACCTGCAGATGATCCTGAATGGCATCAACAATTACAAGAACCCCAAGCTGACCCG GATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGC AGTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCC AAGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCT CGAGCTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTA CCATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCC TGACC

Таблица G. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие вторую Fc		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность**
Варианты IgG4		
214	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366S/L368A/Y407V H435R/Y436F	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAAGAGGATCCTGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACAGCACCTATAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTAGCT CCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGAACCCCAGGTGTA CACACTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCG CCGTGAAGGGCTTTTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAG CCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTT CCTGGTGTCCAGACTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTC AGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCGGTTTACCCAGAAGTCTCTGAG CCTGAGCCTGGGCAAA
215	hIgG4 S228P/F234A/L235A T366S/L368A/Y407V H435R/Y436F	GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCAGCTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTAC ACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTCCTGCGC CGTGAAGGGCTTCTACCCTTCTGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTTCTTTC TGGTGTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCC

Таблица G. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие вторую Fc		
МОЛЕКУЛА №: SEQ ID NO:	**Элементы**	**Полинуклеотидная последовательность**
		TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACAGATTCACCCAGAAGTCCCTGTCTCT GTCCCTGGGCAAA

4. Векторы и клетки-хозяева

[0256] Дополнительно предложены векторы, содержащие один или более полинуклеотидов, кодирующих один или более из IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке крови, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, описанные в настоящем документе. Вектор может быть любого типа, например рекомбинантный вектор, такой как экспрессионный вектор. Векторы включают, без ограничений, плазмиды, космиды, бактериальные искусственные хромосомы (BAC) и дрожжевые искусственные хромосомы (YAC), а также векторы, полученные из бактериофагов или вирусов растений или животных (включая человека). Векторы могут содержать точку начала репликации, распознаваемую предполагаемой клеткой-хозяином, а в случае экспрессионных векторов, промотор и другие регуляторные области, распознаваемые клеткой-хозяином. В дополнительных вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий антитело описания, функционально связанный с промотором и необязательно дополнительными регуляторными элементами. Некоторые векторы способны к автономной репликации в хозяине, в которого они введены (например, векторы, имеющие бактериальную точку начала репликации, могут реплицироваться в бактериях). Другие векторы могут быть интегрированы в геном хозяина при введении в хозяина и, таким образом, реплицироваться вместе с геномом хозяина. Векторы включают, без ограничений, векторы, подходящие для рекомбинантного продуцирования описанных в настоящем документе антител.

[0257] Выбор вектора зависит от применяемых рекомбинантных процедур и используемого хозяина. На введение векторов в клетки-хозяева может влиять, среди прочего, трансфекция фосфатом кальция, вирусная инфекция, трансфекция, опосредованная DEAE-декстраном, трансфекция липофектамином или электропорация. Векторы могут реплицироваться автономно или могут реплицироваться вместе с хромосомой, в которую они были интегрированы. В определенных вариантах осуществления векторы содержат один или более селективных маркеров. Выбор маркеров может зависеть от выбранных клеток-хозяев. К ним относятся, помимо прочего, ген устойчивости к канамицину, неомицину, пуромицину, гигромицину, зеоцину, ген тимидинкиназы вируса простого герпеса (HSV-TK) и ген дигидрофолатредуктазы мыши (dhfr). Векторы, содержащие одну или более молекул нуклеиновых кислот, кодирующих IL-2v, слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, описанные в настоящем документе, функционально связанные с одной или более молекулами нуклеиновых кислот, кодирующих белки или пептиды, которые могут использоваться для выделения

IL-2v, слитых белков Fc-IL-2v, также входят в объем настоящего описания. Эти белки или пептиды включают, без ограничений, глутатион-S-трансферазу, белок, связывающий мальтозу, металлсвязывающий полигистидин, зеленый флуоресцентный белок, люциферазу и бета-галактозидазу.

[0258] В других вариантах осуществления используется вектор pcDNA™3.1+ (ThermoFisher, штат Массачусетс).

[0259] В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор содержит онколитический вирусный вектор. При необходимости онколитический вирусный вектор может быть ДНК-вирусом или РНК-вирусом. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор получают из семейства вирусов, выбранного из группы, состоящей из следующего: *Adenoviridae* (например, аденовирус), *Arenaviridae* (например, вирус лимфоцитарного хориоменингита, *Cali mammarenavirus* (также известный как вирус Пичинде), *Poxviridae* (например, вирус осповакцины), *Herpesviridae* (например, герпесвирус, например, HSV-1), *Parvoviridae* (например, парвовирус H1), *Reoviridae* (например, реовирус), *Picornaviridae* (например, вирус Коксаки, вирус долины Сенека, полиовирус), *Paramyxoviridae* (например, вирус кори, вирус болезни Ньюкасла (NDV)), *Rhabdoviridae* (например, вирус везикулярного стоматита (VSV)), *Togaviridae* (например, альфавирус, вирус Синдбис), *Enteroviridae* (например, эховирус). Использование онколитических вирусов в противораковой терапии описано, например, в Fukuhara, *et al.*, *Cancer Sci*. (2016) 107(10):1373-1379; Kaufman, *et al.*, *Nat Rev Drug Discov*. (2015) 14(9):642-62; Hamid, *et al.*, *Cancer Immunol Immunother*. (2017) 66(10):1249-1264; Taguchi, *et al.*, *Int J Urol*. (2017) 24(5):342-351; и Buijs, *et al., Hum Vaccin Immunother*. (2015) 11(7):1573-84. Иллюстративные онколитические вирусы, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают, без ограничений, пелареореп, CG-0070, терапию MV-NIS, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, тасаденотурев (DNX-2401), воцимаген амиретрорепвек, RP-1, CVA21, Celyvir, LOAd-703, OBP-301, IMLYGIC®.

[0260] Изобретение также относится к клеткам-хозяевам, содержащим нуклеиновую кислоту или вектор, описанные в настоящем документе. Можно использовать любые из множества клеток-хозяев. В одном варианте осуществления клетка-хозяин представляет собой прокариотическую клетку, например *E. coli.* В еще одном варианте осуществления клетка-хозяин представляет собой эукариотическую клетку, например, дрожжевую клетку, растительную клетку, клетку насекомых, клетку млекопитающих, такую как клеточная линия на основе яичника китайского хомячка (CHO) или линия клеток происхождения CHO (например, CHO-S, CHO DG44,

ExpiCHO™, ZFN-модифицированная линия клеток GS-/-CHO CHOZN®, CHO-K1, CHO-K1a), клетки COS, клетки BHK, клетки NSO или клетки меланомы Bowes. Примерами клеток-хозяев человека являются, среди прочего, HeLa, 911, AT1080, A549 и HEK293 (например, HEK293E, HEK293T, Expi293™). Кроме того, слитые белки Fc-IL-2v можно экспрессировать в клетках дрожжей, таких как Pichia (см., например, Powers *et al.*, *J Immunol Methods*. 251:123-35 (2001)), *Hanseula*, или *Saccharomyces*.

[0261] Используемый в настоящем документе термин «вектор» относится к молекуле нуклеиновой кислоты, способной обеспечивать репродукцию другой нуклеиновой кислоты, связанной с ней. Термин включает вектор как самореплицирующуюся структуру нуклеиновой кислоты, а также вектор, который включен в геном клетки-хозяина, в которую он был введен. Некоторые векторы подходят для доставки молекулы нуклеиновой кислоты или полинуклеотида настоящей заявки. Некоторые векторы способны направлять экспрессию нуклеиновых кислот, с которыми они функционально связаны. Такие векторы в настоящем документе называют «экспрессионными векторами».

[0262] Термин «функционально связанный» относится к двум или более полипептидным или полинуклеотидным последовательностям, которые физически соединены (например, непосредственно или посредством линкера) и находятся в функциональной взаимосвязи друг с другом так, что связанные последовательности могут выполнять свои предусмотренные функции. Например, в контексте элементов полинуклеотидной последовательности, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если промотор способен инициировать или регулировать транскрипцию или экспрессию кодирующей последовательности, и в этом случае кодирующую последовательность следует понимать как находящуюся «под контролем» промотора. В дополнительном примере, в контексте слитого полипептида, полипептид, функционально связанный с сигнальным пептидом, подразумевает, что сигнальный пептид может направлять секрецию белка или нацеливать его для включения в клеточную мембрану.

[0263] Термины «клетка-хозяин», «линия клеток-хозяев» и «культура клеток-хозяев» используются как взаимозаменяемые и относятся к клеткам, в которые введена экзогенная нуклеиновая кислота, включая потомство таких клеток. Клетки-хозяева включают «трансформанты» и «трансформированные клетки», которые включают первично трансформированные клетки и полученное от них потомство вне зависимости от числа пассажей. Потомство может не быть полностью идентичным исходной клетке по

содержанию нуклеиновых кислот и может содержать мутации. В настоящий документ включено мутантное потомство, которое обладает такой же функцией или биологической активностью, которая является предметом исследований или отбора в изначально трансформированной клетке.

[0264] При необходимости, клетки-хозяева можно стабильно или временно трансфицировать полинуклеотидом, кодирующим IL-2v, слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, описанные в настоящем документе.

5. Способы получения слитых белков Fc-IL-2v

[0265] IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, описанные в настоящем документе, могут быть получены любым способом, известным в данной области для синтеза слитых белков, например химическим синтезом или методиками рекомбинантной экспрессии.

[0266] Методы рекомбинантной экспрессии слитых белков известны и могут быть применены к рекомбинантной продукции и выделению/очистке IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров. Способы экспрессии рекомбинантной белков, включая слитые белки, описаны, например, в Green and Sambrook, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual," 4th Edition, 2012, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Current Protocols in Protein Science, Wiley, 1995-2109 (currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/journal/19343663/); и Current Protocols in Molecular Biology, Wiley, 1987-2019 (currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/journal/19343647/). Кроме того, другие публикации, касающиеся получения рекомбинантно экспрессируемых слитых белков, включают, например, Argelia Lorence (Editor), "Recombinant Gene Expression" (Methods in Molecular Biology) 2012, Humana Press; James L Hartley (Editor), "Protein Expression in Mammalian Cells: Methods and Protocols" (Methods in Molecular Biology) 2012, Humana Press; Roslyn M. Bill (Editor), "Recombinant Protein Production in Yeast: Methods and Protocols" (Methods in Molecular Biology) 2012, Humana Press; и MacDonald, Kolotilin and Menassa (Editors) "Recombinant Proteins from Plants: Methods and Protocols" (Methods in Molecular Biology), 2nd Edition, 2016, Humana Press.

[0267] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, описанные в настоящем документе, могут продуцироваться в бактериальных или эукариотических клетках. IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом

полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, также могут продуцироваться в эукариотических клетках, таких как трансформированные линии клеток (например, CHO, CHO-S, CHO DG44, ExpiCHO™, CHOZN®, CHO-K1, CHO-K1a, 293E, 293T, COS, NIH3T3). Кроме того, слитые белки Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, можно экспрессировать в клетках дрожжей, таких как Pichia (см., например, Powers *et al.*, J Immunol Methods. 251:123-35 (2001)), *Hanseula*, или *Saccharomyces*. В одном варианте осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, описанные в настоящем документе, продуцируются в линии клеток CHO, например в линии клеток CHO-S, CHO DG44, ExpiCHO™, CHOZN®, CHO-K1, линии клеток CHO-K1a или линии клеток HEK293 (например, HEK293E, HEK293T, *Expi293*™). Для получения интересующих рекомбинантных белков один или более полинуклеотидов, кодирующих IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, конструируют, вводят в экспрессионный вектор, а затем экспрессируют в одной или более подходящих клетках-хозяевах. В некоторых вариантах осуществления три или четыре полинуклеотида, кодирующие слитый белок Fc-IL-2v, тяжелую цепь Fab и легкую цепь Fab, кодирующие первый и/или второй антигенсвязывающий домен, коэкспрессируются в одной клетке-хозяине. Для приготовления рекомбинантного вектора экспрессии, трансфекции клеток-хозяев, отбора трансформантов, культивирования клеток-хозяев и выделения IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, используют стандартные методики молекулярной биологии.

[0268] Если IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, должны экспрессироваться в бактериальных клетках (например, *E. coli*), экспрессионный вектор должен иметь характеристики, которые обеспечивают амплификацию вектора в бактериальных клетках. Дополнительно, когда такую *E. coli*, как JM109, DH5α, HB101 или XL1-Blue, применяют в качестве хозяина, вектор должен иметь промотор, например промотор lacZ (Ward *et al.*, 341:544-546 (1989), промотор araB (Better *et al.*, Science, 240:1041-1043 (1988)) или промотор T7, который может обеспечивать эффективную экспрессию в *E. coli*. Примеры подобных векторов включают, например, векторы серий M13, векторы серий pUC, pBR322, pBluescript, pCR-Script, pGEX-5X-1 (Pharmacia), «систему QIAexpress» (QIAGEN), pEGFP и pET (когда применяют этот экспрессионный вектор, хозяин предпочтительно представляет собой экспрессирующую BL21 РНК-

полимеразу T7). Вектор экспрессии может содержать сигнальную последовательность для секреции слитых белков Fc-IL-2v. Для продукции в периплазму *E. coli* сигнальная последовательность pelB (Lei *et al.*, J. Bacteriol., 169: 4379 (1987)) может быть использована в качестве сигнальной последовательности для секреции слитых белков Fc-IL-2v. Для бактериальной экспрессии с целью введения экспрессионного вектора в бактериальную клетку могут быть использованы методы с использованием хлорида кальция или методы электропорации.

[0269] Если IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке крови, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, должны экспрессироваться в клетках млекопитающих (например, таких как клетки CHO-S, CHO DG44, ExpiCHO™, CHOZN®, CHO-K1, CHO-K1a, 293E, 293T, Expi293™, COS, NIH3T3), вектор экспрессии включает промотор для стимуляции экспрессии в этих клетках, например промотор SV40. (Mulligan *et al.*, Nature, 277:108 (1979)), промотор MMLV-LTR, промотор EF1α (Mizushima *et al.*, Nucleic Acids Res., 18:5322 (1990)) или промотор CMV. В дополнение к нуклеотидной последовательности, кодирующей иммуноглобулин или его домен, рекомбинантные векторы экспрессии могут нести дополнительные последовательности, такие как последовательности, которые регулируют репликацию вектора в клетках-хозяевах (например, точки начала репликации), и селектируемые маркерные гены. Селектируемый маркерный ген облегчает отбор клеток-хозяев, в которые был введен вектор (см., например, патенты США № 4,399,216, 4,634,665 и 5,179,017). Например, селектируемый маркерный ген обычно придает устойчивость по отношению к лекарственным средствам, таким как G418, гигромицин или метотрексат, клетке-хозяину, в которую был введен вектор. Примеры векторов с селектируемыми маркерами включают pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV и pOP13.

[0270] В одном варианте осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, продуцируются в клетках млекопитающих. Иллюстративные клетки-хозяева млекопитающих для экспрессии рекомбинантных белков включают клетки яичника китайского хомячка (например, CHO, CHO-S, CHO DG44, ExpiCHO™, CHOZN®, CHO-K1, CHO-K1a) (включая клетки dhfr– CHO, описанные в Urlaub and Chasin (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-4220, используемые с селектируемым маркером DHFR, например, как описано в Kaufman and Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601 621), эмбриональные клетки 293 почки человека (например, 293, 293E, 293T, Expi293™), клетки COS, клетки NIH3T3, линии лимфоцитарных клеток, например клетки миеломы

NS0 и клетки SP2, и клетку от трансгенного животного, например трансгенного млекопитающего. Например, в некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой эпителиальную клетку молочной железы.

[0271] В примере системы для экспрессии IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, рекомбинантные векторы экспрессии, кодирующие рекомбинантные белки, вводят в клетки dhfr– CHO посредством трансфекции, опосредованной фосфатом кальция. В конкретном варианте осуществления клетки dhfr– CHO представляют собой клетки из линии клеток DG44, такие как DG44i (см., например, Derouaz *et al.*, Biochem Biophys Res Commun., 340(4):1069-77 (2006)). В рекомбинантных векторах экспрессии полинуклеотид, кодирующий слитый белок Fc-IL-2v, и необязательно второй полинуклеотид, кодирующий второй слитый белок Fc для образования гетеродимера, функционально связаны с регуляторными элементами энхансера/промотора (например, полученными из SV40, CMV, аденовируса и т. п., такими как регуляторный элемент энхансера CMV / промотора AdMLP или регуляторный элемент энхансера SV40 / промотора AdMLP) для управления высокими уровнями транскрипции генов. Рекомбинантные векторы экспрессии также несут ген DHFR, который делает возможным селекцию клеток CHO, которые были трансфицированы вектором с использованием селекции/амплификации с помощью метотрексата. Выбранные трансформированные клетки-хозяева культивируют для обеспечения экспрессии и секреции IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, и рекомбинантные белки извлекают из культуральной среды.

[0272] IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, также могут продуцироваться трансгенным животным. Например, в патенте США № 5,849,992 описан способ экспрессии антитела в молочной железе трансгенного млекопитающего. Конструируют трансген, который включает специфический для молока промотор и один или более полинуклеотидов, кодирующих интересующий слитый белок IL-2v, и сигнальную последовательность для секреции. Молоко, продуцируемое самками таких трансгенных млекопитающих, включает секретируемый интересующий слитый белок IL-2v. Слитый белок Fc-IL-2v можно очистить от молока или, в некоторых вариантах применения, использовать непосредственно. Также предложены животные, содержащие одну или более нуклеиновых кислот, кодирующих IL-2v, описанные в настоящем документе.

[0273] В различных вариантах осуществления IL-2v, слитые белки Fc-IL-2v, гомодимеры и/или гетеродимеры, описанные в настоящем документе, и/или полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, представлены в выделенной форме. Это означает, что такой полипептид или полинуклеотид составляет по меньшей мере 50 масс.% чистоты интерферирующих белков, клеточных и других загрязнителей, возникающих в результате его выработки или очистки, но не исключает возможности комбинирования агента с избыточным (-и) фармацевтически приемлемым (-и) носителем (-ями) или другой несущей средой, предназначенной для облегчения его применения. Термин «выделенный» применительно к полипептиду или полинуклеотиду, как описано в настоящем документе, означает, что полипептид или полинуклеотид по существу не содержит клеточные компоненты, с которыми он связан в естественном состоянии. Он может быть, например, в гомогенном состоянии и может находиться в сухом или водном растворе. Чистота и однородность могут быть определены с применением известных способов, например методик аналитической химии, таких как электрофорез в полиакриламидном геле, колоночная хроматография, тонкослойная хроматография или высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Белок, который является преобладающим видом, присутствующим в препарате, является по существу очищенным. «Выделенный» или «очищенный» полипептид или полинуклеотид по существу не содержит другого клеточного материала или культуральной среды при получении посредством рекомбинантных методик или химических предшественников или других химических веществ при химическом синтезе. В различных вариантах осуществления очищенные полипептиды и/или полинуклеотиды составляют по меньшей мере 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% (масс./масс.), отделенные от, очищенные от или не содержащие интерферирующих белков и загрязняющих веществ из выработки или очистки. Часто агент представляет собой преобладающие макромолекулярные виды, оставшиеся после его очистки.

[0274] IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, могут быть выделены изнутри или извне (например, из среды) клетки-хозяина и очищены в виде по существу чистых и гомогенных неагрегированных IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров. Способы выделения и очистки, обычно используемые для очистки белков, включая очистку антител, могут быть использованы для выделения и очистки описанных в настоящем документе IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, и не

ограничиваются каким-либо конкретным способом. Применимые способы очистки белков описаны, например, в Labrou, Chronopoulou and Ataya (Editors), “Handbook on Protein Purification: Industry Challenges and Technological Developments, 2018, Nova Science Pub Inc; Gottschalk (Editor), “Process Scale Purification of Antibodies,” 2nd Edition, 2017, Wiley; Staby, Rathore and Ahuja (Editors), “Preparative Chromatography for Separation of Proteins, 2017, Wiley; и Labrou (Editor), “Protein Downstream Processing: Design, Development and Application of High and Low-Resolution Methods, 2014, Human Press. IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, могут быть выделены и очищены с помощью соответствующего отбора и комбинирования, например колоночной хроматографии, фильтрации, ультрафильтрации, высаливания, осаждения растворителями, экстракции растворителями, дистилляции, иммунопреципитации, электрофореза в ДСН-полиакриламидном геле, изоэлектрического фокусирования, диализа и перекристаллизации. Хроматография включает, например, аффинную хроматографию, ионообменную хроматографию, гидрофобную хроматографию, гель-фильтрацию, обращенно-фазовую хроматографию и адсорбционную хроматографию (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak *et al.*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). Хроматография может быть проведена с использованием жидкофазной хроматографии, такой как ВЭЖХ и FPLC. Колонки, применяемые для аффинной хроматографии, включают колонку с белком A и колонку с белком G. Примеры колонок с использованием колонки с белком A включают Hyper D, POROS и Sepharose FF (GE Healthcare Biosciences). В некоторых вариантах осуществления слитые белки Fc-IL-2v и их гетеродимеры дополнительно очищают с использованием анионообменной хроматографии, например, для отделения гетеродимерных агрегатов от монодисперсного пика. Сильная анионообменная матрица или смола может иметь ионы четвертичного аммония (обозначенные Q). Смола промежуточной силы может содержать смесь третичных и четвертичных аминов. Слабая анионообменная матрица представляет собой диэтиламиноэтил (DEAE). Примеры колонок для применения в анионообменной хроматографии включают анионообменные колонки Q-HP, HQ 50, XQ, PI 50, D 50. Настоящее описание также включает IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, которые имеют высокую степень очистки благодаря этим способам очистки.

6. Фармацевтические композиции

[0275] Предложены фармацевтические композиции, содержащие IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, описанные в настоящем документе, или один или более полинуклеотидов, кодирующих такие белки, описанные в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или эксципиент. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, или одного или более полинуклеотидов, кодирующих такие белки.

[0276] Различные фармацевтически приемлемые разбавители, носители и эксципиенты, а также способы приготовления и применения фармацевтических композиций будут известны специалистам в данной области техники в свете настоящего описания. Иллюстративные фармацевтические композиции и фармацевтически приемлемые разбавители, носители и эксципиенты также описаны, например, в Loyd V. Allen Jr (Editor), "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 22nd Edition, 2012, Pharmaceutical Press; Brunton, Knollman and Hilal-Dandan, "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics," 13th Edition, 2017, McGraw-Hill Education / Medical; McNally and Hastedt (Editors), "Protein Formulation and Delivery, 2nd Edition, 2007, CRC Press; Banga, "Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing, and Delivery Systems," 3rd Edition, 2015, CRC Press; Lars Hovgaard, Frokjaer and van de Weert (Editors), "Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins," 2nd Edition, 2012, CRC Press; Carpenter and Manning (Editors), "Rational Design of Stable Protein Formulations: Theory and Practice," 2002, Springer (Pharmaceutical Biotechnology (Book 13)); Meyer (Editor), "Therapeutic Protein Drug Products: Practical Approaches to Formulation in the Laboratory, Manufacturing, and the Clinic, 2012, Woodhead Publishing; и Shire, "Monoclonal Antibodies: Meeting the Challenges in Manufacturing, Formulation, Delivery and Stability of Final Drug Product, 2015, Woodhead Publishing.

[0277] В некоторых вариантах осуществления каждый носитель, разбавитель или эксципиент является «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтической композиции и не причиняет вреда субъекту. Часто фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный pH-буферный раствор. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами, включают: воду; буферы,

например, фосфатно-солевой буфер; сахара, такие как лактоза, трегалоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; порошковую трагакантовую камедь; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и свечные воски; масла, такие как растительное арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол(трис(гидроксиметил)аминометан; трис) буферы, аминокислоты (например, заряженные аминокислоты, включая, без ограничений, аспартат, аспарагин, глутамат, глутамин, гистидин, лизин, аргинин); и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия, полисорбат (например, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80) и стеарат магния, а также красители, антиадгезивные агенты, покрытия, подсластители, вкусоароматические агенты, консерванты и антиоксиданты. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит физиологически приемлемый буфер с pH 5,5–8,5, например pH 6,5–7,5, сахарозу и полисорбат 80. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин, сахарозу и полисорбат 80. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит фосфат натрия, сахарозу и полисорбат 80. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит трис-буфер, сахарозу и полисорбат 80.

[0278] Состав и способы доставки фармацевтических композиций, как правило, будут адаптированы в соответствии с местом и заболеванием, которое необходимо лечить. По необходимости фармацевтические композиции можно вводить системно или местно. Примеры составов включают, без ограничений, составы, подходящие для парентерального введения, например подкожного, внутридермального, внутримышечного, внутриопухолевого, внутривенного, внутриартериального, внутрибрюшинного, внутрипузырного, внутричерепного, подоболочечного, внутриполостного, внутрижелудочкового или мукозального (например, буккально, интраназально, интраректально, интравагинально, офтальмологически), местного или

ингаляционного введения, включая составы, инкапсулированные в мицеллы, липосомы или капсулы с высвобождением лекарственного средства (активные агенты заключены в биосовместимое покрытие, предназначенное для медленного высвобождения); составы для приема внутрь; составы для местного применения, такие как кремы, мази и гели; и другие составы, такие как ингалянты, аэрозоли и спреи. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены для парентерального, например внутривенного, подкожного или внутримышечного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены для внутриопухолевого введения.

[0279] В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции стерильны. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет pH в диапазоне от 4,5 до 8,5, от 4,5 до 6,5, от 5,5 до 7,4, от 6,4 до 7,0, от 6,5 до 8,5, от 6,5 до 7,5, от 7,2 до 7,8 или pH 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0 или 8,5. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция имеет осмолярность в диапазоне 240–400, например 240–260 или 250–330 мОсмоль/л. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция является изотонической или почти изотонической.

[0280] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции представляют собой жидкости или твердые вещества. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции представляют собой замороженную жидкость или являются сублимированными (т. е. лиофилизированными). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит водный раствор, например, подходящий для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения, например, с концентрацией в диапазоне от 0,05 мг/мл до 50 мг/мл, например от 0,05 мг/мл до 20 мг/мл, например от 5,0 мг/мл до 10,0 мг/мл, например от 0,1 мг/мл до 40 мг/мл, например от 1,0 мг/мл до 30 мг/мл, например от 0,05 мг/мл до 0,06 мг/мл, 0,07 мг/мл, 0,08 мг/мл, 0,09 мг/мл, 0,1 мг/мл, 0,2 мг/мл, 0,3 мг/мл, 0,4 мг/мл, 0,5 мг/мл, 0,6 мг/мл, 0,7 мг/мл, 0,8 мг/мл, 0,9 мг/мл, 1,0 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2,0 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3,0 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4,0 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5,0 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6,0 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7,0 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8,0 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9,0 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 11 мг/мл, 12 мг/мл, 13 мг/мл, 14 мг/мл, 15 мг/мл, 16 мг/мл, 17 мг/мл, 18 мг/мл, 19 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл или 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция лиофилизирована. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет вязкость менее 50 сП, менее 30 сП, менее 20 сП, менее 10 сП и менее 1 сП.

[0281] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более дополнительных терапевтических агентов, например, второй терапевтический агент или второй и третий терапевтические агенты.

7. Терапевтические варианты применения; дозирование и схема

[0282] IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, находят применение в профилактике, и/или лечении, и/или усилении, или улучшении профилактики и/или лечения различных патологических состояний, при которых полезна стимуляция иммунитета, в частности размножение CD8+ Т-клеток. Иллюстративные состояния включают микробные инфекции, включая вирусные, бактериальные или грибковые инфекции и рак. Иллюстративные вирусные инфекции, которые можно предотвращать или лечить описанным в настоящем документе IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитыми белками Fc-IL-2v и их гомодимерами и гетеродимерами, включают, без ограничений, вирус гепатита В (ВГВ) (NCBI: txid10407), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (например, ВИЧ-1 (NCBI: txid11676); ВИЧ-2 (NCBI: txid11709)), вирус простого герпеса (HSV) (NCBI: txid10294) и коронавирус (например, связанный с SARS коронавирус (NCBI: txid694009), например SARS-CoV2 (NCBI: txid2697049)). В различных вариантах осуществления «субъект», «пациент» или «индивид» представляет собой человека или млекопитающее, не являющееся человеком, включая лабораторное животное, например не являющегося человеком примата (например, шимпанзе, макака), лесного сурка, пекинскую утку, мышь, крысу, кролика или морскую свинку, или одомашненное млекопитающее, например собаку, кошку, лошадь, корову, овцу, козу, свинью.

[0283] В контексте данного документа термин «лечение», или «лечить», или «лечащий» относится к подходу, направленному на получение благоприятных или необходимых результатов. Для целей настоящего описания полезные или требуемые результаты включают, без ограничений, облегчение симптома и/или уменьшение степени симптома, отсрочку прогрессирования и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с заболеванием или состоянием. Термин «лечение» может включать одно или более из следующего: a) ингибирование заболевания или состояния (например, ослабление одного или более симптомов, появляющихся в результате заболевания или состояния, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); b) замедление или прекращение развития одного или более симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизацию заболевания или состояния, задержку ухудшения

или прогрессирования заболевания или состояния); и с) облегчение заболевания или состояния, например, вызов регрессии клинических симптомов, облегчение болезненного состояния, задержка прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или продление выживаемости.

[0284] Используемый в настоящем документе термин «задержка» относится к развитию заболевания или состояния означает отсрочку, замедление, торможение, задержку, стабилизацию и/или откладывание развития заболевания или состояния. Эта задержка может быть различной продолжительности, в зависимости от анамнеза болезни и/или индивидуума, который подлежит лечению. Как очевидно для специалиста в данной области техники, достаточная или значительная задержка может, по сути, включать предотвращение, поскольку у индивидуума не развивается заболевание или состояние.

[0285] Используемые в настоящем документе термины «предотвращать» или «предотвращение» относятся к схеме, которая предупреждает манифестацию заболевания или нарушения, так что клинические симптомы заболевания не развиваются. Таким образом, «профилактика» относится к введению терапии (например, введение терапевтического вещества) субъекту до того, как у субъекта будут обнаружены признаки заболевания (например, введение терапевтической субстанции субъекту в отсутствие обнаруживаемого инфекционного агента (например, вируса) у субъекта). Субъект может представлять собой индивидуум с риском развития заболевания или нарушения, таким как индивидуум, у которого есть один или более факторов риска, которые, как известно, связаны с развитием или манифестацией заболевания или нарушения. Таким образом, в определенных вариантах осуществления термин «предотвращение вирусной (например, ВГВ, ВИЧ, HSV) инфекции» относится к введению субъекту, у которого нет обнаруживаемой вирусной инфекции, противовирусного терапевтического вещества. Понятно, что субъектом профилактической терапии против вируса может быть индивид, подверженный риску заражения вирусом. Также понятно, что профилактика не требует 100% показателя успешности. В некоторых случаях профилактика может подразумевать снижение риска инфекции, но не полное устранение возникновения инфекции.

[0286] Термины «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» в настоящем документе относятся к количеству, которое является эффективным для индукции требуемого биологического или медицинского ответа, включая количество IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций,

содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, так что при введении субъекту для лечения заболевания этого количества достаточно для осуществления такого лечения заболевания. Эффективное количество будет варьироваться в зависимости от вводимого IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, а также от заболевания и его тяжести и возраста, веса и т. д. субъекта, подлежащего лечению. Эффективное количество может включать некоторый диапазон количеств. Эффективное количество может находиться в одной или более дозах, т. е. для достижения требуемой конечной точки лечения может потребоваться однократная доза или несколько доз. Эффективное количество можно рассматривать в контексте введения одного или более терапевтических средств, а одно средство можно считать вводимым в эффективном количестве, если в сочетании с одним или более другими средствами достигается или может быть достигнут необходимый или благоприятный результат. Подходящие дозы любых совместно вводимых соединений могут быть необязательно снижены из-за комбинированного действия (например, аддитивных или синергических эффектов) соединений. Что касается противовирусной терапии или профилактики, термин «эффективное количество» относится к количеству терапевтического средства, которое достигает требуемого профилактического или терапевтического эффекта.

[0287] В случае лечения *in vivo* субъекту можно вводить или обеспечивать фармацевтическую композицию, содержащую IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. При применении для терапии *in vivo* IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, как правило, вводят или обеспечивают пациенту в терапевтически эффективных количествах (т. е. количествах, которые устраняют или уменьшают вирусную нагрузку и/или вирусный резервуар у пациента). IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие

такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, вводят субъекту-млекопитающему, например человеку, в соответствии с известными способами, такими как, без ограничений, внутривенное введение, например болюсное или непрерывная инфузия в течение некоторого периода времени, например подкожным, внутридермальным, внутримышечным, интрацереброспинальным, интрасиновиальным, подоболочечным, пероральным, внутриопухолевым, внутриартериальным, внутрибрюшинным, внутрипузырным, внутричерепным, подоболочечным, внутриполостным, внутрижелудочковым или мукозальным (например, буккально, интраназально, внутриректально, интравагинально, офтальмологически), местным или ингаляционным путями. IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке крови, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, можно вводить парентерально по возможности в местонахождение клеток-мишеней, например, подкожным, внутривенным или внутриопухолевым путем. В одном варианте осуществления введение IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, субъекту осуществляют внутривенным путем. В другом варианте осуществления введение IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующие такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, субъекту осуществляют подкожным путем. В дополнительных вариантах осуществления фармацевтические композиции настоящего описания вводят субъекту системно, парентерально или местно. При введении в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами, IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, и дополнительный агент можно вводить вместе или по отдельности, одновременно или последовательно, одним и тем же или разными путями введения.

[0288] Как продемонстрировано в настоящем документе, в различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, имеют период полужизни в сыворотке крови человека по меньшей мере 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 часа, например по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 дней или более. В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, вводят необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в терапевтически эффективной дозировке в диапазоне, например, от 0,02 мг до 100 мг, например от 0,04 мг до 80 мг, например по меньшей мере 0,02 мг на дозу и вплоть до 0,03 мг, 0,04 мг, 0,05 мг, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 20 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг или 100 мг на дозу. В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, вводят необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в терапевтически эффективной дозировке в диапазоне, например, от 0,5 мкг/кг до 1000 мкг/кг, например в диапазоне от 1 мкг/кг до 500 мкг/кг, например в диапазоне от 10 мкг/кг до 300 мкг/кг, например в диапазоне от 30 мкг/кг до 600 мкг/кг, например по меньшей мере 0,5 мкг/кг на дозу и вплоть до 0,2 мкг/кг, 0,3 мкг/кг, 0,4 мкг/кг, 0,5 мкг/кг, 0,6 мкг/кг, 0,7 мкг/кг, 0,8 мкг/кг, 0,9 мкг/кг, 1 мкг/кг, 1,5 мкг/кг, 2 мкг/кг, 2,5 мкг/кг, 3 мкг/кг, 3,5 мкг/кг, 4 мкг/кг, 4,5 мкг/кг, 5 мкг/кг, 6 мкг/кг, 7 мкг/кг, 8 мкг/кг, 9 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 40 мкг/кг, 50 мкг/кг, 60 мкг/кг, 70 мкг/кг, 80 мкг/кг, 90 мкг/кг, 100 мкг/кг, 110 мкг/кг, 120 мкг/кг, 130 мкг/кг, 140 мкг/кг, 150 мкг/кг, 200 мкг/кг, 250 мкг/кг, 300 мкг/кг, 400 мкг/кг, 500 мкг/кг, 600 мкг/кг, 700 мкг/кг, 800 мкг/кг, 900 мкг/кг, 1000 мкг/кг на дозу.

[0289] Что касается схемы, то в различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, вводят в течение периода времени по меньшей мере 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев,

6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев или более. В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, вводят один или более раз с заданными интервалами, составляющими по меньшей мере 1 неделю и до по меньшей мере 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев или 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, вводят один раз в неделю (т. е. 1 р/нед), один раз в две недели (т. е. один раз через неделю, или раз в две недели, или 1 р/2 нед), один раз каждые три недели (т. е. один раз в три недели или 1 р/3 нед), один раз в месяц (т. е. 1 р/мес) или один раз в два месяца (т. е. один раз каждые два месяца, или раз в два месяца, или 1 р/2 мес), один раз в три месяца (1 р/3 мес), один раз в четыре месяца (1 р/4 мес), один раз в пять месяцев (1 р/5 мес), один раз в шесть месяцев (1 р/6 мес) или реже. IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, вводят два или более раз подкожно с интервалом или интервалами между введениями от одного раза в две недели (т. е. через неделю, или один раз в две недели, или 1 р/2 нед) до одного раза каждые три недели (т. е. один раз в три недели или 1 р/3 нед).

[0290] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в терапевтически эффективной дозировке.

Виды комбинированной терапии, в целом

[0291] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и

гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами. В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой разные терапевтические агенты, выбранные из того же класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из разных классов терапевтических агентов.

[0292] Используемый в настоящем документе термин «совместное введение» относится к введению единичных доз IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, до или после введения единичных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, введение IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут осуществлять в пределах

секунд, минут или часов от введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, с последующим введением в течение секунд или минут единичной дозы одного или более дополнительных терапевтических агентов. Альтернативно в других вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов с последующим введением в течение секунд или минут единичной дозы IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, с последующим введением после периода, составляющего часы (например, 1–12 часов), единичной дозы одного или более дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов с последующим введением после периода, составляющего часы (например, 1–12 часов), единичной дозы IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе.

[0293] Совместное введение IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, с одним или более дополнительными терапевтическими агентами обычно относятся к одновременному или последовательному введению IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их

гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, и одного или более дополнительных терапевтических агентов так, чтобы терапевтически эффективные количества каждого агента присутствовали в организме пациента.

[0294] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе, причем компоненты композиции вводят по одновременной или последовательной схеме. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введений. В соответствующих случаях IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, и дополнительный терапевтический агент можно вводить совместно в соответствии с одной и той же или различными схемами (например, вводить совместно с одинаковыми или разными временными интервалами).

8. Способы профилактики и лечения — ВГВ

[0295] Дополнительно предложены способы вызывания и/или усиления иммунного ответа на вирус гепатита В человека (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом. Также предложены способы лечения или профилактики вируса гепатита В человека (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом. Также предложены способы ингибирования репликации ВГВ у инфицированного индивидуума. Дополнительно предложены способы снижения вирусной нагрузки, связанной с инфекцией ВГВ. В различных вариантах осуществления способы включают введение субъекту эффективного количества IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе.

[0296] В другом аспекте предложены IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и

гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, для применения в вызывании и/или усилении иммунного ответа на вирус гепатита В человека (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом. Дополнительно предложены IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, для применения в ингибировании репликации ВГВ у инфицированного индивида и/или для снижения вирусной нагрузки, связанной с инфекцией ВГВ.

[0297] В различных вариантах осуществления субъект инфицирован ВГВ, предположительно инфицирован ВГВ или подвержен риску инфицирования ВГВ. В контексте данного документа термин «подверженное риску лицо» относится к человеку, который подвержен риску развития патологического состояния, подлежащего лечению. Как правило, «подверженное риску» лицо может иметь или не иметь выявляемое заболевание или состояние, и может иметь или не проявлять выявляемое заболевание до применения способов лечения, описанных в настоящем документе. «Подверженный риску» означает, что у человека есть один или более так называемых факторов риска, которые представляют собой измеряемые параметры, которые коррелируют с развитием заболевания или патологического состояния и известны в данной области техники. Лицо, имеющее один или более из этих факторов риска, имеет более высокую вероятность развития заболевания или состояния, чем человек без этих факторов риска. В различных вариантах осуществления субъект хронически инфицирован ВГВ, например, инфицирован ВГВ в течение более 6 месяцев. Как правило, индивидуум страдает хронической инфекцией гепатита В, хотя в пределах объема настоящего изобретения находится лечение людей, у которых наблюдается острое инфицирование ВГВ. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается острое инфицирование ВГВ. В некоторых вариантах осуществления субъект одновременно инфицирован вирусом гепатита D (HDV).

[0298] В различных вариантах осуществления субъект может быть бессимптомным. В некоторых вариантах осуществления субъект испытывает или проявляет симптомы, связанные с инфекцией ВГВ. Симптомы ВГВ могут включать, например, желтуху, видимые сетки вздутых кровеносных сосудов, темноокрашенную

(например, в оранжевый или коричневый) мочу, обесцвеченный кал, повышенную температуру, непроходящую усталость, дискомфорт, боль в области живота, абдоминальную жидкость, потерю аппетита, тошноту и рвоту. Хроническая инфекция ВГВ может приводить к одному или более симптомам, включая, например, печеночную недостаточность, рак печени, фиброз печени и цирроз печени. Одно или более введений IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, может предотвращать, задерживать, облегчать, уменьшать, ингибировать, обращать или устранять один или более симптомов, связанных с инфекцией ВГВ или вызываемых ей.

[0299] В соответствующих случаях субъекта можно лечить множественными введениями в течение периода времени от по меньшей мере 2 недель до 3 недель, 1 месяца, 2 месяца, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев или более или до тех пор, пока sAg больше не будет обнаруживаться в сыворотке или плазме субъекта.

[0300] В некоторых вариантах осуществления после одного или более введений IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе, у субъекта не проявляются симптомы ВГВ в отсутствие противовирусной терапии в течение по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 года, по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 3 лет или более. В некоторых вариантах осуществления после одного или более введений IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе, sAg больше не обнаруживается в сыворотке или плазме субъекта в отсутствие противовирусной терапии

в течение по меньшей мере 6 месяцев, например по меньшей мере 1 года, по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 3 лет или более.

a. Виды комбинированной терапии ВГВ

[0301] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами против ВИЧ.

[0302] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из комбинированных лекарственных средств против ВГВ, вакцин против ВГВ, ингибиторов полимеразы ДНК ВГВ, иммуномодуляторов, модуляторов Toll-подобных рецепторов (TLR), лигандов рецептора интерферона альфа, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов антигенов ВГВ (например, ингибиторов ядерного антигена ВГВ (HBcAg), ингибиторов поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), ингибиторов взаимодействующего с HBx белка, ингибиторов антигена E ВГВ), антигенных антител к ВГВ, ингибирующих нуклеиновых кислот, нацеленных на ВГВ (например, антисмыслового олигонуклеотида, короткой интерферирующей РНК (киРНК), ДНК-направленной РНК-интерференции (ddRNAi)), ингибиторов B- и T-лимфоцитарного аттенюатора, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, ингибитора иммунной контрольной точки, ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA4), ингибиторов циклофилина, модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), агонистов фарнезоидного X-рецептора (FXR), агонистов STING, антител к ВГВ, антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибиторов ZCCHC14, ингибиторов третичных лимфоидных агрегатов, полимеров нуклеиновой кислоты (например, NAP и

STOPS), ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, рекомбинантных ингибиторов тимозина альфа-1, терапевтических средств против суперинфекции, синтетических противовирусных пептоидов, рекомбинантных ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибиторов лизиндеметилазы (KDM), ингибиторов репликации ВГВ, ингибиторов аргиназы, генной терапии и клеточной терапии, редакторов гена, клеточной терапии, TCR-T-клеточной терапии и других лекарственных средств против ВГВ.

[0303] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, можно комбинировать или совместно вводить с одним или более из химиотерапевтического агента, иммуномодулятора, иммунотерапевтического агента, терапевтического антитела, терапевтической вакцины, биспецифического антитела и «антителоподобного» терапевтического белка (например, DARPins®, TCR-подобных антител к pMHC, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производных Fab), конъюгата антитела с лекарственным средством (ADC), модификаторов генов или редакторов генов, нацеленных на ВГВ (например, CRISPR-Cas (например, Cas9, Cas12, Cascade, Cas13), нуклеаз с «цинковыми пальцами», хоминг-эндонуклеаз, хоминг-мегануклеаз (например, ARCUS), синтетических нуклеаз, TALEN), клеточной терапии (например, Т-клеток, NK-клеток, макрофагов, имеющих химерный антигенный рецептор (CAR)) и TCR-T (сконструированный Т-клеточный рецептор) или любой их комбинации.

[0304] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или совместно вводят с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, например, в виде ингибиторов 3-диоксигеназы (IDO), модулятора аполипопротеина A1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов B- и Т-лимфоцитарного аттенюатора, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), антагониста хемокина CCR2, ингибиторов CD137, ингибиторов CD160, ингибиторов CD305, агониста и модулятора CD4, соединений, нацеленных на ядерный антиген гепатита B (HBcAg) (также известных как аллостерические модуляторы ядерного белка), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), ингибиторов

циклофилина, ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA4), ингибитора ДНК-полимеразы, модуляторов эндонуклеазы, эпигенетических модификаторов, агонистов фарнезоидного Х-рецептора (FXR), ингибиторов ДНК-полимеразы ВГВ, ингибиторов репликации ВГВ, ингибиторов РНазы ВГВ, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, ингибиторов HBx, модулятора большого оболочечного белка гепатита В, стимулятора большого оболочечного белка гепатита В, модулятора структурного белка гепатита В, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов секреции или сборки поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов антигена Е вируса гепатита В, ингибиторов репликации вируса гепатита В, ингибитора структурного белка вируса гепатита, ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1, ингибитора гиалуронидазы, ингибитора белка семейства ингибиторов белков апоптоза (IAP), агониста IL-15, агониста IL-7, иммуномодуляторов, ингибиторов индоламина-2, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов ipi4, ингибиторов лизиндеметилазы, ингибиторов гистондеметилазы, ингибиторов KDM1, ингибиторов KDM5, ингибиторов лектиноподобных рецепторов киллерных клеток подсемейства G члена 1, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, активаторов рецептора лимфотоксина бета, модуляторов Axl, модуляторов B7-H3, модуляторов B7-H4, модуляторов CD160, модуляторов CD161, модуляторов CD27, модуляторов CD47, модуляторов CD70, модуляторов GITR, модуляторов HEVEM, модуляторов ICOS, модуляторов Mer, модуляторов NKG2A, модуляторов NKG2D, модуляторов OX40, модуляторов SIRPalpha, модуляторов TIGIT, модуляторов Tim-4, модуляторов Tyro, ингибиторов Na + таурохолат котранспортирующего полипептида (NTCP), ингибиторов рецептора натуральных киллерных клеток 2B4, стимулятора гена NOD2, ингибитора нуклеопротеина, модуляторов нуклеопротеина, агониста рецептора OX-40, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов пептидилпролилизомеразы, ингибиторов фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K), стимулятора гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора рибонуклеазы, ингибитора РНК-ДНК-полимеразы, ингибитора гена SLC10A1, миметиков SMAC, ингибитора тирозинкиназы Src, стимулятора интерферона агонистов гена (STING), стимуляторов NOD1, ингибитора гликопротеина CD28 поверхности Т-клеток, модулятора гликопротеина CD8 поверхности Т-клеток, агониста тимозина, лиганда тимозина альфа-1, ингибиторов Tim-3, агонистов TLR-3, агонистов TLR-7, агонистов TLR-8, агонистовTLR-9, ингибиторов вирусной рибонуклеотидредуктазы и их комбинаций.

Противовирусные лекарственные средства, ингибирующие ВГВ

[0305] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более противовирусными агентами. В некоторых вариантах осуществления один или более противовирусных агентов выбраны из группы, состоящей из ламивудина (LAM), адефовира дипивоксила (ADV), энтекавира (ETV), телбивудина (LdT), тенофовира дизопроксила фумарата (TDF), тенофовира дизопроксила фумарата и эмтрицитабина (TRUVADA®), тенофовира алафенамида (TAF или VEMLIDY®), софосбувира (SOVALDI®) и ледипасвира и софосбувира (HARVONI®).

[0306] Примеры других лекарственных средств для лечения ВГВ, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают альфа-гидрокситрополон, амдоксовир, антрохинонол, β-гидроксицитозиновые нуклеозиды, ARB-199, CCC-0975, ccc-R08, CKD-388, DF-006, эльвуцитабин, эзетимиб, циклоспорин А, гентиопикрин (гентиопикрозид), HH-003, гепалатид, ISR-51, JNJ-56136379, M-1428, нитазоксанид, биринапант, NJK14047, NOV-205 (моликсан, BAM-205), олиготид, мивотилат, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ka Shu Ning, аллоферон, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, олеаноловую кислоту, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014--01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, пикрозид, DasKloster-0039, гепулантай, IMB-2613, NCO-48 фумарат, XTYW-001, SFA-001, TCM-800B, TQA-3810, VRON-0200, ZYF-0057, восстановленный глутатион, RO-6864018, ENOB-HB-01, RG-7834, QL-007софосбувир, ледипасвир, UB-551, PA-1010, HPN-BV1, STSG-0002 и ZH-2N и соединения, описанные в US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) и US2015031687A (Roche).

[0307] Примеры комбинированных лекарственных средств для лечения ВГВ, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают тенофовира дизопроксил фумарат и эмтрицитабин (TRUVADA®), ледипасвир и софосбувир

(HARVONI®); ABX-203 (NASVAC), ламивудин и PEG-IFNα; адефовир и PEG-IFNα; и INO-1800 (INO-9112 и RG7944).

Ингибиторы ДНК-полимеразы ВГВ

[0308] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более ингибиторами полимераз. Примеры ингибиторов ДНК-полимеразы ВГВ, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают адефовир (HEPSERA®), эмтрицитабин (EMTRIVA®), тенофовира дизопроксила фумарат (VIREAD®), тенофовира алафенамид, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дипивоксил, тенофовира дипивоксила фумарат, тенофовира октадецилоксиэтиловый эфир, CMX-157, тенофовира эксалидекс, бесифовир, энтекавир (BARACLUDE®), энтекавира малеат, телбивудин (TYZEKA®), филоциловир, прадефовир, клевудин, рибавирин, ламивудин (EPIVIR-ВГВ®), фосфазид, фамцикловир, фузолин, метакавир, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, тенофовира дизопроксила аспартат, тенофовира дизопроксила оротат, AiB-001 и HS-10234.

Ингибиторы гиалуронидазы

[0309] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более ингибиторами гиалуронидазы. Примеры ингибиторов гиалуронидазы, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают астодример.

Ингибиторы поверхностного антигена гепатита B (HBsAg)

[0310] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или

более ингибиторами HBsAg. Примеры ингибиторов HBsAg, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают AK-074, HBF-0259, GP-605, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 и REP-006, и REP-9AC′. Примеры ингибиторов секреции HBsAg, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают BM601, GST-HG-131, AB-452 и ALG-010093.

Ингибиторы циклофилина

[0311] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более ингибиторами циклофилина. Примеры ингибиторов секреции циклофилина, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175, и соединения, описанные в US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences) и US20130344029 (Gilead Sciences).

Ингибиторы проникновения вируса ВГВ

[0312] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке крови, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более ингибиторами проникновения вируса ВГВ. Примеры ингибиторов проникновения вируса ВГВ, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают булевиртид (Hepcludex; Myrcludex B).

Ингибиторы большого оболочечного белка гепатита В

[0313] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более ингибиторами большого оболочечного белка гепатита В. Примеры ингибиторов

большого оболочечного белка гепатита B, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают, без ограничений, ALG-125097, ALG-125755, EDP-721, KW-027, GP-605, GST-HG-121, ALG-010093 и ALG-01013.

Ингибиторные нуклеиновые кислоты

[0314] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одной или более ингибирующими нуклеиновыми кислотами (например, антисмысловым олигонуклеотидом, малой интерферирующей РНК (миРНК), ДНК-направленной РНК-интерференцией (ddRNAi)), специфически нацеленными на полинуклеотид ВГВ. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид ВГВ кодирует белок ВГВ (т. е. находится в кодирующей области в геноме ВГВ).

Антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на вирусную мРНК

[0315] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более антисмысловыми олигонуклеотидами. Примеры антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, который можно комбинировать или вводить совместно, включают ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-HBV-LRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, GSK-3228836, BNC-1701 и RG-6004.

Короткие интерферирующие РНК (киРНК)

[0316] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одной или более миРНК, специфически нацеленными на полинуклеотид ВГВ. Примеры миРНК, специфически нацеленных на полинуклеотид ВГВ, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, HepB-nRNA,

ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467, AB-729, RG-6084 (PD-L1), RG-6217, ALN-HBV-02, JNJ-3989 (ARO-HBV), STP-155G, STSG-0002, ALG-010133, ALG-020755, ALG-ASO, LUNAR-HBV, VIR-2218 миРНК и DCR-HBVS (DCR-S219).

ДНК-направленная РНК-интерференция (ddRNAi)

[0317] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более конструктами ddRNAi, специфически нацеленными на полинуклеотид ВГВ. Примеры ddRNAi, специфически нацеленных на полинуклеотид ВГВ, который можно комбинировать или совместно вводить, включают BB-HB-331.

Модуляторы эндонуклеазы

[0318] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более модуляторами эндонуклеаз. Примеры модуляторов эндонуклеазы, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают PGN-514.

Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы

[0319] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более ингибиторами рибонуклеотидредуктазы. Примеры ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают Trimidox.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI)

[0320] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс

(например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более NNRTI. Примеры NNRTI, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают соединения, описанные в WO2018118826 (Merck), WO2018080903(Merck), WO2018119013 (Merck), WO2017100108 (Idenix), WO2017027434 (Merck), WO2017007701 (Merck), WO2008005555 (Gilead).

Ингибиторы репликации ВГВ

[0321] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более ингибиторами репликации ВГВ. Примеры ингибиторов репликации ВГВ, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают ALG-000111, ALG-000286, ASN-008, KW-034, GP-31502, изотиафлудин, IQP-HBV, RM-5038 и Xingantie.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1

[0322] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1. Примеры ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают, без ограничений, производное 2,5,6-замещенного пиримидона (ВГВ), KL-210122.

Ингибиторы неканонической РНК-полимеразы PAPD5 и PASPD7

[0323] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более ингибиторами неканонической РНК-полимеразы PAPD5 и PASPD7. Примеры ингибиторов неканонической РНК-полимеразы PAPD5 и PAPD7 включают, без

ограничений, нацеленную на PAPD5 и PAPD7 запертую нуклеиновую кислоту антисмысловых олигонуклеотидов (инфекция ВГВ).

Ингибиторы ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК)

[0324] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более ингибиторами кзкДНК. Примеры ингибиторов кзкДНК, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают BSBI-25, ccc-R08 и CHR-101.

Агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR)

[0325] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более агонистами FXR. Примеры агонистов FXR, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают EYP-001, силофексор (GS-9674), EDP-305, MET-409, Tropifexor, AKN-083, RDX-023, BWD-100, LMB-763, INV-3, NTX-023-1, EP-024297 и GS-8670.

Стимуляторы каспазы-9

[0326] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более стимуляторами каспазы-9. Примеры стимуляторов каспазы-9, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают, без ограничений, ENOB-HB-01.

Молекула биспецифического Т-клеточного рецептора (TCR)

[0327] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды,

описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одной или более молекулами биспецифического TCR. Примеры молекул биспецифического TCR, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают, без ограничений, IMC-I109V.

Агонисты Ffar2 и Ffar3

[0328] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более агонистами Ffar2 и Ffar3. Примеры агонистов Ffar2 и Ffar3, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают, без ограничений, SFA-001.

Антитела к ВГВ

[0329] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более антителами, которые специфически связываются с антигеном ВГВ, включая пептид ВГВ, презентированный молекулой главной молекулы гистосовместимости (MHC) (pMHC). Примеры антител к ВГВ, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита B, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают lenvervimab (GC-1102), XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN и полностью человеческое моноклональное антитело (вирус гепатита B, Humabs BioMed). Антитела, нацеленные на белок X ВГВ (HBx), которые можно комбинировать или совместно вводить, описаны, например, в Kornyeyev, *et al.*, *J Virol.* 2019 Jul 30;93(16). pii: e00248-19 и WO 2019/195181.

[0330] Примеры антител к ВГВ, включая моноклональные антитела и поликлональные антитела, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (гипериммунный гепатит B), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, Igantibe, Niuliva, CT-P24, EI-001, иммуноглобулин против гепатита B (внутривенный, pH4, инфекция ВГВ, Shanghai RAAS Blood Products) и Fovepta (BT-088).

[0331] Примеры полностью человеческих моноклональных антител ВГВ, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают HBC-34.

[0332] Антитела к комплексам вирусного пептида/главного гистосовместимого комплекса (MHC) ВГВ (pMHC), которые можно комбинировать или совместно вводить, описаны, например, в Sastry, *et al., J Virol.* 2011 Mar;85(5):1935-42 и в WO2011062562.

Антагонисты хемокина CCR2

[0333] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более антагонистами хемокина CCR2. Примеры антагонистов хемокина CCR2, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают пропагерманиум.

Агонисты тимозина

[0334] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более агонистами тимозина, например рекомбинантным тимозином альфа-1. Примеры агонистов тимосина, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают тималь фазин и рекомбинантный тимозин альфа-1 (GeneScience). Примеры рекомбинантного тимозина альфа-1 включают NL-004 и пегилированный тимозин альфа-1.

Модуляторы нуклеопротеинов

[0335] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более модуляторами нуклеопротеинов. Модификаторы нуклеопротеинов могут представлять собой ингибиторы корового или капсидного белка ВГВ. Примеры модуляторов нуклеопротеинов, которые можно комбинировать или вводить совместно,

включают GS-4882, AB-423, AT-130, EDP-514, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, AL-3778, BAY 41-4109, морфотиадина мезилат, ARB-168786, ARB-880, ARB-1820, JNJ-379, JNJ-632, RG-7907, GST-HG-141, HEC-72702, KL-060332, AB-506, ABI-H0731, ABI-H3733, JNJ-440, ABI-H2158, CB-HBV-001 и DVR-23.

[0336] Примеры ингибиторов капсида, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают ALG-000184, ABI-H0731, JNJ-3989, NVR 3-778 и соединения, описанные в US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057(Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), WO2017198744 (Roche), US 20170334882 (Novira), US 20170334898 (Roche), WO2017202798 (Roche), WO2017214395 (Enanta), WO2018001944 (Roche), WO2018001952 (Roche), WO2018005881 (Novira), WO2018005883 (Novira), WO2018011100 (Roche), WO2018011160 (Roche), WO2018011162 (Roche), WO2018011163 (Roche), WO2018036941 (Roche), WO2018043747 (Kyoto Univ), US20180065929 (Janssen), WO2016168619 (Indiana University), WO2016195982 (The Penn State Foundation), WO2017001655 (Janssen), WO2017048950 (Assembly Biosciences), WO2017048954 (Assembly Biosciences), WO2017048962 (Assembly Biosciences), US20170121328 (Novira), US20170121329 (Novira), H-05, ингибиторы капсида ВГВ (Arbutus Biopharma, Chinese Academy of Sciences/Shanghai University of Traditional Chinese Medicine).

[0337] Примеры ингибиторов транскрипта, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают соединения, описанные в WO2017013046 (Roche), WO2017016960 (Roche), WO2017017042 (Roche), WO2017017043 (Roche), WO2017061466 (Toyoma chemicals), WO2016177655 (Roche), WO2016161268 (Enanta). WO2017001853 (Redex Pharma), WO2017211791 (Roche), WO2017216685 (Novartis), WO2017216686 (Novartis), WO2018019297 (Ginkgo Pharma), WO2018022282 (Newave Pharma), US20180030053 (Novartis), WO2018045911 (Zhejiang Pharma).

Ингибиторы лизиндеметилазы (KDM)

[0338] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором лизин-деметилазы (KDM). Примеры ингибиторов KDM5, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают, соединения, описанные в WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics), US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel) и WO2014164708 (Quanticel).

[0339] Примеры ингибиторов KDM1, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают соединения, описанные в US9186337B2 (Oryzon Genomics), GSK-2879552, RG-6016 и ORY-2001.

Ингибиторы аргиназы

[0340] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором аргиназы. Примеры ингибиторов аргиназы включают CB-1158, C-201 и ресминостат.

Привлекающие натуральные киллерные (NK) клетки биспецифические и триспецифические активаторы

[0341] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или совместно вводят с привлекающим NK-клетки биспецифическим активатором (BiKE), или привлекающим NK-клетки триспецифическим активатором (TriKE) (например, не имеющим Fc), или биспецифическим антителом (например, имеющим Fc) к активирующему NK-клетки

рецептора, например CD16A, лектиновых рецепторов С-типа (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H и NKG2F), рецепторов натуральной цитотоксичности (NKp30, NKp44 и NKp46), лектиноподобного рецептора С-типа киллерных клеток (NKp65, NKp80), Fc-рецептора FcγR (который опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность), рецепторов семейства SLAM (например, 2B4, SLAMF6 и SLAMF7), иммуноглобулиноподобных рецепторов киллерных клеток (KIR) (KIR-2DS и KIR-3DS), DNAM-1 и CD137 (4-1BB). Соответственно, биспецифические молекулы, связывающиеся с CD16, могут иметь или не иметь Fc. Иллюстративные привлекающие NK-клетки биспецифические активаторы, которые можно вводить совместно с мишенью CD16 и один или более антигенов, ассоциированных с ВГВ, как описано в настоящем документе. BiKE и TriKE описаны, например, в Felices, *et al.*, *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333-346; Fang, *et al.*, Semin Immunol. (2017) 31:37-54.

Терапия CAR-T-клетками

[0342] Терапия CAR-T-клетками включает популяцию иммунных эффекторных клеток, сконструированных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), при этом CAR включает домен, связывающий антиген ВГВ. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой домен, описанный в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий домен отличается от описанного в настоящем документе домена. В определенных вариантах осуществления антиген представляет собой HBsAg (т. е. HbsAg-CART). Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку, CD8+ Т-клетку, NK-клетку или их комбинацию. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными. Пример CART, направленной на ВГВ, описан в Kruse, *et al., Cytotherapy.* (2018) 20(5):697-705.

Терапия TCR-T-клетками

[0343] Терапия TCR-T-клетками включает Т-клетки, экспрессирующие ВГВ-специфические рецепторы Т-клеток. TCR-T-клетки сконструированы для нацеливания на пептиды, производные от ВГВ, презентированные на поверхности инфицированных вирусом клеток. Пример TCR, направленной на ВГВ, описан в Wisskirchen, *et al., J Clin Invest.* (2019) 129(7):2932-2945.

[0344] Терапия TCR-T-клетками включает Т-клетки, экспрессирующие поверхностный антиген ВГВ (HBsAg)-специфический TCR, такой как IMC-I109 V.

[0345] Терапия TCR-T-клетками включает терапию TCR-T, направленную на лечение HBV, например LTCR-H2-1.

Генная терапия и клеточная терапия против ВГВ

[0346] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с направленной на ВГВ или нацеленной на ВГВ схемой генной или клеточной терапии. Генная терапия и клеточная терапия включают, без ограничений, генетическую модификацию для подавления гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения инфицированных клеток; инфузию иммунных клеток, предназначенную для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на инфицированные клетки, или активации собственной иммунной системы пациента для уничтожения инфицированных клеток, или поиска и уничтожения инфицированных клеток; генетические подходы для модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа против инфекции.

Терапии пролонгированного действия

[0347] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с терапией пролонгированного действия. Энтекавир длительного действия (подкожное депо), имплантаты триофовира длительного действия (TFD и TAF) или подкожное депо. Пример энтекавира пролонгированного действия описан в Henry, *et al.*, *Eur J Pharm Sci.* (2019) 136:104958.

Редакторы генов

[0348] Система редактирования генома может быть выбрана из группы, состоящей из: системы CRISPR/Cas9, системы нуклеаз с «цинковыми пальцами», системы TALEN, системы хоминг-эндонуклеаз и системы хоминг-мегануклеаз (например, системы ARCUS); например, удаление кзкДНК посредством целевого расщепления и изменение одного или более вирусных генов вируса гепатита B (ВГВ). Изменение (например, нокаут

и/или нокдаун) гена *PreC, C, X, PreSI, PreS2, S, P* или *SP* относится к (1) уменьшению или устранению экспрессии гена *PreC, C, X, PreSI, PreS2, S, P* или *SP*, (2) перекрытию предкапсидом, капсидом, белком X, большим поверхностным белком, средним поверхностным белком, белком S (также известным как антиген HBs и HBsAg), белком полимеразы и/или функцией сплайсированного белка гепатита B (HBe, HBc, HBx, PreS1, PreS2, S, Pol и/или HBSP) или (3) уменьшению или устранению внутриклеточного, сывороточного, внутрипеченочного и/или интрапаренхиматозного уровней белков HBe, HBc, HBx, LHB, MHB, SHB, Pol и/или HBSP. Нокдаун одного или более из генов PreC, C, X, PreSI, PreS2, S, P и/или SP осуществляют путем нацеливания на ген(-ы) внутри кзкДНК ВГВ и/или объединенной ДНК ВГВ. Дополнительные примеры систем редактирования генома включают, но не ограничиваются описанными в US2019284543 (Gilead Sciences) и US2019338263 (Gilead Sciences).

[0349] Примеры генной терапии, такой как нацеленная на печень генная терапия против ВГВ (с применением технологии ARCUS) или с применением технологии редактирования гена CRISPR/Cas9 или EBT-106 (нуклеазы CRISPR/CasX, доставляемой LNP).

[0350] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором полимеразы ДНК ВГВ, одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из: иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин против ВГВ, антител к ВГВ, включая антитела к ВГВ, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита B, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (например, DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобного рецептора, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2, и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из: ингибиторов проникновения вируса ВГВ, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к ВГВ, нацеленных на поверхностные антигены вируса

гепатита В, киРНК, агентов для генной терапии на основе миРНК, скшРНК, ингибиторов KDM5 или модуляторов нуклеопротеинов (модуляторов корового или капсидного белка ВГВ).

[0351] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: ингибиторов ДНК-полимеразы ВГВ, иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, терапевтических вакцин ВГВ, антител ВГВ, включая антитела ВГВ, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, биспецифических антител и антителоподобных терапевтических белков (например, DARPin®, анти-pMHC TCR-подобные антитела, DART®, DUOBODY®, BITE®, XmAb®, TandAb®, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобного рецептора, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2.

[0352] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: ингибиторов ДНК-полимеразы ВГВ, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител ВГВ, нацеленных на поверхностный антиген вируса гепатита В, киРНК, миРНК, скшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (ингибиторов корового или капсидного белка ВГВ).

[0353] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или совместно вводят с соединениями,

описанными в публикации США № 2010/0143301 (Gilead Sciences), публикации США № 2011/0098248 (Gilead Sciences), публикации США № 2009/0047249 (Gilead Sciences), публикации США № 8722054 (Gilead Sciences), публикации США № 2014/0045849 (Janssen), публикации США № 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), публикации США № 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), публикации США № 2008/0234251 (Array Biopharma), публикации США № 2008/0306050 (Array Biopharma), публикации США № 2010/0029585 (Ventirx Pharma), публикации США № 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), публикации США № 2012/0082658 (Ventirx Pharma), публикации США № 2012/0219615 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0066432 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0088085 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0275167 (Novira Therapeutics), публикации США № 2013/0251673 (Novira Therapeutics), публикации США № 8513184 (Gilead Sciences), публикации США № 2014/0030221 (Gilead Sciences), публикации США № 2013/0344030 (Gilead Sciences), публикации США № 2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), публикации США № 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), публикации США № 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057(Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085(Flexus Biosciences, Inc.), публикации США №. 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), публикации США № 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), публикации США № 2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) и US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel), US9186337B2 (Oryzon Genomics), и другими лекарственными средствами для лечения ВГВ, а также их комбинациями.

[0354] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с 5–30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с 5–10; 5–15; 5–20; 5–25; 25–30; 20–30; 15–30; или 10–30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с 25 mg тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. Агенты, описанные в настоящем документе, можно комбинировать с IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитыми белками Fc-IL-2v и их гомодимерами и гетеродимерами, полинуклеотидами, кодирующими такие полипептиды, векторами, липоплексом (например, LNP) и композициями, содержащими такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, в любой дозировке соединения (например, от 50 мг до 500 мг соединения) так же, как если бы каждая комбинация доз была специально и отдельно указана.

[0355] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и

гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с 100–400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В некоторых вариантах осуществления агент, описанный в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 100–150; 100–200, 100–250; 100-300; 100-350; 150-200; 150-250; 150-300; 150-350; 150-400; 200-250; 200-300; 200-350; 200-400; 250-350; 250-400; 350–400 или 300–400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В определенных вариантах осуществления агент, описанный в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В определенных вариантах осуществления агент, описанный в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 250 mg тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В определенных вариантах осуществления агент, описанный в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 150 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. Агенты, описанные в настоящем документе, можно комбинировать с IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитыми белками Fc-IL-2v и их гомодимерами и гетеродимерами, полинуклеотидами, кодирующими такие полипептиды, векторами, липоплексом (например, LNP) и композициями, содержащими такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, в любой дозировке соединения (например, от 50 мг до 500 мг соединения) так же, как если бы каждая комбинация доз была специально и отдельно указана.

9. Способы профилактики и лечения — ВИЧ

[0356] Дополнительно предложены способы лечения или профилактики ВИЧ-инфекции (включая ВИЧ-1 и ВИЧ-2) или связанного заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом (например, человеческого индивида), включающие обеспечение субъекта, нуждающегося в этом, эффективным количеством IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды

или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. При необходимости полинуклеотид может присутствовать в векторе, например вирусном векторе.

[0357] В другом аспекте предложены IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, для применения в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции (включая ВИЧ-1 и ВИЧ-2) или связанного заболевания или расстройства.

[0358] В некоторых вариантах осуществления связанное заболевание или расстройство вызвано ВИЧ-инфекцией. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее с вирусологически подавленной ВИЧ-инфекцией, в то время как в других вариантах осуществления субъект представляет собой инфицированное ВИЧ млекопитающее, ранее не получавшее лечения. В определенных вариантах осуществления субъект, не получавший лечения, имеет вирусную нагрузку от 10^3 до 10^5 копий/мл (крови, сыворотки или плазмы), и в определенных вариантах осуществления субъект с вирологическим подавлением имеет вирусную нагрузку < 50 копий/мл (крови, сыворотки или плазмы). В другом варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее, например человека. В определенных вариантах осуществления у субъекта диагностирована ВИЧ-инфекция, например инфекция ВИЧ-1 или ВИЧ-2, или связанное заболевание или расстройство, например СПИД, или субъект считается подверженным риску развития ВИЧ-инфекции, например инфекции ВИЧ-1 или ВИЧ-2, или связанного заболевания или расстройства, например СПИДа. К субъектам, подверженным риску заболеваний или расстройств, связанных с ВИЧ, относятся пациенты, которые вступают в контакт с инфицированным человеком или которые каким-либо другим образом подвергаются воздействию ВИЧ. Введение профилактического агента может происходить до проявления симптомов, характерных для связанного с ВИЧ заболевания или расстройства, так что заболевание или расстройство предотвращается или, альтернативно, замедляется его прогрессирование.

[0359] Также предложены способы профилактики или ингибирования увеличения титра вируса ВИЧ, репликации вируса, пролиферации вируса или количества вирусной ДНК ВИЧ, провирусной ДНК ВИЧ или вирусного белка ВИЧ у субъекта (например, человеческого индивида). В одном варианте осуществления способ включает обеспечение

субъекта, нуждающегося в этом, количеством IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, эффективным для предотвращения увеличения титра ВИЧ, репликации вируса или количества белка ВИЧ одного или более штаммов или изолятов ВИЧ у субъекта. В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает измерение количества вирусной или провирусной ДНК ВИЧ или белка в один или более моментов времени, например до и после обеспечения субъекта IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитыми белками Fc-IL-2v и их гомодимерами и гетеродимерами, полинуклеотидами, кодирующими такие полипептиды, векторами, липоплексом (например, LNP) и композициями, содержащими такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. Способы и биомаркеры для определения количества вирусной или провирусной ДНК или белка ВИЧ у субъекта известны и доступны в данной области и описаны, например, в Siliciano, J.D. *et al.*, Curr Opin. *HIV AIDS*, 5(6):491-7 (2010), и Rouzioux, C. *et al., Curr Opin HIV AIDS*, 8(3):170-5 (2013).

[0360] В определенном аспекте IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, можно использовать, например, в способах ингибирования определенных вирусов, таких как изоляты ВИЧ, описанные в настоящем документе, профилактического ингибирования или предотвращения инфекций определенными вирусами, такими как изоляты ВИЧ, описанные в настоящем документе, обнаружения определенных вирусов, таких как изоляты ВИЧ, описанные в настоящем документе, ингибирования определенных вирусов, таких как изоляты ВИЧ, описанные в настоящем документе, или диагностики определенных вирусов, таких как изоляты ВИЧ, описанные в настоящем документе.

[0361] Дополнительно предложены способы лечения ВИЧ-инфекции, включающие введение человеческому индивиду, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций,

содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ профилактики ВИЧ-инфекции, включающий введение человеческому индивиду, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе.

[0362] В некоторых вариантах осуществления после одного или более введений IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, у субъекта не наблюдается симптомов ВИЧ или СПИДа в отсутствие противовирусной терапии (ART) в течение по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 года, по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 3 лет, по меньшей мере 4 лет, по меньшей мере 5 лет или более. В некоторых вариантах осуществления после одного или более введений IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, вирусная нагрузка ВИЧ у субъекта в копиях/мл крови составляет менее 500, например менее 400, менее 300, менее 200, менее 100, менее 50, в отсутствие противовирусной терапии (ART) в течение по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 года, по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 3 лет или более.

a. Виды комбинированной терапии ВИЧ

[0363] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами против ВИЧ.

[0364] Иллюстративные терапевтические агенты против ВИЧ, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, ингибиторы

протеазы ВИЧ, ненуклеозидные или ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторы проникновения ВИЧ, ингибиторы созревания ВИЧ, ингибиторы капсида ВИЧ, ингибиторы нуклеокапсидного белка 7 (NCp7), ингибиторы Tat или Rev ВИЧ, ингибиторы Tat-TAR-P-TEFb, иммуномодуляторы (например, иммуностимуляторы), иммунотерапевтические агенты, конъюгаты антитело — лекарственное средство, модификаторы генов, редакторы генов (такие как CRISPR/Cas9, нуклеазы с «цинковыми пальцами», хоминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALENs), клеточную терапию (например, терапию на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором, CAR-T и сконструированных Т-клеточных рецепторов, TCR-T, аутологичных Т-клеток, сконструированных В-клеток, NK-клеток), агенты, обращающие латентность, соединения, нацеленные на капсид ВИЧ, иммунную терапию, ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антитела к ВИЧ, биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки, ингибиторы матричного белка p17 ВИЧ, антагонисты IL-13, модуляторы пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторы протеиндисульфид изомеразы, антагонисты рецептора комплемента C5a, ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, ингибитор синтазы жирных кислот, модуляторы гена vif ВИЧ, антагонисты димеризации Vif, ингибиторы фактора вирусной инфекционности ВИЧ-1, модуляторы Nef ВИЧ-1, ингибиторы лиганда TNF-альфа, ингибиторы Nef ВИЧ, модуляторы тирозинкиназы Hck, ингибиторы киназы смешанного происхождения 3 (MLK-3), ингибиторы сплайсинга ВИЧ-1, антагонисты интегрина, ингибиторы нуклеопротеина, модуляторы фактора сплайсинга, модуляторы белка 1, содержащего домен COMM, ингибиторы рибонуклеазы H ВИЧ, антагонисты IFN, модуляторы ретроциклина, антагонисты CD3, ингибиторы CDK-4, ингибиторы CDK-6, ингибиторы CDK-9, ингибиторы цитохрома P450 3, модуляторы CXCR4, ингибиторы специфического для дендритных клеток ICAM-3-захватывающего неинтегрина 1, ингибиторы белка GAG ВИЧ, ингибиторы белка POL ВИЧ, модуляторы фактора комплемента H, ингибиторы убиквитинлигазы, ингибиторы дезоксицитидин киназы, ингибиторы циклинзависимой киназы, ингибиторы HPK1 (MAP4K1), стимуляторы пропротеинконвертазы PC9, ингибиторы ATP-зависимой РНК-геликазы DDX3X, ингибиторы праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторы G6PD и NADH-оксидазы, ингибиторы комплекса 1 mTOR, ингибиторы комплекса 2 mTOR, модуляторы Р-гликопротеина, модуляторы РНК-полимеразы, ингибиторы белка TAT, ингибиторы пролилэндопептидазы, ингибиторы фосфолипазы А2, фармакокинетические

усилители, генную терапию ВИЧ, вакцины против ВИЧ, пептиды против ВИЧ и их комбинации.

[0365] В различных вариантах осуществления один или более агентов против ВИЧ выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентность, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов Tat и Rev ВИЧ, иммуномодуляторов (например, иммуностимуляторов), иммунотерапевтических агентов, иммунной терапии, ингибиторов PI3K, антител и биспецифических антител к ВИЧ и «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

[0366] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов Nef, агентов, обращающих латентность, bNAb ВИЧ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, вакцин против ВИЧ, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и NK-клетки, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены ВИЧ, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

[0367] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из долутегравира, каботегравира, ислатравира, дарунавира, биктегравира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира и их комбинаций.

[0368] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из долутегравира, каботегравира, ислатравира, дарунавира, биктегравира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира.

Комбинированные лекарственные средства, направленные против ВИЧ

[0369] Примеры терапевтических агентов против ВИЧ, которые можно комбинировать, включают, без ограничений, ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин,

тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF + FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); дарунавир, тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат; эфавиренза, ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; тенофовира и ламивудина; тенофовира алафенамид и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивирин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир; аналог тенофовира; COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT + 3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфата и ламивудина; ABC + 3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопинавир и ритонавир); TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); BIKTARVY (биктегравир + эмтрицитабин + тенофовира алафенамид), DOVATO® (долутегравир + ламивудин), TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC + AZT + 3TC); атазанавира и кобицистата; атазанавира сульфата и кобицистата; атазанавира сульфата и ритонавира; дарунавира и кобицистата; долутегравир и рилпивирин; долутегравир и рилпивирина гидрохлорид; долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина; ламивудина, невирапина и зидовудина; ралтегравира и ламивудина; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксил; долутегравир + ламивудин, ламивудин + абакавир + зидовудин, ламивудин + абакавир, ламивудин + тенофовира дизопроксила фумарат, ламивудин + зидовудин + невирапин, лопинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин, лопинавир + ритонавир + зидовудин + ламивудин, тенофовир + ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин + рилпивирина гидрохлорид, лопинавир, ритонавир, зидовудин, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин и ламивудин; каботегравир + рилпивирин; 3BNC117 + албувиртид, эльпида (элсульфавирин; VM-1500; VM-1500A), ленакапавир + ислатравир (пероральный, инъекционный) и имеющие двойное нацеливание ингибиторы обратной транскриптазы / нуклеокапсидного белка 7 ВИЧ-1.

Другие лекарственные средства, направленные против ВИЧ

[0370] Примеры других лекарственных средств для лечения от ВИЧ, которые можно комбинировать с IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитыми белками Fc-IL-2v и их гомодимерами и гетеродимерами, полинуклеотидами, кодирующими такие полипептиды, векторами, липоплексом (например, LNP) и композициями, содержащими такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, включают аспернигрин C, ацеманнан, алиспоривир, BanLec, деферипрон, Gamimune, метенкефалин, налтрексон, проластин, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, 1,5-дикаффеоилхиновую кислоту, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, генную терапию AAV-eCD4-Ig, генную терапию MazF, BlockAide, производные бевиримата, ABX-464, AG-1105, APH-0812, аналоги бриостатина, BIT-225, BRII-732, BRII-778, CYT-107, CS-TATI-1, модифицированные фтор-бета-D-арабинозной нуклеиновой кислотой (FANA) антисмысловые олигонуклеотиды, FX-101, гриффитсин, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, гидроксихлорохин, IMB-10035, IMO-3100, IND-02, JL-18008, LADAVRU, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8558, ислатравир (MK-8591) (ислатравир), NOV-205, OB-002H, ODE-Bn-TFV, PA-1050040 (PA-040), PC-707, PGN-007, QF-036, S-648414, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, DIACC-1010, Fasnall, Immuglo, пептид 2-CLIPS, HRF-4467, аналоги тромбоспондина, TBL-1004HI, VG-1177, xl-081, AVI-CO-004, rfhSP-D, [18F]-MC-225, URMC-099-C, RES-529, вердинексор, IMC-M113V, IML-106, антивирусный fc-конъюгат (AVC), VIR-576, нипамовир, ковимпро и ABBV-1882.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

[0371] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором протеазы ВИЧ. Примеры ингибиторов протеазы ВИЧ, которые можно комбинировать с агентом настоящего описания, включают ампренавир, атазанавир, бреканавир, дарунавир, фосампренавир, фосампренавир-кальций, индинавир, индинавира сульфат, лопинавир, нелфинавир, нелфинавира мезилат, ритонавир, саквинавир, саквинавира мезилат, типранавир, ASC-09 + ритонавир, AEBL-2, DG-17, GS-1156, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, GRL-02031 и TMC-310911. Дополнительные примеры

ингибиторов протеазы, которые можно комбинировать или вводить совместно, описаны в патентах США № 10,294,234, US2020030327 и US2019210978.

Ингибиторы рибонуклеазы H ВИЧ

[0372] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором рибонуклеазы H ВИЧ. Примеры ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, которые можно комбинировать, включают NSC-727447.

Ингибиторы Nef ВИЧ

[0373] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором Nef ВИЧ. Примеры ингибиторов Nef ВИЧ, которые можно комбинировать, включают FP-1.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

[0374] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ненуклеозидным или ненуклеотидным ингибитором. Примеры ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают дапивирин, делавирдин, делавирдина мезилат, доравирин, эфавиренз, этравирин, лентинан, невирапин, рилпивирин, ACC-007, ACC-008, AIC-292, F-18, KM-023, PC-1005, M1-TFV, M2-TFV, VM-1500A-LAI, PF-3450074, элсульфавирин (пероральный препарат с замедленным высвобождением, для ВИЧ-инфекции), доравирин + ислатравир (комбинация с фиксированной дозой/пероральный таблетированный состав, для инфекции ВИЧ-1), элсульфавирин (инъекционная наносуспензия пролонгированного действия, для ВИЧ-инфекции) и элсульфавирин (VM-1500).

[0375] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно со схемой терапии с пролонгированным действием против ВИЧ. Примеры лекарственных средств, которые разрабатывались для схем терапии с пролонгированным действием против ВИЧ и которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, каботегравир LA, рилпивирин LA, каботегравир LA + рилпивирин LA, элвитегравир (с пролонгированным высвобождением), ленакапавир пролонгированного действия, ралтегравир пролонгированного действия, дарунавир пролонгированного действия, любую из интеграз LA, VM-1500A-LAI, VM-3500, маравирок (LAI), T-1144, ODE-Bn-TFV, CP-112, S-648414, имплантат с тенофовиром, тенофовир пролонгированного действия, пролекарство тенофовира пролонгированного действия, подкожный имплантат ислатравира (MK-8591), долутегравир пролонгированного действия, ралтегравир + ламивудин пролонгированного действия, трансдермальные устройства которые могут доставлять лекарственные средства против ВИЧ, такие как трансдермальный тенофовир (WO2020092990).

[0376] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором ВИЧ. Примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, которые можно комбинировать с агентом настоящего описания, включают адефовир, адефовира дипивоксил, азвудин, эмтрицитабин, тенофовир, тенофовира алафенамид, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира октадецилоксиэтиловый эфир (AGX-1009), тенофовира дизопроксила гемифумарат, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавир, абакавира сульфат, аловудин, априцитабин, цензавудин, диданозин, эльвуцитабин, фестинавир, фосальвудина тидоксил, CMX-157, дапивирин, доравирин, этравирин, OCR-5753, тенофовира дизопроксила оротат, фозивудина тидоксил, ламивудин, фосфазид, ставудин, залцитабин, зидовудин, ровафовира эталафенамид (GS-9131), GS-9148, MK-8504, ислатравир (MK-8591), MK-8583, VM-2500 и KP-1461.

Ингибиторы интегразы ВИЧ

[0377] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором интегразы ВИЧ. Примеры ингибиторов интегразы ВИЧ включают, без ограничений, элвитегравир, элвитегравир (микрокапсулы с пролонгированным высвобождением), куркумин, производные куркумина, цикориевую кислоту, производные цикориевой кислоты, 3,5-дикаффеоилхиновую кислоту, производные 3,5-дикаффеоилхиновой кислоты, ауринтрикарбоновую кислоту, производные ауринтрикарбоновой кислоты, сложный фенэтиловый эфир кофейной кислоты, производные сложного фенэтилового эфира кофейной кислоты, тирфостин, производные тирфостина, кверцетин, производные кверцетина, ралтегравир, пегилированный ралтегравир, долутегравир, JTK-351, биктегравир, AVX-15567, каботегравир (инъекционный препарат пролонгированного действия), производные дикетохинолина-4-1, ингибитор взаимодействия интегразы с LEDGF, ледгины, M-522, M-532, MK-0536, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стилбендисульфоновую кислоту, T-169, STP-0404, VM-3500, XVIR-110, ACC-017 и каботегравир.

[0378] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором некаталитического или аллостерического сайта интегразы ВИЧ (NCINI). Примеры ингибиторов некаталитического сайта интегразы ВИЧ или аллостерические (NCINI) включают CX-05045, CX-05168, и CX-14442. Дополнительные примеры ингибиторов капсида ВИЧ, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, описанные в патентах США № US2014221356 и US2016016973.

Ингибитор фактора вирусной инфекционности ВИЧ

[0379] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды,

описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором фактора вирусной инфекционности ВИЧ. Примеры ингибиторов фактора вирусной инфекционности ВИЧ, которые можно комбинировать с агентом настоящего описания, включают 2-амино-N-(2-метоксифенил)-6-((4-нитрофенил)тио)бензамидные производные и Irino-L.

Ингибиторы проникновения ВИЧ

[0380] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором проникновения ВИЧ. Примеры ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ включают AAR-501, LBT-5001, ценикривирок, ингибиторы CCR5, ингибиторы gp41, ингибиторы присоединения CD4, ингибиторы gp120, ингибиторы gp160, ингибиторы CXCR4 и ингибиторы проникновения D-пептида ВИЧ (например, тример холестерин-PIE12 (CPT31)).

[0381] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором CCR5. Примеры ингибиторов CCR5 включают аплавирок, викривирок, маравирок, маравирок (инъекционная наноэмульсия пролонгированного действия), ценикривирок, леронлимаб (PRO-140), адаптавир (RAP-101), нифевирок (TD-0232), биспецифические антитела к GP120/CD4 или CCR5, B-07, MB-66, полипептид C25P, TD-0680, тиоравирок и vMIP (Haimipu).

[0382] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором CXCR4. Примеры ингибиторов CXCR4 включают плериксафор, aLT-1188, N15 пептид и vMIP (Haimipu).

[0383] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором gp41. Примеры ингибиторов gp41 включают альбувиртид, энфувиртид, гриффитсин (ингибитор gp41/gp120/gp160), BMS-986197, энфувиртид с улучшенными характеристиками, биоаналог энфувиртида, слитый ингибитор ВИЧ-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, CPT-31, Cl3hmAb, тример PIE-12 и сифувиртид.

[0384] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например, слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором присоединения CD4. Примеры ингибиторов присоединения CD4 включают аналоги ибализумаба и CADA.

[0385] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором gp120. Примеры ингибиторов gp120 включают микробицид против ВИЧ, Radha-108 (рецептол) 3B3-PE38, BMS-818251, BanLec, нанопрепарат на основе бентонита, фостемсавира трометамин, IQP-0831, VVX-004 и BMS-663068.

[0386] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором gp160. Примеры ингибиторов gp160, которые можно комбинировать, включают фангхинолин.

Ингибиторы созревания ВИЧ

[0387] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором созревания ВИЧ. Примеры ингибиторов созревания ВИЧ включают BMS-955176, GSK-3640254 и GSK-2838232.

Агенты, обращающие латентность

[0388] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агентом, обращающим латентность ВИЧ. Примеры агентов, обращающих латентность, которые можно комбинировать с одной или более мультиспецифическими антигенсвязывающими молекулами, описанными в настоящем документе, включают агонисты рецептора IL-15 (например, ALT-803; слитый белок интерлейкин-15/Fc (например, XmAb24306); рекомбинантный интерлейкин-15 (например, AM0015, NIZ-985); пегилированный IL-15 (например, NKTR-255)); агонисты Toll-подобного рецептора (TLR) (включая агонисты TLR7, например весатолимод (GS-9620); агонисты TLR8, например селгантолимод (GS-9688), агонисты TLR9, например лефитолимод (MGN-1703)), ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы протеасом, такие как велкейд, активаторы протеинкиназы C (PKC), ингибиторы Smyd2, ингибиторы BET-бромодомена 4 (BRD4) (такие как ZL-0580, апабеталон), иономицин, антагонисты IAP (ингибитор белков апоптоза, такой как APG-1387, LBW-242), миметики SMAC (включая киапавир, BI-891065, TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406, APG-1387, LCL-161 (NVP-LCL161)), Debio-1143), PMA, SAHA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анилид и гидроксамовая кислота), NIZ-985, антитела, модулирующие IL-15, (включая IL-15, слитые белки IL-15 и агонисты рецепторов IL-15, например ALT-803), JQ1, дисульфирам, амфотерицин B и ингибиторы убиквитина, например аналоги ларгазола, APH-0812 и GSK-343. Примеры ингибиторов HDAC включают ромидепсин, вориностат и панобиностат. Примеры активаторов PKC включают индолактам, простратин, ингенол B и DAG-лактоны. Дополнительные примеры агонистов TLR7, которые можно

комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, описанные в патентной публикации США № US2010143301. Дополнительные примеры агонистов TLR8, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, описанные в патентной публикации США № US2017071944.

Ингибиторы капсида ВИЧ

[0389] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором капсида. Примеры ингибиторов капсида, которые можно комбинировать с агентом настоящего описания, включают ингибиторы полимеризации капсида или соединения, разрушающие капсид, ингибиторы нуклеокапсида p7 ВИЧ (NCp7), такие как азодикарбонамид, ингибиторы капсидного белка p24 ВИЧ, GS-6207 (ленакапавир), GS-CA1, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 и серию AVI-CAN1-15, PF-3450074, ингибиторы капсида ВИЧ-1 (инфекция ВИЧ-1, Shandong University) и соединения, описанные в международной патентной публикации № WO 2019/087016. Дополнительные примеры ингибиторов капсида, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, описанные в патентных публикациях США № US2018051005 и US2016108030.

Ингибиторы цитохрома P450 3

[0390] В определенных вариантах осуществления одну или более мультиспецифических антигенсвязывающих молекул, описанных в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором цитохрома P450 3. Примеры ингибиторов цитохрома P450 3, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, описанные в патенте США № 7,939,553.

Модуляторы РНК-полимеразы

[0391] В определенных вариантах осуществления одну или более мультиспецифических антигенсвязывающих молекул, описанных в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с модулятором РНК-полимеразы (например, ингибитором). Примеры модуляторов РНК-полимеразы (например, ингибиторов) включают, без ограничений, описанные в патентах США № 10,065,958 и 8,008,264.

Фармакокинетические усилители

[0392] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например, слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с фармакокинетическим усилителем. Примеры усилителей фармакокинетики включают кобицистат и ритонавир.

ВИЧ — дополнительные терапевтические агенты

[0393] Примеры дополнительных терапевтических агентов, используемых для лечения или профилактики ВИЧ, включают соединения, описанные в WO 2004/096286 (Gilead Sciences); WO 2006/015261 (Gilead Sciences); WO 2006/110157 (Gilead Sciences); WO 2012/003497 (Gilead Sciences); WO 2012/003498 (Gilead Sciences); WO 2012/145728 (Gilead Sciences); WO 2013/006738 (Gilead Sciences); WO 2013/159064 (Gilead Sciences); WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco); WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim); WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim); WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) и WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Комбинированная терапия ВИЧ

[0394] В одном конкретном варианте осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним, двумя, тремя, четырьмя или более терапевтическими агентами, выбранными из ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF + FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); BIKTARVY (биктегравир + эмтрицитабин + тенофовира алафенамид), адефовир; адефовира

дипивоксила; кобицистата; эмтрицитабина; тенофовира; тенофовира дизопроксила; тенофовира дизопроксила фумарата; тенофовира алафенамида; тенофовира алафенамида гемифумарата; TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина; ралтегравира; ралтегравира и ламивудина; маравирока; энфувиртида; ALUVIA® (KALETRA®; лопинавир и ритонавир); COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT + 3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфата и ламивудина; ABC + 3TC); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC + AZT + 3TC); рилпивирина; рилпивирина гидрохлорида; атазанавира сульфата и кобицистата; атазанавира и кобицистата; дарунавира и кобицистата; атазанавира; атазанавира сульфата; долутегравира; элвитегравира; ритонавира; атазанавира сульфата и ритонавира; дарунавира; ламивудина; проластина; фосампренавира; фосампренавира кальция, эфавиренза; этравирина; нелфинавира; нелфинавира мезилата; интерферона; диданозина; ставудина; индинавира; индинавира сульфата; тенофовира и ламивудина; зидовудина; невирапина; саквинавира; саквинавира мезилата; зальцитабина; типранавира; ампренавира; делавирдина; делавирдина мезилата; Radha-108 (рецептол); ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; эфавиренза, ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; фосфазида; ламивудина, невирапина и зидовудина; абакавира; и абакавира сульфата.

[0395] Специалисту в данной области техники будет понятно, что дополнительные терапевтические средства, перечисленные выше, могут быть включены в более чем один из перечисленных выше классов. Конкретные классы не предназначены для ограничения функциональности указанных соединений, перечисленных в этих классах.

[0396] В конкретном варианте осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и ненуклеозидным или ненуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В другом конкретном варианте осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с нуклеозидным или нуклеотидным

ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и фармакокинетическим усилителем. В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с по меньшей мере одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и фармакокинетическим усилителем. В другом варианте осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ.

[0397] В конкретном варианте осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с абакавиром сульфатом, тенофовиром, тенофовира дизопроксилом, тенофовира дизопроксила фумаратом, тенофовира дизопроксила гемифумаратом, тенофовира алафенамидом или тенофовира алафенамида гемифумаратом.

[0398] В конкретном варианте осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с тенофовиром,

тенофовира дизопроксилом, тенофовира дизопроксила фумаратом, тенофовира алафенамидом или тенофовира алафенамида гемифумаратом.

[0399] В конкретном варианте осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина.

[0400] В конкретном варианте осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира дизопроксила гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин.

[0401] В конкретном варианте осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из первого дополнительного терапевтического агента, выбранного из долутегравира, каботегравира, ислатравира, дарунавира, биктегравира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из эмтрицитабина и ламивудина.

[0402] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс

(например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с 5–30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с 5–10, 5–15, 5–20, 5–25, 25–30, 20–30, 15–30 или 10–30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с 25 mg тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. При необходимости IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агентами, предложенными в настоящем документе, в любой дозировке (например, от 1 мг до 500 мг IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе) так же, как если бы каждая комбинация доз была специально и отдельно указана.

[0403] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с 200–400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с 200–250, 200–300, 200–350, 250–350, 250–400, 350–400, 300–400 или 250–400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дезопроксила гемифумарата или тенофовира дезопроксила и 200 мг эмтрицитабина. IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, можно комбинировать с агентами, предложенными в настоящем документе, в любой дозировке (например, от 1 мг до 500 мг антител к gp120 ВИЧ, направленных на V3 гликан, или антигенсвязывающих фрагментов) так же, как если бы каждая комбинация доз была специально и отдельно указана.

Ингибиторы ВИЧ пролонгированного действия

[0404] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором

ВИЧ пролонгированного действия. Примеры лекарственных средств, которые разработаны как ингибиторы ВИЧ пролонгированного действия, включают, без ограничений: каботегравир LA, рилпивирин LA, любую из интеграз LA, VM-1500 LAI, маравирок (LAI), имплантат тенофовира, имплантат ислатравира (MK-8591), долутегравир пролонгированного действия.

Нейтрализующие антитела широкого спектра (bNAb)

[0405] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение нейтрализующего антитела широкого спектра к ВИЧ или bNAb (т. е. нейтрализующего антитела, которое нейтрализует множество штаммов вируса ВИЧ-1). В данной области известны различные bNAb, и их можно использовать в качестве комбинируемого терапевтического агента. Пригодные для использования иллюстративные bNAb включают антитела, содержащие VH и VL, которые связываются с эпитопом или областью gp120, выбранными из группы, состоящей из: (i) третьей вариабельной петли (V3) и/или высокоманнозного фрагмента, содержащего N332 олигоманнозный гликан; (ii) второй вариабельной петли (V2) и/или вершины оболочечного тримера; (iii) сайта связывания с CD4 (CD4bs); (iv) интерфейса gp120/gp41; или (v) «молчащей поверхности» gp120. См. McCoy, *Retrovirology* (2018) 15:70; Sok and Burton, *Nat Immunol*. 2018 19(11): 1179–1188; Possas, *et al., Expert Opin Ther Pat*. 2018 Jul;28(7):551-560; и Stephenson and Barouch, *Curr HIV/AIDS Rep* (2016) 13:31–37.

[0406] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает антитело, которое связывается с эпитопом или областью gp120 в третьей вариабельной петле (V3) и/или высокоманнозном фрагменте, содержащем N332 олигоманнозный гликан, и конкурирует с CDR и областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из GS-9722 (элиповимаб), PGT-121, PGT-121.66, PGT-121.414, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, GS-2872, 10-1074, 10-1074-J, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, DH270.1, DH270.6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN-33A, BF520.1 и VRC29.03, или содержит их.

[0407] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает антитело, которое связывается с эпитопом или областью gp120 во второй вариабельной петле (V2) и/или вершине оболочечного тримера и конкурирует с CDR и областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из PG9, PG16, PGC14, PGG14, PGT-

142, PGT-143, PGT-144, PGT-145, CH01, CH59, PGDM1400, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E и VRC38.01, или содержит их.

[0408] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает антитело, которое связывается с эпитопом или областью gp120 в сайте связывания с CD4 (CD4bs) и конкурирует с CDR и областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из b12, F105, VRC01, VRC07, VRC07-523, VRC03, VRC06, VRC06b01 VRC08, VRC0801, NIH45-46, GS-9723, GS-5423, 3BNC117, 3BNC60, VRC-PG04, PGV04; CH103, 44-VRC13.01, 1NC9, 12A12, N6, N6LS (VRC-HIVMAB091-00-AB), N49-P7, NC-Cow1, IOMA, CH235 и CH235.12, N49P6, N49P7, N49P11, N49P9 и N60P25, или содержит их.

[0409] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает антитело, которое связывается с эпитопом или областью gp120 в интерфейсе gp120/gp41 и конкурирует с CDR и областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из PGT-151, CAP248-2B, 35O22, 8ANC195, ACS202, VRC34 и VRC34.01, или содержит их.

[0410] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает антитело, которое связывается с эпитопом или областью «молчащей поверхности» gp120 и конкурирует со вторыми областями VH и VL из антитела VRC-PG05 или содержит их.

[0411] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает антитело, которое связывается с эпитопом или областью gp41 в проксимальной к мембране области (MPER) и конкурирует со вторыми областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2 и LN01, или содержит их. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает антитело, которое связывается с эпитопом или областью KLIC («KLIC», SEQ ID NO: 174), немутируемый сайт трансмембранного белка gp41, и конкурирует со вторыми областями VH и VL клона 3 человеческого моноклонального антитела (Cl3hmAb) (Proteragen) или содержит их. См., например, Vanini, *et al.*, AIDS. (1993) 7(2):167-74.

[0412] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает антитело, которое связывается с эпитопом или областью слитого пептида gp41 и конкурирует со вторыми областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из VRC34 и ACS202, или содержит их.

[0413] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает мультиспецифическое, например биспецифическое или триспецифическое, антитело,

которое связывается с антигеном ВИЧ. Примеры биспецифических и триспецифических антител к ВИЧ включают MGD014, B12BiTe, BiIA-SG, TMB-биспецифическое антитело, SAR-441236, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, 10E8.4/iMab и 10E8v4/PGT121-VRC01.

[0414] Перед введением bNAb могут быть улучшены для обеспечения улучшенных лекарствоподобных свойств, снижения иммуногенности, усиления ADCC и приемлемых фармакокинетических свойств. Было показано, что такие антитела связываются с гликопротеином оболочки ВИЧ, экспрессируемым на поверхности вирионов или инфицированных клеток, и опосредуют как прямую нейтрализацию вируса, так и эффективное уничтожение этих клеток посредством NK, моноцитов и PBMC. Это свойство позволяет антителам лечить ВИЧ-инфекцию путем нейтрализации вируса, а также убивать и устранять латентно инфицированные ВИЧ клетки у инфицированных субъектов, что потенциально приводит к стерилизующему лечению от ВИЧ.

[0415] В различных вариантах осуществления все антитела, вводимые в рамках комбинированной терапии антителами к ВИЧ, могут иметь Fc и/или посттрансляционные модификации, которые увеличивают период полужизни в сыворотке и/или усиливают эффекторную активность, как описано выше.

[0416] В различных вариантах осуществления нацеленное на ВИЧ антитело или антигенсвязывающие фрагменты и необязательно комбинированные bNAb могут быть доставлены *in vivo*, например экспрессироваться *in vivo* из введенной мРНК или сконструированных B-клеток. Примеры доставляемых *in vivo* bNAb включают AAV8-VRC07; мРНК, кодирующую антитело к ВИЧ VRC01; и сконструированные B-клетки, кодирующие 3BNC117 (Hartweger et al, J. Exp. *Med.* 2019, 1301).

Генная терапия и клеточная терапия против ВИЧ

[0417] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно со схемой генной или клеточной терапии против ВИЧ. Генная терапия и клеточная терапия включают, без ограничений, генетическую модификацию для подавления гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения инфицированных клеток; инфузию иммунных клеток, предназначенную для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на инфицированные клетки, или активации собственной иммунной системы пациента для уничтожения инфицированных клеток, или

поиска и уничтожения инфицированных клеток; генетические подходы для модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа против инфекции. Примеры клеточной терапии против ВИЧ включают клеточную терапию на основе клеток LB-1903, ENOB-HV-01, ENOB-HV-21, ENOB-HV-31, GOVX-B01, HSPC со сверхэкспрессией ALDH1 (LV-800, инфекция ВИЧ), AGT103-T и SupT1. Примеры терапии на основе дендритных клеток включают AGS-004. Агенты для редактирования гена CCR5 включают SB-728T. Ингибиторы гена CCR5 включают Cal-1 и трансдуцированные лентивирусным вектором CCR5 shRNA/TRIM5alpha/TAR аутологичные CD34-положительные гемопоэтические клетки-предшественники (ВИЧ-инфекция / связанная с ВИЧ лимфома). В некоторых вариантах осуществления экспрессирующие C34-CCR5/C34-CXCR4 CD4-положительные Т-клетки вводят совместно с одним или более мультиспецифическими антигенсвязывающими молекулами. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе агенты применяют совместно с терапией аутологичными Т-клетками, трансдуцированными AGT-103, или генной терапией AAV-eCD4-Ig.

Терапия CAR-T-клетками против ВИЧ

[0418] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с популяцией иммунных эффекторных клеток, сконструированных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), причем CAR содержит связывающийся с антигеном ВИЧ домен. Антиген ВИЧ включает оболочечный белок ВИЧ или его часть, gp120 или его часть, сайт связывания с CD4 в gp120, индуцируемый CD4 сайт связывания в gp120, N-гликан в gp120, V2 gp120, мембранно-проксимальную область на gp41. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку, CD8+ Т-клетку или их комбинацию. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными. Примеры CAR-T против ВИЧ включают конвертируемую терапию клетками CAR-T, VC-CAR-T, CMV-N6-CART, анти-CD4 CART, Т-клетки CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFN, двойную анти-CD4 терапию клетками CART-T (Т-клетки CD4 CAR+C34-CXCR4), анти-CD4 MicAbody антитело + анти-MicAbody терапию клетками CAR-T (iNKG2D CAR, ВИЧ-инфекция),

CAR-T-терапию GP-120, аутологичные гемопоэтические стволовые клетки, генетически сконструированные для экспрессии CD4 CAR и пептида C46.

Терапия TCR-T-клетками против ВИЧ

[0419] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с популяцией TCR-T-клеток. TCR-T-клетки конструируют для нацеливания на пептиды, производные от ВИЧ, присутствующие на поверхности инфицированных вирусом клеток, например ImmTAV.

Терапия B-клетками

[0420] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с популяцией B-клеток, генетически модифицированной для экспрессии нейтрализующих антител широкого спектра, таких как 3BNC117 (Hartweger, *et al, J. Exp. Med.* (2019) 1301, Moffett, *et al., Sci. Immunol.* 4, eaax0644 (2019) 17 May 2019).

10. Способы профилактики и лечения — вирусы герпеса

[0421] Дополнительно предложены способы лечения или профилактики вируса герпеса, такого как вирус простого герпеса (HSV), или связанного заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом (например, человеческого индивида), включающий обеспечение субъекта, нуждающегося в этом, эффективным количеством IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. При необходимости полинуклеотид может присутствовать в векторе, например вирусном векторе.

[0422] В другом аспекте предложены IIL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и

гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, для применения в лечении или профилактике инфекции вирусом герпеса или связанного заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0423] В некоторых вариантах осуществления связанное заболевание или расстройство вызвано инфекцией вирусом простого герпеса (HSV, включая HSV-1 и HSV-2. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее с вирусологически подавленной HSV-инфекцией, в то время как в других вариантах осуществления субъект представляет собой инфицированное HSV млекопитающее, ранее не получавшее лечения. В определенных вариантах осуществления у субъекта диагностирован HSV, например HSV-1 или HSV-2, или субъект считается подверженным риску развития инфекции HSV, например HSV-1 или HSV-2. К субъектам, подверженным риску заболеваний или расстройств, связанных с вирусом герпеса, относятся пациенты, которые вступают в контакт с инфицированным человеком или которые каким-либо другим образом подвергаются воздействию вируса герпеса. Введение профилактического агента может происходить до проявления симптомов, характерных для связанного с вирусом герпеса заболевания или расстройства, так что заболевание или расстройство предотвращается или, альтернативно, замедляется его прогрессирование.

[0424] Также предложены способы профилактики или ингибирования увеличения титра вируса герпеса, репликации вируса, пролиферации вируса или количества вирусной ДНК, провирусной ДНК вируса герпеса или вирусного белка у субъекта (например, человеческого индивида). В одном варианте осуществления способ включает обеспечение субъекта, нуждающегося в этом, количеством IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, эффективным для предотвращения увеличения титра вируса герпеса, репликации вируса или количества белка вируса герпеса одного или более штаммов или изолятов вируса герпеса у субъекта. В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает измерение количества вирусной или провирусной ДНК или белка вируса герпеса в один или более моментов времени, например до и после обеспечения субъекта IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом

полужизни в сыворотке, например слитыми белками Fc-IL-2v и их гомодимерми и гетеродимерами, полинуклеотидами, кодирующими такие полипептиды, векторами, липоплексом (например, LNP) и композициями, содержащими такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. Способы и биомаркеры для определения количества вирусной или провирусной ДНК или белка вируса герпеса у субъекта известны и доступны в данной области и описаны, например, в Arshad, *et al.*, *JMIR Public Health Surveill.* (2019) May 23;5(2):e14216; Krumbholz, *et al., Med Microbiol Immunol.* (2019) 208(2):197-204; Levin, *et al.*, Microbiol Spectr. 2016 Jun;4(3) (PMID: 27337486); Quereda, *et al.*, *J Clin Microbiol.* (2000) Aug;38(8):3061-7; Lee, *et al.*, *Ann Lab Med.* (2018) 38(5):440-445; Yip, *et al.*, *Biomed Res Int.* (2019) 2019:5715180; Slinger, *et al.*, *J Clin Virol.* (2019) 113:35-38; Sam, *et al.*, *J Clin Virol.* (2018) 99-100:1-4; Lieveld, *et al.*, *J Virol Methods.* (2017) 248:181-186; Paryan, *et al.*, *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* (2017) 25(2):139-143; и Faron, *et al.*, *J Clin Microbiol.* (2016) 54(8):2008-13.

[0425] В определенном аспекте IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, можно использовать, например, в способах ингибирования определенных вирусов, таких как изоляты вируса герпеса, описанные в настоящем документе, профилактического ингибирования или предотвращения инфекций определенными вирусами, такими как изоляты вируса герпеса, описанные в настоящем документе, обнаружения определенных вирусов, таких как изоляты вируса герпеса, описанные в настоящем документе, ингибирования определенных вирусов, таких как изоляты вируса герпеса, описанные в настоящем документе, или диагностики определенных вирусов, таких как изоляты вируса герпеса, описанные в настоящем документе.

[0426] Дополнительно предложены способы лечения инфекции вирусом герпеса, включающие введение человеческому индивиду, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ профилактики инфекции вирусом герпеса, включающий введение человеческому

индивиду, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе.

a. Комбинированные виды терапии вируса герпеса

[0427] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами против вируса герпеса.

Агенты, нацеленные на вирус герпеса

[0428] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более агентами, нацеленными на вирус герпеса. Иллюстративные агенты включают, без ограничений, антагонисты рецептора 2 комплемента; модуляторы атипичного хемокинового рецептора 1 (группа крови Duffy) (ACKR1; № гена в NCBI: 2532); модуляторы оболочечного гликопротеина GP350; агонисты глюкокортикоидного рецептора; ингибиторы геликазы; ингибиторы белка gp160 ВИЧ; ингибиторы белка gp41 ВИЧ; ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1; модуляторы антигена A-2 альфа HLA класса I; модуляторы антигена A-24 альфа HLA класса I; ингибиторы гликопротеина B цитомегаловируса человека; модуляторы гликопротеина H цитомегаловируса человека; ингибиторы гликопротеина цитомегаловируса человека; модуляторы гликопротеина L цитомегаловируса человека; агонисты иммуноглобулина G; лиганды интерферона альфа-2; антагонисты рецепторов интерферона гамма; модуляторы латентного мембранного белка 1; стимуляторы латентного мембранного белка 2; агонисты рецептора прогестерона; модуляторы секретируемого белка BARF1; модуляторы серин-треониновой протеинкиназы UL97; стимуляторы гликопротеина CD8 поверхности Т-клеток; ингибиторы тимидинкиназы; модуляторы транзакционного транскрипционного белка

ICP4; ингибиторы трансферазы; ингибиторы неуточненного гена; ингибиторы аденозилгомоцистеиназы; ингибиторы базигина; модуляторы хемокина CCR5; агонисты CD4; агонисты CD89; модуляторы фосфопротеина 65kDa нижнего матрикса CMV; модуляторы ассоциированной с CRISPR эндонуклеазы Cas9; ингибиторы циклинзависимой киназы; ингибиторы циклинзависимой киназы 9; ингибиторы ДНК-полимеразы; ингибиторы ДНК-праймазы; модуляторы эндонуклеаз; ингибиторы ядерного антигена 1 Эпштейна-Барра; стимуляторы ядерного антигена 1 Эпштейна-Барра; ингибиторы синтазы жирных кислот; стимуляторы гликопротеина B оболочки вируса герпеса; ингибиторы гликопротеина D оболочки вируса герпеса; ингибиторы белка gp120 ВИЧ; модуляторы антигена A-11 альфа HLA класса I; ингибиторы Hsp 90; ингибиторы гиалуронидазы; агонисты иммуноглобулинов; лиганды интерферона альфа-2; лиганды интерферона альфа-2; ингибиторы лигандов интерферона альфа; лиганды интерферона бета; ингибиторы большого терминазного белка; ингибиторы гена LAT; модуляторы NAD-зависимой деацетилазы сиртуина; антагонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов; модуляторы лиганда NKG2D; ингибиторы нуклеотидилтрансферазы; ингибиторы белка Jumonji; стимуляторы рибонуклеазы; ингибиторы серин-треониновой протеинкиназы UL97; ингибиторы синтаксина-5; модуляторы белка TAT; стимуляторы гликопротеина CD8 поверхности Т-клеток; агонисты TLR-4; и ингибиторы вирусной рибонуклеотидредуктазы.

Примеры комбинированных видов терапии вируса герпеса

[0429] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агентом, используемым для лечения и/или профилактики инфекции герпесвирусом (Herpesviridae) (NCBI:txid10292), включая вирус простого герпеса (HSV), включая HSV-1 (NCBI:txid102980) и HSV-2 (NCBI:txid10310); цитомегаловируса (CMV; NCBI:txid10358); вируса ветряной оспы (VZV; NCBI:txid10335); вируса Эпштейна — Барр (EBV; NCBI:txid10376). Иллюстративные агенты против вируса герпеса, используемые для лечения и/или профилактики инфекции вирусом герпеса, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают модуляторы лиганда интерферона альфа-2, такие как интерферон альфа-2b, ALPHAREKIN®, рекомбинантное биоподобное лекарственное средство человеческого интерферона альфа-2b, HERPFERON®, ANTERFERON®;

ингибиторы ДНК-полимеразы, такие как бринцидофовир; ингибиторы белка Jumonji, такие как ML-324, диметилоксалоилглицин; антагонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, такие как антитела к гликопротеину D оболочки вируса герпеса, такие как m27f; агонисты рецептора прогестерона, например, левоноргестрел; ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1, такие как тенофовир; модуляторы эндонуклеаз, таких как мегануклеазы; антагонисты рецепторов лигандов интерферона альфа / интерферона гамма, такие как ANAFERON®; антагонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, такие как RPI-MN; BOR-15001L7, лидокаин; PC-707; и SQX-770.

Комбинированные виды терапии вируса простого герпеса (HSV)

[0430] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агентом, используемым для лечения и/или профилактики инфекции вирусом простого герпеса (HSV; NCBI:txid10294). Иллюстративные агенты, используемые для лечения и/или профилактики инфекции HSV, включают ингибиторы ДНК праймазы/геликазы, такие как аменамевир, прителивир; ингибиторы ДНК-полимеразы, такие как пенцикловир, валацикловир, ацикловир, ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, идоксуридин, пенцикловир, тромантадин, валганцикловир и бривудин (бромвинилдезоксиуридин) и фоскарнет-натрий; модуляторы хемокина CCR5 / ингибиторы гликопротеинов цитомегаловируса человека, такие как MB-66; ингибиторы Hsp 90, такие как BJ-B11; агонисты глюкокортикоидного рецептора, такие как гидрокортизон; модуляторы лиганда интерферона альфа-1, такие как интерферон альфа-1b, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-1b; модуляторы лиганда интерферона альфа-2, такие как рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b; модуляторы лиганда интерферона бета, такие как интерферон бета-1a (RebiSmart™); антитела к оболочечному гликопротеину D HSV, такие как UB-621; стимуляторы гликопротеина CD8 поверхности Т-клеток, такие как иммуногенные пептиды, ингибиторы синтазы жирных кислот, такие как TVB-2640; моноклональные антитела к оболочечному гликопротеину D HSV, такие как HDIT-101; идоксуридин, ингибиторы гиалуронидазы, такие как астодример (SPL-7013); HSV-529; BTL-TML-HSV, доконазол, MAR-8644, MAR-8658, NV-HHV-101 и PRL-01.

Комбинированные виды терапии вируса простого герпеса типа 1 (HSV-1)

[0431] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агентом, используемым для лечения и/или профилактики инфекции альфагерпесвирусом 1 человека (также известен как вирус простого герпеса (тип 1); HSV-1; NCBI:txid10298). Иллюстративные агенты, используемые для лечения и/или профилактики инфекции HSV-1, включают ингибиторы ДНК-полимеразы / ингибиторы тимидинкиназы, такие как ацикловир; модуляторы ассоциированной с CRISPR эндонуклеазы Cas9, такие как EBT-104; антагонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, такие как RPI-78M; ингибиторы циклинзависимой киназы 9, такие как FIT-039; и ZEP-3Na.

Комбинированные виды терапии вируса простого герпеса типа 2 (HSV-2)

[0432] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агентом, используемым для лечения и/или профилактики инфекции альфагерпесвирусом 2 человека (также известен как вирус простого герпеса (тип 2); HSV-2; NCBI:txid10310). Иллюстративные агенты, используемые для лечения и/или профилактики инфекции HSV-2, включают антагонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, такие как RPI-78M; моноклональные антитела к вирусу простого герпеса, такие как HDIT-101; антитела к оболочечному гликопротеину D вируса герпеса, такие как UB-621; EBT-105, ALLOFERON™; ингибиторы белков ВИЧ gp120/gp160/gp41, такие как гриффитсин, ингибиторы гиалуронидазы, такие как астодример (SPL-7013).

Комбинированные виды терапии генитального герпеса

[0433] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агентом, используемым для лечения и/или профилактики инфекции вирусом генитального герпеса.

Иллюстративные агенты, используемые для лечения и/или профилактики инфекции вирусом генитального герпеса, включают ингибиторы ДНК-полимеразы, такие как фамцикловир, пенцикловир; модуляторы лиганда интерферона альфа-2, такие как YALLAFERON®; антитела к оболочечному гликопротеину D вируса герпеса, такие как UB-621; интерферон гамма, ALLOFERON™, ZEP-3Na, SQX-77 и антитела к STI.

Антитела к HSV

[0434] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с антителом, которое специфически связывается с белком HSV, например гликопротеином B (gB) HSV и гликопротеином D (gD) HSV. Иллюстративные антитела к HSV, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, HDIT101 и мАт 2c, которые связываются с гликопротеином B (gB) HSV. мАт 2c описано в Krawczyk, *et al., J Virol.* 2011 Feb;85(4):1793-803; Krawczyk, *et al., Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Apr 23;110(17):6760-5; и патентах США № 8,889,137 и 9,657,088; антитело UB-621, которое связывается с гликопротеином D (gD) HSV, описано в Lee, *et al., Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2013 Oct;69(Pt 10):1935-45 и патентах США № 8,431,118 и 8,252,906.

Комбинированные виды терапии цитомегаловируса (CMV)

[0435] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агентом, используемым для лечения и/или профилактики инфекции цитомегаловирусом (CMV). Иллюстративные агенты, используемые для лечения и/или профилактики инфекции CMV, включают ингибиторы ДНК-полимеразы, такие как ганцикловир, фомивирсен, фомивирсен натрий, валганцикловир; ингибиторы ДНК-полимеразы/модуляторы серин-треониновой протеинкиназы UL97, такие как филоцикловир; ингибиторы больших терминазных белков, такие как AIC-387, AIC-476; ингибиторы серин-треониновой протеинкиназы UL97, такие как марибавир; ингибиторы вирусной рибонуклеотидредуктазы, такие как дидокс; стимуляторы рибонуклеазы, такие как ранпирназа; ингибиторы синтаксина-5, такие как Retro-94; ингибиторы больших

терминазных белков, такие как летермовир; производные артемизина, такие как NPC-21; антитела к CMV, такие как BT-084 (Cytotect® CP); модуляторы антигена A-11 альфа HLA класса I / антигена A-2 альфа HLA класса I / антигена A-24 альфа HLA класса I, такие как аллогенная терапия TCR-T-клетками против CMV; ингибиторы гликопротеина цитомегаловируса человека, такие как CMV-345 (ингибитор gB), CMV-IVIG; и другие лекарственные средства для лечения CMV, такие как USC-505, USC-596, пептиды, производные от CMV pp65 и ppM83, артемифон (BAY-44-9585), PG-36, CMX-16669, HN-0141, ALVR-105, человеческий иммуноглобулин к CMV pH4, Cytovir™, противовирусная цитотоксическая терапия Т-клетками, CMV TCR-трансдуцированные Т-клетки, андадимлеклеуцел.

Комбинированные виды терапии вируса ветряной оспы (VZV)

[0436] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агентом, используемым для лечения и/или профилактики инфекции вирусом ветряной оспы (VZV). Иллюстративные агенты, используемые для лечения и/или профилактики инфекции VZV, включают ингибиторы ДНК-полимеразы, такие как пенцикловир, фамцикловир, валацикловир, ацикловир; ингибитор ДНК-праймазы / ингибитор геликазы, такой как аменамевир; модификаторы лиганда интерферона альфа-2, такие как интерферон альфа-2b, YALLAFERON®, пегилированный интерферон альфа-1b, INTEFEN®, интерферон альфа-2a, ANTERFERON®; модуляторы лиганда интерферона бета, такие как REBISMART™; агонисты иммуноглобулинов, такие как VARICELLON®, Zoster Immunoglobulin-VF; антитела к вирусу ветряной оспы, такие как VariZIG®; и другие агенты против VZV, такие как OV-02 и HERPECIDE™.

Комбинированные виды терапии вируса Эпштейна — Барр (EBV)

[0437] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агентом, используемым для лечения и/или профилактики инфекции вирусом Эпштейна — Барр (EBV). Иллюстративные агенты, используемые для лечения и/или профилактики

инфекции EBV, включают модуляторы лиганда NKG2D, такие как памидроновая кислота; ингибиторы ядерного антигена 1 вируса Эпштейна — Барр, такие как VK-2019, пептиды против вируса Эпштейна — Барр (EBV); модуляторы антигена A-11 альфа HLA класса I / антигена A-2 альфа HLA класса I / антигена A-24 альфа HLA класса I, такие как аллогенные TCR-T-клетки против EBV; модуляторы ядерного антигена 1 / латентного белка 1 и белка 2 Эпштейна-Барра / секретируемого белка BARF1, такие как балталеуцел-T (CMD-003); и другие агенты, такие как ALVR-105 и противовирусная цитотоксическая терапия Т-клетками.

11. Способы профилактики и лечения — коронавирус

[0438] Дополнительно предложены способы лечения, уменьшения, облегчения или предотвращения инфекции коронавирусом, например инфекции бетакоронавирусом (NCBI:txid694002), например инфекции сарбековирусом (NCBI:txid2509511), например инфекции вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом (SARS) (NCBI:txid694009), например инфекции вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом 2 (SARS-CoV-2; NCBI:txid2697049) (например, приводящей к симптомам и/или заболеванию COVID-19), причем способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, и терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов. Введение IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, наиболее полезно во время фазы репликации вируса в ходе инфекции (например, в период первых 1–3 недель после инфицирования, например в течение первых 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2 дней после симптоматического начала) и до любых симптомов или признаков цитокинового шторма. При необходимости полинуклеотид может присутствовать в векторе, например вирусном векторе.

[0439] В другом аспекте предложены IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды,

описанные в настоящем документе, для применения в лечении, уменьшении, облегчении или предотвращении инфекции коронавирусом, например инфекции бетакоронавирусом (NCBI:txid694002), например инфекции сарбековирусом (NCBI:txid2509511), например инфекции вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом (SARS) (NCBI:txid694009), например инфекции вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом 2 (SARS-CoV-2; NCBI:txid2697049) (например, приводящей к симптомам и/или заболеванию COVID-19).

[0440] В некоторых вариантах осуществления связанное заболевание или расстройство вызвано инфекцией коронавирусом, например инфекцией бетакоронавирусом, например инфекцией сарбековирусом, например инфекцией вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом (SARS), например инфекцией вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Иллюстративные связанные заболевания или расстройства, вызванные инфекцией вызывающим SARS коронавирусом, которые могут быть предотвращены, уменьшены, облегчены или вылечены при помощи IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, включают COVID-19, SARS, ближневосточный респираторный синдром (MERS) и кошачий инфекционный перитонит (FIP). В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее с вирусологически подавленной инфекцией коронавирусом, в то время как в других вариантах осуществления субъект представляет собой инфицированное коронавирусом млекопитающее, ранее не получавшее лечения. В определенных вариантах осуществления у субъекта диагностирована инфекция коронавирусом, например инфекция бетакоронавирусом, например инфекция сарбековирусом, например инфекция вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом (SARS), например инфекция вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), или субъект считается подверженным риску развития инфекции коронавирусом, например инфекции бетакоронавирусом, например инфекции сарбековирусом, например инфекции вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом (SARS), например инфекции вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). К субъектам, подверженным риску заболеваний или расстройств, связанных с коронавирусом, относятся пациенты, которые вступают в контакт с инфицированным человеком или которые каким-либо

другим образом подвергаются воздействию коронавируса. Профилактический агент можно вводить бессимптомному субъекту, до проявления симптомов, характерных для связанного с коронавирусом заболевания или расстройства, так что заболевание или расстройство предотвращается или, альтернативно, замедляется его прогрессирование. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет симптомов.

[0441] Также предложены способы профилактики или ингибирования увеличения титра коронавируса, репликации вируса, пролиферации вируса или количества ДНК коронавируса или вирусного белка коронавируса у субъекта (например, человеческого индивида). В одном варианте осуществления способ включает обеспечение субъекта, нуждающегося в этом, количеством IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплексов (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, эффективным для предотвращения увеличения титра коронавируса, репликации вируса или количества белка коронавируса одного или более штаммов или изолятов коронавируса у субъекта. В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает измерение количества вирусной ДНК или белка коронавируса в один или более моментов времени, например до и после обеспечения субъекта IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитыми белками Fc-IL-2v и их гомодимерами и гетеродимерами, полинуклеотидами, кодирующими такие полипептиды, векторами, липоплексом (например, LNP) и композициями, содержащими такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. Способы и биомаркеры для определения количества вирусной ДНК или белка коронавируса у субъекта известны и доступны в данной области, включая тест на обнаружение полинуклеотидов (например, ПЦР, изотермическая амплификация с образованием петель (LAMP)) и исследования на антигены, описанные, например, в Cheng, *et al., Ann Intern Med.* (2020) 172(11):726-734). Deeks, *et al., Cochrane Database Syst Rev.* (2020) 6(6):CD013652; Mathur and Mathur, *Am J Clin Pathol.* (2020) 154(1):1-3; Touma, *J Mol Med (Berl).* (2020) 98(7):947-954; Ji, *et al., Biosens Bioelectron.* (2020) 166:112455; Chan, *et al., J Clin Microbiol.* (2020) 58(5):e00310-20; Udugama, *et al., ACS Nano.* (2020) 14(4):3822-3835; Vashist, *Diagnostics* (Basel). (2020) 10(4):202; Oliveira, *et al., Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* (2020) 62:e44; и Kashir and Yaquinuddin, *Med Hypotheses* (2020) doi: 10.1016/j.mehy.2020.109786; PMID: 32361529.

[0442] В определенном аспекте IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, можно использовать, например, в способах ингибирования определенных вирусов, таких как изоляты коронавируса, описанные в настоящем документе, профилактического ингибирования или предотвращения инфекций определенными вирусами, такими как изоляты коронавируса, описанные в настоящем документе, обнаружения определенных вирусов, таких как изоляты коронавируса, описанные в настоящем документе, ингибирования определенных вирусов, таких как изоляты коронавируса, описанные в настоящем документе, или диагностики определенных вирусов, таких как изоляты коронавируса, описанные в настоящем документе.

[0443] Дополнительно предложены способы лечения инфекции коронавирусом, включающие введение человеческому индивиду, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплексов (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ профилактики инфекции коронавирусом, включающий введение человеческому индивиду, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплексов (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе.

a. Комбинированные виды терапии коронавируса

[0444] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, используемыми для лечения коронавируса, например инфекции бетакоронавирусом,

например инфекции сарбековирусом, например инфекции вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом (SARS), например инфекции вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) (например, приводящей к симптомам и/или заболеванию COVID-19).

Противовирусные средства

[0445] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с противовирусным агентом, ингибирующим репликацию коронавируса, например, при инфекции бетакоронавирусом, например инфекции сарбековирусом, например инфекции вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом (SARS), например инфекции вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) (например, приводящей к симптомам и/или заболеванию COVID-19). Иллюстративные противовирусные агенты, используемые для применения в лечении инфекции коронавирусом, включают, без ограничений, 5-замещенные аналоги 2'-дезоксиуридина, аналоги нуклеозидов, аналоги пирофосфата, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы, ингибиторы проникновения, ациклические аналоги гуанозина, ациклические аналоги нуклеозидфосфонатов, интерфероны, иммуностимуляторы, олигонуклеотиды, антимитотические ингибиторы, четвертичные аммониевые соединения, такие как хлорид аммония, цетилпиридиний и мирамистин (см. Baker, *et al.*, *Pharm Res*. 2020 May 25;37(6):104), и их комбинации.

[0446] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой 5-замещенный аналог 2'-дезоксиуридина. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из идоксуридина, трифлуридина, бривудина [BVDU] и их комбинаций.

[0447] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой аналог нуклеозида. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ремдисивира (VEKLURY®), видарабина, энтекавира (ETV), телбивудина, ламивудина, адефовира дипивоксила, тенофовира дизопроксила фумарата (TDF) и их комбинаций. В

некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой фавипиравир, рибавирин, галидесивир, или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой β-D-N4-гидроксицитидин (NHC), EIDD-2801 (Ridgeback Biotherapeutics), EIDD-1931 (Ridgeback Biotherapeutics)), сангивамицин или их комбинацию.

[0448] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых вариантах осуществления противовирусный агент представляет собой зидовудин, диданозин, зальцитабин, ставудин, ламивудин, абакавир, эмтрицитабин и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой β-d-N4-гидроксицитидин (NHC), EIDD-2801, EIDD-1931 или их комбинацию.

[0449] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых вариантах осуществления противовирусный агент выбран из группы, состоящей из невирапина, делавирдина, эфавиренза, этравирина, рилпивирина и их комбинаций.

[0450] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из ивермектина, аллогенных натуральных киллерных (NK) клеток (например, CYNK-001; Celularity), рибонуклеазы (например, ранпирназы (ONCONASE®)), синтетического ингибитора сериновой протеазы (например, нафамостата мезилата, блокатора каналов виропорина, например коронавирусного блокатора каналов виропорина E (например, амантадин), ингибитора гликопротеина (S1) шиповидных отростков коронавируса (например, тафоксипарин), и их комбинации.

Антитела

[0451] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело, например моноклональное антитело, используемое для нейтрализации коронавирусной инфекции, например инфекции бетакоронавирусом, например инфекции сарбековирусом, например инфекции вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом (SARS), например инфекции вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) (например, приводящей к симптомам и/или заболеваниям COVID-19). В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с целевым антигеном на коронавирусе, например

шиповидным белком S1, шиповидным белком S2. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с эпитопом или областью шиповидного белка S1 SARS-CoV2. Иллюстративные антитела, которые связываются с эпитопом или областью белка SARS-CoV2, например шиповидного белка S1, и которые можно комбинировать или совместно вводить с IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитыми белками Fc-IL-2v и их гомодимерами и гетеродимерами, полинуклеотидами, кодирующими такие полипептиды, векторами, липоплексом (например, LNP) и композициями, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, включают, без ограничений, VIR-7831; VIR-7832 (GSK/Vir Biotechnology); 47D11 (Universiteit Utrecht; Abbvie; Harbour BioMed); JS-016 (Lilly; Beijing Institute for Microbiology; Shanghai Junshi Biosciences); REGN-COV2 (комбинация REGN10933 и REGN10987, также известна как REGN-COV2 или REGEN-COV™ (касиривимаб и имдевимаб)) (Regeneron; Hansen, *et al.*, *Science* (2020) 369(6506):1010-1014); бамлавинимаба (LY-CoV555; Eli Lilly/Abcellera); JS016 (этесевимаб; LY-CoV016) (Junshi Biosciences; Chinese Academy of Sciences; Eli Lilly; Amgen); бамлавинимаба (LY-CoV555) и этесевимаба (LY-CoV016); BD-368-2 (Peking University); S-309 (Humabs); STI-4920 и STI-1499 (Sorrento Therapeutics); 40591-MM43 и 40592-MM57 (Sino Biological); TY027 (Tychan); BAT2019, BAT2020 (Bio-Thera Solutions); C19-AR (Kleo Pharmaceuticals); CT-P59 (Celltrion); STI-1499 (Sorrento Therapeutics); ACE-MAB; CMAB-020; STI-4920 (Mabpharm; Sorrento Therapeutics); CR3022 (также известный как ab273073; abcam); IgY-110 (IGY Immune Technologies & Life Sciences); B38 и H4 (описанные в Wu, *et al.*, *Science*, 2020 May 13;eabc2241. doi: 10.1126/science.abc2241 (PMID: 32404477); препараты поликлонального антитела, такие как конвалесцентная плазма (например, Thermogenesis; Kamada; Kedrion Biopharma; CSL; Takeda; Biotest; BPL; LFB; Octapharma; Grifols; Emergent BioSolutions; BARDA; Takeda Pharmaceutical); и их комбинации.

12. Способы профилактики и лечения — рак

[0452] В различных вариантах осуществления описанные в настоящем документе IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, можно применять для лечения, уменьшения, облегчения и/или замедления прогрессирования рака, например, в случаях, где было показано, что введение IL-2 индуцирует устойчивый ответ и противоопухолевую активность. IL-2 вводят отдельно или в комбинации с дополнительными

противораковыми агентами пациентам-людям для лечения нескольких различных типов рака, включая, без ограничений, меланому (Atkins, *et al.*, *Cancer J Sci Am* 6 Suppl. (2000) 1:S11-4; Davar, *et al.*, *J Immunother Cancer*. (2017) 5:74; Buchbinder, *et al.*, *J Immunother Cancer* (2019) 7:49; и Ahmadzadeh, *et al.*, *Blood*. (2006) 107:2409-2414); рак почек (Buchbinder, *et al.*, выше; и Ahmadzadeh, *et al.*, выше); лейкоз (например, NCT00058799); острый миелоидный лейкоз (AML) (Lim, *et al., Cancer Immunol Immunother* (1992) 34:337-342; Foa, *et al., Br J Haematol* (1991) 77:491-496; Macdonald, *et al., Leukemia Res.* (1990) 14:967-973; Miller, *et al., Blood*. (2005) 105:3051-3057; и Bachanova, *et al., Blood*. (2014) 123:3855-3863); хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) (NCT00458679); лимфому (Burns, *et al., Bone Marrow Transplant*. (2003) 32:177-186); В-клеточную неходжкинскую лимфому (например, NCT02151903); множественную миелому (MM) (Burjanadze, *et al., Br J Haematol*. (2007) 139:206-216); рак головы и шеи (например, NCT03978689; NCT04166006); рак яичников (например, NCT01883297); мезотелиому (например, NCT02414945); рак эндометрия (например, NCT04438564); рак предстательной железы (например, NCT00283829); саркому (например, NCT04052334); нейробластому (например, NCT00003750; NCT01662804); рак печени (например, NCT00004248); рак легких (например, NCT00016237); рак молочной железы (например, NCT00027807); и рак пищевода, желудка, поджелудочной железы (например, NCT00003125). Применение IL-2 для лечения, уменьшения, облегчения и/или замедления прогрессирования рака, отдельно или в комбинации с дополнительными противораковыми агентами, рассмотрено, например, в Qiao, *et al., Cell Mol Immunol* (2020) Jun 10 (PMID: 32523115); и Bendickova, *et al.*, *J Leukoc Biol*. (2020) Jun 1 (PMID: 32480431).

[0453] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления предложены способы предотвращения, уменьшения и/или ингибирования рецидива, роста, пролиферации, миграции и/или метастазирования раковой клетки или популяции раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом. Кроме того, предложены способы усиления, улучшения и/или увеличения ответа на противораковую терапию у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах осуществления способы предусматривают введение субъекту эффективного количества IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе.

[0454] В другом аспекте IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, для применения в предотвращении, подавлении и/или ингибировании рецидива, роста, пролиферации, миграции и/или метастазирования раковой клетки или популяции раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом. Дополнительно предложены IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, для применения в усилении, улучшении и/или увеличении ответа на противораковую терапию у субъекта, нуждающегося в этом.

[0455] В контексте данного документе термины «ингибирование злокачественного новообразования» и «ингибирование пролиферации раковых клеток» относятся к подавлению роста, деления, созревания или жизнеспособности раковых клеток и/или вызывают гибель раковых клеток, индивидуально или в совокупности с другими раковыми клетками за счет цитотоксичности, истощения питательных веществ или индукции апоптоза.

[0456] В некоторых вариантах осуществления субъект может быть человеком, у которого проявляется один или более симптомов, связанных со злокачественным новообразованием или гиперпролиферативным заболеванием (например, опухолью). В некоторых вариантах осуществления субъект может быть человеком, у которого проявляется один или более симптомов, связанных со злокачественным новообразованием. Любой из способов лечения злокачественного новообразования, представленных в настоящем документе, можно использовать для лечения злокачественного новообразования на различных стадиях. Например, стадия злокачественного новообразования включает, но не ограничивается этим, раннюю, запущенную, местно-распространенную, ремиссию, рефрактерную, рецидивирующую после ремиссии и прогрессирующую. В некоторых вариантах осуществления у субъекта ранняя стадия злокачественного новообразования. В других вариантах осуществления у субъекта запущенная стадия злокачественного новообразования. В различных вариантах осуществления субъект имеет злокачественное новообразование стадии I, стадии II, стадии III или стадии IV. Одно или более введений IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом

полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами могут способствовать уменьшению или обращению вспять опухоли, уменьшению или подавлению роста опухоли или пролиферации раковых клеток и/или индукции, увеличению или стимулированию уничтожения опухолевых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект находится в стадии ремиссии злокачественного новообразования. Одно или более введений IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами могут предотвращать или задерживать метастазирование или рецидив рака.

[0457] В некоторых вариантах осуществления субъектом может быть человек, который находится в группе риска или генетически или иным образом предрасположен (например, к фактору риска) к развитию злокачественного новообразования или гиперпролиферативного заболевания, которое было или не было диагностировано. В некоторых вариантах осуществления субъект может быть человеком, который находится в группе риска или генетически или иным образом предрасположен (например, к фактору риска) к заболеванию, нарушению или их симптомам, вызванным вирусной инфекцией, которая была или не была диагностирована.

[0458] Кроме того, субъектом может быть человек, который проходит одну или более стандартных терапий, таких как химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия, хирургия или их комбинация. Соответственно, один или более ингибиторов киназ можно вводить до, во время или после применения химиотерапии, лучевой терапии, иммунотерапии, хирургического вмешательства или их комбинации.

[0459] В некоторых вариантах осуществления субъект может быть человеком, который (i) в значительной степени рефрактерен к по меньшей мере одной химиотерапии или (ii) у него был рецидив после химиотерапии, или и (i) и (ii). В некоторых вариантах осуществления субъект рефрактерен к по меньшей мере двум, по меньшей мере трем или по меньшей мере четырем химиотерапиям (включая стандартные или экспериментальные химиотерапии).

[0460] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе, может (i) уменьшать количество пораженных клеток; (ii) уменьшить размер опухоли; (iii) ингибировать, задержать, до некоторой степени замедлить и предпочтительно остановить инфильтрацию пораженных клеток в периферические органы; (iv) ингибировать (например, до некоторой степени замедлить и предпочтительно остановить) метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвратить или задержать возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) облегчить до некоторой степени один или более симптомов, связанных с злокачественным образованием или миелопролиферативным заболеванием. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе, может (i) снижать количество раковых клеток; (ii) уменьшить размер опухоли; (iii) ингибировать, задержать, до некоторой степени замедлить и предпочтительно остановить инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; (iv) ингибировать (например, до некоторой степени замедлить и предпочтительно остановить) метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвратить или задержать возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) облегчить до некоторой степени один или более симптомов, ассоциированных со злокачественным новообразованием. В различных вариантах осуществления количество является достаточным для облегчения, смягчения, уменьшения и/или задержки одного или более симптомов злокачественного новообразования.

[0461] «Повышенное» или «увеличенное» количество (например, в отношении противоопухолевого ответа, метастазирования раковых клеток) относится к увеличению, которое составляет 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 или 50 или более раз (например, 100, 500, 1000 раз) (включая все целые числа и десятичные точки между и выше 1, например 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 и т. д.)

относительно количества или уровня, которые описаны в настоящем документе. Оно также может включать увеличение на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 500% или на по меньшей мере 1000% от количества или уровня, которые описаны в настоящем документе.

[0462] «Уменьшенное», «сниженное» или «меньшее» количество (например, в отношении размера опухоли, пролиферации или роста раковых клеток) относится к уменьшению, которое составляет 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 или 50 или более раз (например, 100, 500, 1000 раз) (включая все целые числа и десятичные точки между и выше 1, например 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, и т. д.) относительно количества или уровня, которые описаны в настоящем документе. Оно также может включать снижение на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 500% или на по меньшей мере 1000% относительно количества или уровня, которые описаны в настоящем документе.

[0463] Примеры тканей, содержащих раковые клетки, пролиферация которых может быть снижена или ингибирована IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитыми белками Fc-IL-2v и их гомодимерами и гетеродимерами, полинуклеотидами, кодирующими такие полипептиды, векторами, липоплексом (например, LNP) и композициями, содержащими такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, и против которых используют описанные в настоящем документе способы, включают, без ограничений, молочные железы, предстательную железу, мозг, кровь, костный мозг, печень, поджелудочную железу, кожу, почку, толстую кишку, яичник, легкое, яичко, половой член, щитовидную железу, паращитовидную железу, гипофиз, тимус, сетчатку, сосудистую оболочку, конъюнктиву, селезенку, голову, шею, трахею, желчный пузырь, прямую кишку, слюнную железу, надпочечник, горло, пищевод, лимфатические узлы, потовые железы, сальные железы, мышцы, сердце и желудок.

[0464] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет солидную опухоль. В различных вариантах осуществления злокачественное новообразование или опухоль

являются злокачественными и/или метастатическими. В различных вариантах осуществления субъект имеет злокачественное новообразование, выбранное из группы, состоящей из следующего: эпителиальная опухоль (например, карцинома, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия), железистая опухоль (например, аденокарцинома, аденома, аденомиома), мезенхимальная опухоль или опухоль мягких тканей (например, саркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, липосаркома, фибросаркома, дерматофибросаркома, нейрофибросаркома, фиброзная гистиоцитома, ангиосаркома, ангиомиксома, лейомиома, хондрома, хондросаркома, альвеолярная саркома мягкой части, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, опухоль Шпиц, синовиальная саркома) и лимфома.

[0465] В различных вариантах осуществления субъект имеет солидную опухоль в ткани или органе, или солидную опухоль, возникающую из ткани или органа, которые выбраны из группы, состоящей из следующего:

- кость (например, адамантинома, аневризматические костные кисты, ангиосаркома, хондробластома, хондрома, хондромиксоидная фиброма, хондросаркома, хордома, дедифференцированная хондросаркома, энхондрома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, фиброзная дисплазия кости, гигантоклеточная опухоль кости, гемангиомы и связанные с ними поражения, остеобластома, остеохондрома, остеосаркома, остеоид-остеома, остеома, периостальная хондрома, десмоидная опухоль, саркома Юинга);
- губы и полость рта (например, одонтогенная амелобластома, лейкоплакия полости рта, плоскоклеточная карцинома полости рта, первичная меланома слизистой оболочки полости рта); слюнные железы (например, плеоморфная аденома слюнной железы, аденоидно-кистозная карцинома слюнной железы, мукоэпидермоидная карцинома слюнных желез, опухоли Уортина слюнных желез);
- пищевод (например, пищевод Барретта, дисплазия и аденокарцинома);
- желудочно-кишечный тракт, включая желудок (например, аденокарцинома желудка, первичная лимфома желудка, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), метастатические отложения, карциноиды желудка, саркомы желудка, нейроэндокринная карцинома, первичная плоскоклеточная карцинома желудка, аденоакантомы желудка), кишечник и гладкие мышцы (например, внутривенный лейомиоматоз), толстая кишка (например, колоректальная аденокарцинома), прямая кишка, задний проход;
- поджелудочная железа (например, серозные новообразования, включая микрокистозную или макрокистозную серозную цистаденому, солидную серозную

цистаденому, серозно-кистозное новообразование, ассоциированное с болезнью фон Гиппеля — Линдау (VHL), серозная цистаденокарцинома; муцинозные кистозные новообразования (MCN), внутрипротоковые папиллярные муцинозные новообразования (IPMN), внутрипротоковые онкоцитарные папиллярные новообразования (IOPN), внутрипротоковые тубулярные новообразования, кистозные ацинарные новообразования, в том числе ацинарно-клеточная цистаденома, ацинарно-клеточная цистаденокарцинома, аденокарцинома поджелудочной железы, инвазивные аденокарциномы протоков поджелудочной железы, в том числе канальцевая аденокарцинома, аденосквамозная карцинома, коллоидная карцинома, медуллярная карцинома, гепатоидная карцинома, перстневидно-клеточная карцинома, недифференцированная карцинома, недифференцированная карцинома с остеокластоподобными гигантскими клетками, ацинарно-клеточная карцинома, нейроэндокринные новообразования, нейроэндокринная микроаденома, нейроэндокринные опухоли (NET), нейроэндокринная карцинома (NEC), в том числе мелкоклеточные или крупноклеточные NEC, инсулинома, гастринома, глюкагонома, серотонин-продуцирующая NET, соматостатинома, ВИПома, солидно-псевдопапиллярные новообразования (SPN), панкреатобластома);

- желчный пузырь (например, рак желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков, внутрипеченочная холангиокарцинома);
- нейроэндокринные железы (например, карцинома коры надпочечников, карциноидные опухоли, феохромоцитома, аденомы гипофиза);
- щитовидная железа (например, анапластическая (недифференцированная) карцинома, медуллярная карцинома, онкоцитарные опухоли, папиллярная карцинома, аденокарцинома);
- печень (например, аденома, комбинированная гепатоцеллюлярная и холангиокарцинома, фиброламеллярная карцинома, гепатобластома, гепатоцеллюлярная карцинома, мезенхимальная, смешанная стромально-эпителиальная опухоль, недифференцированная карцинома; гепатоцеллюлярная карцинома, внутрипеченочная холангиокарцинома, цистаденокарцинома желчных протоков, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, ангиосаркома, эмбриональная саркома, рабдомиосаркома, солитарная фиброзная опухоль, тератома, опухоль желточного мешка, карциносаркома, рабдосаркома);
- почки (например, почечно-клеточная карцинома с реаранжировкой гена ALK, хромофобная почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная саркома, метанефрическая аденома, метанефрическая аденофиброма, муцинозная канальцевая и веретеноклеточная карцинома, нефрома,

нефробластома (опухоль Вильмса), папиллярная аденома, папиллярная почечно-клеточная карцинома, почечная онкоцитома, почечно-клеточная карцинома, почечно-клеточная карцинома с дефицитом сукцинатдегидрогеназы, карцинома собирающих протоков);

- молочные железы (например, инвазивная карцинома протоков, включая, без ограничений, ацино-клеточную карциному, аденоидно-кистозную карциному, апокринную карциному, криброзную карциному, богатую гликогеном / светлоклеточную воспалительную карциному, богатую липидами карциному, медуллярную карциному, метапластическую карциному, микропапиллярную карциному, муцинозную карциному, нейроэндокринную карциному, онкоцитарную карциному, папиллярную карциному, карциному сальных желез, секреторную карциному молочной железы, тубулярную карциному; лобулярная карцинома, включая, без ограничений, плеоморфную карциному, перстневидно-клеточную карциному,
- брюшная полость (например, мезотелиома; первичный перитонеальный рак);
- ткани женских половых органов, включая яичник (например, хориокарцинома, эпителиальные опухоли, герминогенные опухоли, опухоли стромы полового тяжа яичников), фаллопиевы трубы (например, серозная аденокарцинома, муцинозная аденокарцинома, эндометриоидная аденокарцинома, светлоклеточная аденокарцинома, переходно-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, недифференцированная карцинома, опухоли Мюллера, аденосаркома, лейомиосаркома, тератома, герминогенные опухоли, хориокарцинома, трофобластические опухоли), матка (например, рак шейки матки, полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия, интраэпителиальная карцинома (EIC), карцинома эндометрия (например, эндометриоидная карцинома, серозная карцинома, светлоклеточная карцинома, муцинозная карцинома, плоскоклеточная карцинома, карцинома переходной зоны, мелкоклеточная карцинома, недифференцированная карцинома, мезенхимальная неоплазия), лейомиома (например, эндометриальный стромальный узел, лейомиосаркома, стромальная саркома эндометрия (ESS), мезенхимальные опухоли), смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли (например, аденофиброма, карцинофиброма, аденосаркома, карциносаркома (злокачественная смешанная мезодермальная саркома — MMMT)), эндометриальные стромальные опухоли, злокачественные смешанные мюллеровы опухоли эндометрия, гестационные трофобластические опухоли (частичный пузырный занос, полный пузырный занос, инвазивный пузырный занос, опухоль плацентарной площадки)), вульва, влагалище;

• ткани мужских половых органов, включая предстательной железы, яички (например, опухоли половых клеток, сперматоцитарная семинома), половой член;

• мочевой пузырь (например, плоскоклеточная карцинома, уротелиальная карцинома, уротелиальная карцинома мочевого пузыря);

• головной мозг (например, глиомы (например, астроцитомы, включая неинфильтрирующие, низкой степени злокачественности, анапластические глиобластомы; олигодендроглиомы, эпендимомы), менингиомы, ганглиоглиомы, шванномы (неврилеммомы), краниофарингиомы, хордомы, неходжкинские лимфомы (НХЛ), вялотекущие неходжкинские лимфомы (вНХЛ), рефрактерные вНХЛ, опухоли гипофиза;

• глаз (например, ретинома, ретинобластома, меланома глаза, меланома задней увеальной оболочки, гамартома радужки);

• голова и шея (например, карцинома носоглотки, опухоль эндолимфатического мешка (ELST), эпидермоидная карцинома, рак гортани, включая плоскоклеточную карциному (SCC) (например, карцинома голосовой щели, надгортанная карцинома, карцинома подскладочного отдела гортани, трансгортанная карцинома), карциному *in situ*, бородавчатую, веретеноклеточную и базалоидную SCC, недифференцированную карциному, аденокарциному гортани, аденоидно-кистозную карциному, нейроэндокринную карциному, саркому гортани), параганглиомы головы и шеи (например, каротидная, югулотимпанальная, вагусная);

• тимус (например, тимома);

• сердце (например, миксома сердца);

• легкое (например, мелкоклеточная карцинома (SCLC), немелкоклеточная карцинома легкого (NSCLC), включая плоскоклеточную карциному (SCC), аденокарциному и крупноклеточную карциному, карциноиды (типичные или атипичные), карциносаркомы, легочные бластомы, гигантоклеточные карциномы, веретеноклеточные карциномы, плевролегочные бластомы);

• лимфатический узел (например, лимфомы, включая лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому (НХЛ), вялотекущую неходжкинскую лимфому (вНХЛ), рефрактерную вНХЛ, лимфопролиферативные заболевания, ассоциированные с вирусом Эпштейна — Барр (EBV), в том числе В-клеточные лимфомы и Т-клеточные лимфомы (например, лимфома Беркитта; В-крупноклеточная лимфома, диффузная крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийно-клеточная лимфома, вялотекущая В-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома низкой степени злокачественности, фибрин-ассоциированная диффузная крупноклеточная лимфома; первичная выпотная лимфома; плазмобластная

лимфома; экстранодальная NK/T-клеточная лимфома назального типа; периферическая Т-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома; фолликулярная Т-клеточная лимфома; системная Т-клеточная лимфома), лимфангиолейомиоматоз);

- центральная нервная система (ЦНС) (например, глиомы, включая астроцитарные опухоли (например, пилоцитарная астроцитома, пиломиксоидная астроцитома, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, плеоморфная ксантоастроцитома, диффузная астроцитома, фибриллярная астроцитома, гемистоцитарная астроцитома, протоплазматическая астроцитома, анапластическая астроцитома, глиобластома (например, гигантоклеточная глиобластома, глиосаркома, мультиформная глиобластома) и церебральный глиоматоз), олигодендроглиальные опухоли (например, олигодендроглиома, анапластическая олигодендроглиома), олигоастроцитарные опухоли (например, олигоастроцитома, анапластическая олигоастроцитома), эпендимальные опухоли (например, субэпендимома, миксопапиллярная эпендимома, эпендимомы (например, клеточная, папиллярная, светлоклеточная, таницитарная), анапластическая эпендимома), глиому зрительного нерва и неглиомы (например, опухоли сосудистого сплетения, нейрональные и смешанные нейронно-глиальные опухоли, опухоли эпифиза, эмбриональные опухоли, медуллобластома, опухоли мозговых оболочек, первичные лимфомы ЦНС, герминогенные опухоли, аденомы гипофиза, опухоли черепных и параспинальных нервов, опухоли селлярной области); нейрофиброма, менингиома, опухоли оболочек периферических нервов, периферические нейробластические опухоли (включая, без ограничений, нейробластому, ганглионевробластому, ганглионеврому), эпендимому с трисомией 19);
- нейроэндокринные ткани (например, параганглионарная система, включая параганглиомы мозгового вещества надпочечников (феохромоцитомы) и вненадпочечниковых параганглиев ((вненадпочечниковые) параганглиомы);
- кожа (например, светлоклеточная гидраденома, кожные доброкачественные фиброзные гистиоцитомы, цилиндрома, гидраденома, меланома (включая меланому кожи, мукозальную меланому), базальноклеточная карцинома, пиломатрикома, опухоли Шпиц); и
- мягкие ткани (например, агрессивная ангиомиксома, альвеолярная рабдомиосаркома, альвеолярная саркома мягкой части, ангиофиброма, ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома, синовиальная саркома, двухфазная синовиальная саркома, светлоклеточная саркома, протуберанская дерматофибросаркома, фиброматоз десмоидного типа, мелкокруглоклеточная опухоль, десмопластическая

мелкокруглоклеточная опухоль, эластофиброма, эмбриональная рабдомиосаркома, опухоли Юинга / примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET), экстраскелетная миксоидная хондросаркома, экстраскелетная остеосаркома, параспинальная саркома, воспалительная миофибробластическая опухоль, липобластома, липома, хондроидная липома, липосаркома / злокачественные липоматозные опухоли, липосаркома, миксоидная липосаркома, фибромиксоидная саркома, лимфангиолейомиома, злокачественная миоэпителиома, злокачественная меланома мягких тканей, миоэпителиальная карцинома, миоэпителиома, миксовоспалительная фибробластическая саркома, недифференцированная саркома, перицитома, рабдомиосаркома, саркома мягких тканей нерабдомиосаркома (NRSTS), лейомиосаркома мягких тканей, недифференцированная саркома, высокодифференцированная липосаркома.

[0466] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет гемобластоз, например лейкоз (например, острый миелогенный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), B-клеточный ALL, миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное заболевание (MPD), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), недифференцированный лейкоз), лимфому (например, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), мантийноклеточная лимфома (MCL), фолликулярная лимфома (FL), Т-клеточная лимфома, B-клеточная лимфома, диффузная крупноклеточная B-клеточная лимфома (DLBCL), лимфома маргинальной зоны (MZL), макроглобулинемия Вальденстрема (WM)) и/или миелому (например, множественная миелома (MM)).

b. Виды комбинированной противораковой терапии

[0467] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами против рака.

Иллюстративные противораковые мишени

[0468] В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают, без ограничений, ингибитор, агонист, антагонист, лиганд, модулятор, стимулятор, блокатор, активатор или супрессор мишени (например, полипептид или полинуклеотид), включая, без ограничений, следующие: ацетил-КоА карбоксилаза-альфа (ACACA, также известна как ACC1; № гена в NCBI: 31); ацетил-КоА

карбоксилаза бета (ACACB, также известная как ACC2; № гена в NCBI: 32); нерецепторная тирозинкиназа 2 (TNK2, также известная как ACK1; № гена в NCBI: 10188), РНК-специфическая аденозиндеаминаза (ADAR, также известная как ADAR1; № гена в NCBI: 103); РНК-специфическая аденозиндеаминаза B1 (ADARB1, ADAR2; № гена в NCBI: 104); аденилатциклаза (например, ADCY1, ACDY2, ACDY3, ACDY4, ACDY5, 6, ACDY7, ACDY8, ACDY9, ACDY10; идентификационные номера гена в базе данных NCBI: 107–115 и 55811 соответственно), CD38 (также известный как АДФ рибозилциклаза-1 (ADPRC1); № гена в NCBI: 952); меланокортиновый рецептор 2 (MC2R; также известный как рецептор адренокортикотропного гормона (ACTHR); № гена в NCBI: 4158); щелочная фосфатаза (например, кишечная (ALPI), плацентарная (ALPP), плацентарноподобная (ALPG), печеночная/костная/почечная ((ALPL) тканенеспецифичная)); и альфа-адреноцептор (например, адреноцептор альфа 1A (ADRA1A; № гена в NCBI: 148; адреноцептор альфа 1B (ADRA1B; № гена в NCBI: 147; адренорецептор альфа 1D (ADRA1D; № гена в NCBI: 146; адреноцептор альфа 2A (ADRA2A; № гена в NCBI: 150; адренорецептор альфа 2B; ADRA2B; № гена в NCBI: 151; адренорецептор альфа 2C (ADRA2C; № гена в NCBI: 152)); бета-адреноцептор (например, адреноцептор бета 1 (ADRB1; № гена в NCBI: 153); адренорецептор бета 2 (ADRB2; № гена в NCBI: 154); адренорецептор бета 3 (ADRB3; № гена в NCBI: 155)); оксоглутаратдегидрогеназа (OGDH; также известная как альфа-кетоглутаратдегидрогеназа (AKGDH); № гена в NCBI: 4967); аланиламинопептидаза, мембранная (ANPEP, также известная как APN, CD13; № гена в NCBI: 290); аминопептидаза 1 эндоплазматического ретикулума (ERAP1; № гена в NCBI: 51752); аминопептидаза 2 эндоплазматического ретикулума (ERAP2; № гена в NCBI: 64167); X-пролиламинопептидаза (например, XPNPEP1, XPNPEP2, XPNPEP3; № генов в NCBI: 7511, 7512 и 63929 соответственно); активируемая АМФ протеинкиназа (например, PRKAA1, PRKAA2, PRKAB1, PRKAG2; идентификационные номера гена в базе данных NCBI: 5562, 5563, 5564 и 51422 соответственно); рецепторная тирозинкиназа ALK (ALK, также известная как CD246; № гена в NCBI: 238), подобный рецептору активина A типа 1 белок (ACVRL1, также известный как ALK1; № гена в NCBI: 94); рецептор активина A типа 1 (ACVR1, также известный как ALK2; № гена в NCBI: 90); андрогеновый рецептор (AR; № гена в NCBI: 367); ангиопоэтин 1 (ANGPT1; № гена в NCBI: 284); ангиопоэтин 2 (ANGPT2; № гена в NCBI: 285); ангиотензиноген (AGT; № гена в NCBI: 183); AKT серин/треонинкиназа 1 (например, AKT1, AKT2, AKT3; № генов в NCBI: 207, 208 и 10000 соответственно); аполипопротеин A1 (APOA1; № гена в NCBI: 335); член 10 суперсемейства TNF (TNFSF10; также известный как APO2L; CD253; TRAIL; № гена в

NCBI: 8743); член 10a суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF10A; также известный как DR4; APO2; CD261; TRAILR1); член 10b суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10B, также известный как CD262, DR5, TRAILR2; № гена в NCBI: 8795); член 10c суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF10C, также известный как CD263, TRAILR3; № гена в NCBI: 8794); член 10d суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF10D, также известный как CD264, TRAILR4; № гена в NCBI: 8793); Fas, рецептор смерти на клеточной поверхности (FAS; также известный как CD95, APO-1; № гена в NCBI: 355); Fas лиганд (FASLG, также известный как CD178, CD95-L, CD95L, FASL, TNFSF6; № гена в NCBI: 356); митоген-активированной протеинкиназы киназы киназа 5 (MAP3K5, также известная как ASK1; № гена в NCBI: 4217); аргиназа 1 (ARG1; № гена в NCBI: 383); аргиназа 2 (ARG2; № гена в NCBI: 384); пептидиларгининдеиминаза (например, PADI1, PADI2, PADI3, PADI4, PADI6; идентификационные номера гена в базе данных NCBI: 29943, 11240, 51702, 23569 и 353238 соответственно); член 1 подсемейства A семейства 19 цитохрома P450 (CYP19A1; № гена в NCBI: 1588); гомолог 1 Asteroid (ASTE1; № гена в NCBI: 28990); ATR серин/треонинкиназа (ATR; № гена в NCBI: 545); aurora-киназа A (например, AURKA, AURKB, AURKC; идентификационные номера гена в базе данных NCBI: 6790, 9212, 6795 соответственно); рецепторная тирозинкиназа AXL (AXL; № гена в NCBI: 558); член 9 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF9, также известный как 4-1BB, CD137, CDw137; № гена в NCBI: 3604); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9, также известный как 4-1BB-L, CD137L, TNLG5A; № гена в NCBI: 8744); бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 5 (BIRC5; № гена в NCBI: 332); базигин (группа крови OK) (BSG; № гена в NCBI: 682); BCL2, регулятор апоптоза (BCL2; № гена в NCBI: 596); связывающий BCL2 компонент 3 (BBC3; № гена в NCBI: 27113); BCL2-подобный белок 11 (BCL2L11; № гена в NCBI: 10018); ABL-протоонкоген 1, нерецепторная тирозинкиназа (ABL1, также известная как BCR-ABL; № гена в NCBI: 25); BCR-активатор RhoGEF и GTPазы (BCR; № гена в NCBI: 613); катенин бета-1 (CTNNB1; № гена в NCBI: 1499); CD19 (№ гена в NCBI: 930); член A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами (MS4A1, также известный как CD20; № гена в NCBI: 931); CD22 (также известный как SIGLEC2; № гена в NCBI: 933); член 13b суперсемейства TNF (TNFSF13B, также известный как BAFF, CD257; № гена в NCBI: 10673); член 13 суперсемейства TNF (TNFSF13; также известный как APRIL, CD256; № гена в NCBI: 8741); член 13B суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF13B, также известный как TACI, CD267; № гена в NCBI: 23495); член 17 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF17; также известный как BCMA, CD269; № гена в NCBI: 608); член 13b суперсемейства TNF (TNFSF13B, также известный как BAFF, CD257; № гена в NCBI: 10673); член 13C

суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF13C, также известный как BAFFR; CD268; № гена в NCBI: 115650); костный морфогенетический белок 10 (BMP10; № гена в NCBI: 27302); фактор роста и дифференцировки 2 (GDF2, также известный как BMP9; № гена в NCBI: 2658); рецептор трансформирующего фактора роста (например, TGFBR1, также известный как ALK-5 (№ гена в NCBI: 7046); TGFBR2 (№ гена в NCBI: 7048); TGFBR3 (№ гена в NCBI: 7049)); трансформирующий фактор роста бета (например, TGFB1 (№ гена в NCBI: 7040); TGFB2 (№ гена в NCBI: 7042); TGFB3 (№ гена в NCBI: 7043); Т-бокс фактор транскрипции Т (TBXT; № гена в NCBI: 6862); рецептор брадикинина (например, BDKRB1 (№ гена в NCBI: 623); BDKRB2 (№ гена в NCBI: 624)); протоонкоген B-Raf, серин/треонинкиназа (BRAF; № гена в NCBI: 673); белок, содержащий бромодомен (например, BRD1 (№ гена в NCBI: 23774); BRD2 (№ гена в NCBI: 6046); BRD3 (№ гена в NCBI: 8019); BRD4 (№ гена в NCBI: 23476); бромодомен, ассоциированный с яичками (BRDT, также известный как BRD6, № гена в NCBI: 676); BRD7 (№ гена в NCBI: 29117); BRD8 (№ гена в NCBI: 10902); BRD9 (№ гена в NCBI: 65980)); тирозинкиназа Брутона (BTK; № гена в NCBI: 695); кальмодулин (например, CALM1 (№ гена в NCBI: 801); CALM2 (№ гена в NCBI: 805); CALM3 (№ гена в NCBI: 808)); кальций/кальмодулин зависимая протеинкиназа (например, CAMK1 (№ гена в NCBI: 8536); CAMK1D (№ гена в NCBI: 57118); CAMK2A (№ гена в NCBI: 815); CAMK2B (№ гена в NCBI: 816); CAMK2D (№ гена в NCBI: 817); CAMK2G (№ гена в NCBI: 818)); каннабиноидный рецептор (например, CNR1 (№ гена в NCBI: 1268); CNR2 (№ гена в NCBI: 1269)); карбоангидраза (например, CA1 (№ гена в NCBI: 759); CA2 (№ гена в NCBI: 760); CA3 (№ гена в NCBI: 761); CA4; (№ гена в NCBI: 762); CA5A (№ гена в NCBI: 763); CA6 (также известный как GUSTIN; № гена в NCBI: 765); CA7 (№ гена в NCBI: 766); CA8 (№ гена в NCBI: 767); CA9 (также известный как CAIX; № гена в NCBI: 768); CA10 (№ гена в NCBI: 56934); CA12 (№ гена в NCBI: 771); CA14 (№ гена в NCBI: 23632)); казеинкиназа (например, CSNK1A1 (№ гена в NCBI: 1452); CSNK1D (№ гена в NCBI: 1453); CSNK1E (№ гена в NCBI: 1454); CSNK2A1 (№ гена в NCBI: 1457); CSNK2A2 (№ гена в NCBI: 1459); CSNK2B; № гена в NCBI: 1460)); каспаза (например, CASP1 (№ гена в NCBI: 834); CASP2 (№ гена в NCBI: 835); CASP3 (№ гена в NCBI: 836); CASP6 (№ гена в NCBI: 839); CASP7 (№ гена в NCBI: 840); CASP8 (№ гена в NCBI: 841); CASP9 (№ гена в NCBI: 842); CASP10 (№ гена в NCBI: 843); CASP12 (№ гена в NCBI: 100506742)); CASP8 и FDD-подобный регулятор апоптоза (CFLAR; № гена в NCBI: 8837); содержащий нуклеотидсвязывающий олигомеризационный домен белок 2 (NOD2; также известный как CARD15; № гена в NCBI: 64127); катепсин G (CTSG; № гена в NCBI: 1511); рецептор хемокина (с С-С мотивом) (например, CCR1 (№ гена в NCBI: 1230); CCR2 (№ гена в

NCBI: 729230); CCR3 (№ гена в NCBI: 1232); CCR4 (№ гена в NCBI: 1233); CCR5 (№ гена в NCBI: 1234); CCR6 (№ гена в NCBI: 1235); CCR7 (№ гена в NCBI: 1236); CCR8 (№ гена в NCBI: 1237); CCR9 (№ гена в NCBI: 10803)); рецептор хемокина (с мотивом C-X-C) (например, CXCR1 (№ гена в NCBI: 3577); CXCR2 (№ гена в NCBI: 3579); CXCR3 (№ гена в NCBI: 2833); CXCR4 (№ гена в NCBI: 7852); CXCR5 (№ гена в NCBI: 643); CXCR6 (№ гена в NCBI: 10663)); циклинзависимая киназа 7 (CDK7; также известная как CAK; № гена в NCBI: 1022); киназа контрольной точки (например, CHEK1 (№ гена в NCBI: 1111); CHEK2 (№ гена в NCBI: 11200); C-C-хемокиновый лиганд 21 (CCL21; № гена в NCBI: 6366); холецистокиновый рецептор (например, CCKAR (№ гена в NCBI: 886); CCKBR (№ гена в NCBI: 887)); хорионический гонадотропин; протоонкоген KIT, рецепторная тирозинкиназа (KIT; также известный как c-kit, CD117; № гена в NCBI: 3815); KIT лиганд (KITLG, также известный как MGF, фактор стволовых клеток (SCF), SF, SHEP7, фактор Стила (SLF); № гена в NCBI: 4254); цитокин-индуцируемый SH2-содержащий белок (CISH, также известный как подавитель цитокиновой сигнализации (SOCS); № гена в NCBI: 1154); клаудин (например, CLDN1 (№ гена в NCBI: 9076); CLDN2 (№ гена в NCBI: 9075); CLDN3 (№ гена в NCBI: 1365); CLDN4 (№ гена в NCBI: 1364); CLDN5 (№ гена в NCBI: 7122); CLDN6 (№ гена в NCBI: 9074); CLDN7 (№ гена в NCBI: 1366); CLDN8 (№ гена в NCBI: 9073); CLDN10 (№ гена в NCBI: 9071); CLDN11 (№ гена в NCBI: 5010); CLDN14 (№ гена в NCBI: 23562); CLDN16 (№ гена в NCBI: 10686); CLDN18 (№ гена в NCBI: 51208); CLDN23 (№ гена в NCBI: 137075)); CD4 (№ гена в NCBI: 920); CD27 (также известный как TNFRSF7; № гена в NCBI: 939); бета-субъединица 1 интегрина (ITB1, также известная как CD29; № гена в NCBI: 3688); член 8 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF8, также известный как CD30; № гена в NCBI: 943); нацеленные на CD33 (также известный как SIGLEC3; № гена в NCBI: 945); CD37 (№ гена в NCBI: 951); CD40 (также известный как TNFRSF5; № гена в NCBI: 958); лиганд CD40 (CD40LG; также известный как TNFSF5, CD40L, CD154; № гена в NCBI: 959); молекула CD44 (группа крови Indian) (CD44; № гена в NCBI: 960); протеинтирозинфосфатаза C рецепторного типа (PTPRC; также известный как B220, CD45; № гена в NCBI: 5788); CD47 (также известный как IAP, MER6, OA3; № гена в NCBI: 961); альфа-субъединица 2 интегрина (ITGA2, также известная как CD49B; № гена в NCBI: 3673); альфа-субъединица V интегрина (ITGAV, также известная как CD51; № гена в NCBI: 3685); CD52 (№ гена в NCBI: 1043); молекула CD55 (группа крови Cromer) (CD55; № гена в NCBI: 1604); CD58 (№ гена в NCBI: 965); CEA-молекула 5 клеточной адгезии клеток (CEACAM5, также известная как CD66; № гена в NCBI: 1048); CEA-молекула 6 клеточной адгезии клеток (CEACAM6, также известная как CD66c; № гена в NCBI: 4680),

CD70 (также известный как TNFSF7, CD27L; № гена в NCBI: 970); CD74 (также известный как HLADG, II, Ia-GAMMA; № гена в NCBI: 972); CD79A (№ гена в NCBI: 973); CD79B (№ гена в NCBI: 974); CD80 (также известный как B7, B7-1, CD28LG; № гена в NCBI: 941); CD28 (№ гена в NCBI: 940); молекула CD99 (группа крови Xg) (CD99, также известный как MIC2; № гена в NCBI: 4267); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, также известный как CD134, OX40; № гена в NCBI: 7293); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост (например, KIR2DL1, также известный как CD158A (№ гена в NCBI: 3802); KIR2DL2, также известный как CD158B1 (№ гена в NCBI: 3803); KIR2DL3, также известный как CD158B2 (№ гена в NCBI: 3804); KIR2DL4, также известный как CD158D (№ гена в NCBI: 3805); KIR2DL5A, также известный как CD158F (№ гена в NCBI: 57292); KIR2DL5B (№ гена в NCBI: 553128)); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два Ig-домена и короткий цитоплазматический хвост (например, KIR2DS1, также известный как CD158H (№ гена в NCBI: 3806); KIR2DS2, также известный как CD158J (№ гена в NCBI: 100132285); KIR2DS3 (№ гена в NCBI: 3808); KIR2DS4, также известный как CD158I (№ гена в NCBI: 3809); KIR2DS5, также известный как CD158G (№ гена в NCBI: 3810); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост (например, KIR3DL1, также известный как CD158E1 (№ гена в NCBI: 3811); KIR3DL2, также известный как CD158K (№ гена в NCBI: 3812); KIR3DL3, также известный как CD158Z (№ гена в NCBI: 115653)); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три Ig-домена и короткий цитоплазматический хвост (например, KIR3DS1, также известный как CD158E2 (№ гена в NCBI: 3813)); CD276 (также известный как B7-H3; № гена в NCBI: 80381); кластрин (CLU, также известный как APO-J; № гена в NCBI: 1191); протоонкоген MET, рецепторная тирозинкиназа (MET, также известный как HGFR, c-Met; № гена в NCBI: 4233); комплемент C3 (C3; № гена в NCBI: 718); фактор 2 сети клеточной коммуникации (CCN2, также известный как фактор роста соединительной ткани (CTGF); № гена в NCBI: 1490); субъединица 5 сигналосомы COP9 (COPS5; № гена в NCBI: 10987); колониестимулирующий фактор 1 (CSF1, также известный как MCSF; № гена в NCBI: 1435); рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R, также известный как C-FMS, CD115; № гена в NCBI: 1436); колониестимулирующий фактор 2 (CSF2, также известный как GMCSF; № гена в NCBI: 1437); альфа-субъединица рецептора колониестимулирующего фактора 2 (CSF2RA, также известный как CD116, GMCSFR; № гена в NCBI: 1438); бета-субъединица рецептора колониестимулирующего фактора 2 (CSF2RB, также известный как CD131, IL3RB, IL5RB; № гена в NCBI: 1439);

ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, также известный как CD152; № гена в NCBI: 1493); белок 9A содержащий лектиновые домены С-типа (CLEC9A, также известный как CD370; № гена в NCBI: 283420); циклин D1 (CCND1, также известный как BCL1; № гена в NCBI: 595); циклин G1 (CCNG1; № гена в NCBI: 900); циклинзависимая киназа (например, CDK1 (№ гена в NCBI: 983); CDK2 (№ гена в NCBI: 1017); CDK3 (№ гена в NCBI: 1018); CDK4 (№ гена в NCBI: 1019); CDK5 (№ гена в NCBI: 1020); CDK6 (№ гена в NCBI: 1021); CDK7 (№ гена в NCBI: 1022); CDK8 (№ гена в NCBI: 1024); CDK9 (№ гена в NCBI: 1025); CDK10 (№ гена в NCBI: 8558); CDK11A (№ гена в NCBI: 728642); CDK11B (№ гена в NCBI: 984); CDK12 (№ гена в NCBI: 51755); CDK13 (№ гена в NCBI: 8621); CDK14 (№ гена в NCBI: 5218); CDK15 (№ гена в NCBI: 65061); CDK16 (№ гена в NCBI: 5127); CDK17 (№ гена в NCBI: 5128); CDK18 (№ гена в NCBI: 5129); CDK19 (№ гена в NCBI: 23097); CDK20 (№ гена в NCBI: 23552)); субъединица I цитохром с оксидазы (COX1; № гена в NCBI: 4512); субъединица II цитохром с оксидазы (COX2; № гена в NCBI: 4513); порцупин-О-ацилтрансфераза (PORCN, также известный как PORC, PPN; № гена в NCBI: 64840); фермент цитохром Р450 (например, CYP11B2 (№ гена в NCBI: 1585); CYB2B6 (№ гена в NCBI: 1555); CYP17A1 (№ гена в NCBI: 1586); CYP2D6 (№ гена в NCBI: 1565); CYP3A4 (№ гена в NCBI: 1576); цитохром р450-оксидоредуктаза (POR, P450R; № гена в NCBI: 5447); подавитель белка цитокиновой сигнализации (например, SOCS1 (№ гена в NCBI: 8651); SOCS2 (№ гена в NCBI: 8835); SOCS3 (№ гена в NCBI: 9021); SOCS4 (№ гена в NCBI: 122809); SOCS5 (№ гена в NCBI: 9655); SOCS6 (№ гена в NCBI: 9306); SOCS7 (№ гена в NCBI: 30837)); изоцитратдегидрогеназа (NADP(+)) (например, IDH1 (№ гена в NCBI: 3417); IDH2 (№ гена в NCBI: 3418)); альфа-субъединица индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1A; № гена в NCBI: 3091); цитидиндеаминаза (CDA; № гена в NCBI: 978); каталитическая субъединица 3G фермента, редактирующего мРНК алолипопротеина В, (APOBEC3G, также известная как A3G; № гена в NCBI: 60489); ДНК-метилтрансфераза 1 (DNMT1, также известный как MCMT; № гена в NCBI: 1786); ДНК-топоизомераза I (NCBI Gene 7150); ДНК-топоизомераза II альфа (TOP2A; № гена в NCBI: 7153); ДНК-топоизомераза II бета (TOP2B; № гена в NCBI: 7155); ДНК-топоизомераза III альфа (TOP3A; № гена в NCBI: 7156); ДНК-топоизомераза III бета (TOP3B; № гена в NCBI: 8940); каталитическая субъединица ДНК-полимеразы (например, POLA1 (№ гена в NCBI: 5422); POLB (№ гена в NCBI: 5423); POLD1 (№ гена в NCBI: 5424); POLE (№ гена в NCBI: 5426); POLG (№ гена в NCBI; 5428); POLL (№ гена в NCBI: 27343)); рецепторная тирозинкиназа 1 с дискоидиновым доменом (DDR1; № гена в NCBI: 780); рецепторная тирозинкиназа 2 с дискоидиновым доменом (DDR2; № гена в NCBI: 4921); дельта-

подобный канонический Notch-лиганд (например, DLL1 (№ гена в NCBI: 28514); DLL3 (№ гена в NCBI: 10683); DLL4 (№ гена в NCBI: 54567)); дезоксирибонуклеаза 1 (DNASE1; № гена в NCBI: 1773); ингибитор сигнального пути dickkopf WNT (например, DKK1 (№ гена в NCBI: 22943); DKK2 (№ гена в NCBI: 27123); DKK3 (№ гена в NCBI: 27122); DKK4 (№ гена в NCBI: 27121)); дигидрофолатредуктаза (DHFR; № гена в NCBI: 1719); дигидропиримидиндегидрогеназа (DPYD; № гена в NCBI: 1806); дипептидилпептидаза 4 (DPP4, также известная как DPPIV, CD26; № гена в NCBI: 1803); поли(АДФ-рибоза) полимераза 1 (PARP1; № гена в NCBI: 142); опухолевой белок p53 (TP53; № гена в NCBI: 7157); ассоциированный с репарацией ДНК BRCA1 (BRCA1; № гена в NCBI: 672); ДНК-праймаза (например, PRIM1 (№ гена в NCBI: 5557); PRIM2 (№ гена в NCBI: 5558); дезоксиуридинтрифосфатаза (DUT, также известная как dUTPаза; № гена в NCBI: 1854); допахром таутомераза (DCT; № гена в NCBI: 1638); белок, подобный микротрубочкам эхинодермы (например, EML1 (№ гена в NCBI: 2009); EML2 (№ гена в NCBI: 24139); EML3 (№ гена в NCBI: 256364); EML4 (№ в NCBI: 27436); EML5 (№ гена в NCBI: 161436); EML6 (№ гена в NCBI: 400954); эпидермальный фактор роста (EGF; № гена в NCBI: 1950); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, также известный как ERBB1, HER1; № гена в NCBI: 1956); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; также известный как HER2; HER-2/neu; № гена в NCBI: 2064); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 3 (ERBB3, также известный как HER3; № гена в NCBI: 2065); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 4 (ERBB4, также известный как HER4; № гена в NCBI: 2066); эластаза, экспрессированная нейтрофилами (ELANE; № гена в NCBI: 1991); эукариотический трансляционный фактор элонгации 1 (например, EEF1A1 (№ гена в NCBI: 1915); EEF1A2 (№ гена в NCBI: 1917); EEF1B2 (№ гена в NCBI: 1933)); эукариотический трансляционный фактор элонгации 2 (EEF2; № гена в NCBI: 1938); эндоглин (ENG; № гена в NCBI: 2022); член 1 семейства белков теплового шока 90 бета (HSP90B1, также известный как GRP94; № гена в NCBI: 7184); CD248 (также известный как эндосиалин, CD164L1, TEM1; № гена в NCBI: 57124); цепь альфа-1 коллагена XVIII типа (COL18A1; № гена в NCBI: 80781; и эндостатин, продуцируемый протеолитической обработкой); эндотелин (например, EDN1, также известный как ET1, № гена в NCBI: 1906; EDN2, также известный как ET2, № гена в NCBI: 1907; EDN3, также известный как ET3, № гена в NCBI: 1908); энхансер субъединицы zeste гомолога 2 policomb-репрессивного комплекса 2 (EZH2; № гена в NCBI: 2146); рецептор эфрина (например, EPHA1 (№ гена в NCBI: 2041); EPHA2 (№ гена в NCBI: 1969); EPHA3 (также известный как HEK, HEK4; № гена в NCBI: 2042); EPHA4 (№ гена в NCBI: 2043); EPHA5 (№ гена в NCBI: 2044); EPHA6 (№ гена в NCBI: 285220); EPHA7 (№ гена в NCBI: 2045); EPHA8 (№

гена в NCBI: 2046); EPHA10 (№ гена в NCBI: 284656); EPHB1 (№ гена в NCBI: 2047); EPHB2 (№ гена в NCBI: 2048); EPHB3 (№ гена в NCBI: 2049); EPHB4 (№ гена в NCBI: 2050)); эфрин (например, EFNA1 (№ гена в NCBI: 1942); EFNA2 (№ гена в NCBI: 1943); EFNA3 (№ гена в NCBI: 1944); EFNA4 (№ гена в NCBI: 1945); EFNA5 (№ гена в NCBI: 1946); EPHA6 (№ гена в NCBI: 285220); EFNB1 (№ гена в NCBI: 1947); EFNB2 (№ гена в NCBI: 1948); EFNB3 (№ гена в NCBI: 1949)); эпителиальный митоген (EPGN, также известный как EPG; № гена в NCBI: 255324); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM; также известная как TROP1, TACSTD1; № гена в NCBI: 4072); гидроксистероид-17-бета-дегидрогеназа (например, HSD17B1 (№ гена в NCBI: 3292); HSD17B2 (№ гена в NCBI: 3294); HSD17B3 (№ гена в NCBI: 3293); HSD17B4 (№ гена в NCBI: 3295); HSD17B5 (№ гена в NCBI: 8644); HSD17B6 (№ гена в NCBI: 8630); HSD17B7 (№ гена в NCBI: 51478); HSD17B8 (№ гена в NCBI: 7923); HSD17B9 (№ гена в NCBI: 5959); HSD17B10 (№ гена в NCBI: 3028); HSD17B11 (№ гена в NCBI: 51170); HSD17B12 (№ гена в NCBI: 51144); HSD17B13 (№ гена в NCBI: 345275); HSD17B14 (№ гена в NCBI: 51171)); рецептор эстрогена (например, ESR1 (также известный как ESRA; № гена в NCBI: 2099); ESR2 (также известный как ESRB; № гена в NCBI: 2100)); рецептор, связанный с эстрогеном (например, ESRRA (№ гена в NCBI: 2101); ESRRB (№ гена в NCBI: 2103); ESRRG (№ гена в NCBI: 2104)); эукариотический фактор инициации трансляции 5 (например, EIF5 (№ гена в NCBI: 1983); EIF5A (№ гена в NCBI: 1984); EIF5A2 (№ гена в NCBI: 56648); EIF5AL1 (№ гена в NCBI: 143244); экспортин (например, XPO1 (№ гена в NCBI: 7514); XPO4 (№ гена в NCBI: 64328); XPO5 (№ гена в NCBI: 57510); XPO6 (№ гена в NCBI: 23214); XPO7 (№ гена в NCBI: 23039)); митоген-активируемая протеинкиназа (например, MAPK1, также известная как ERK2, p38 (№ гена в NCBI: 5594); MAPK3, также известный как ERK1 (№ гена в NCBI: 5595); MAPK4, также известный как ERK4 (№ гена в NCBI: 5596); MAPK6, также известный как ERK3 (№ гена в NCBI: 5597); MAPK7, также известный как ERK5 (NCBI ID: 5598); MAPK8, также известный как JNK1 (№ гена в NCBI: 5599); MAPK9, также известный как JNK2 (№ гена в NCBI: 5601); MAPK10, также известный как JNK3 (№ гена в NCBI: 5602); MAPK11 (№ гена в NCBI: 5600); MAPK12, также известный как ERK6 (№ гена в NCBI: 6300); MAPK13 (№ гена в NCBI: 5603); MAPK14, также известный как p38 (№ гена в NCBI: 1432); MAPK15, также известный как ERK7, ERK8 (№ гена в NCBI: 225689)); MAPK-активируемая протеинкиназа 2 (MAPKAPK2, также известный как MK2; № гена в NCBI: 9261); митоген-активируемая протеинкиназа киназа (например, MAP2K1, также известная как MEK1 (№ гена в NCBI: 5604); MAP2K2, также известный как MEK2 (№ гена в NCBI: 5605); MAP2K3, также известный как MEK3 (№ гена в NCBI: 5606); MAP2K4, также

известный как MEK4 (№ гена в NCBI: 6416); MAP2K5, также известный как MEK5 (№ гена в NCBI: 5607); MAP2K6, также известный как MEK6 (№ гена в NCBI: 5608); MAP2K7, также известный как MEK7 (№ гена в NCBI: 5609)); киназа киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 1 (MAP4K1, также известная как HPK1; № гена в NCBI: 11184); член 4 группы H подсемейства ядерных рецепторов 1 (NR1H4, также известный как FXR; № гена в NCBI: 9971); синтаза жирных кислот (FASN; № гена в NCBI: 2194); ферритин (например, тяжелая цепь ферритина (FTH1; № гена в NCBI: 2495) и/или легкая цепь ферритина (FTL; № гена в NCBI: 2512)); фактор роста фибробластов (например, FGF1 (№ гена в NCBI: 2246); FGF2 (№ гена в NCBI: 2247); FGF4 (№ гена в NCBI: 2249); FGF5 (№ гена в NCBI: 2250); FGF6 (№ гена в NCBI: 2252); FGF7 (№ гена в NCBI: 2252); FGF8 (№ гена в NCBI: 2253); FGF9 (№ гена в NCBI: 2254); FGF10 (№ гена в NCBI: 2255); FGF11 (№ гена в NCBI: 2256); FGF12 (№ гена в NCBI: 2257); FGF13 (№ гена в NCBI: 2258); FGF14 (№ гена в NCBI: 2259); FGF15 (№ гена в NCBI: 2259); FGF16 (№ гена в NCBI: 8823); FGF17 (№ гена в NCBI: 8822); FGF18 (№ гена в NCBI: 8817); FGF19 (№ гена в NCBI: 9965); FGF20 (№ гена в NCBI: 26281); FGF21 (№ гена в NCBI: 26291); FGF22 (№ гена в NCBI: 27006); FGF23 (№ гена в NCBI: 8047)); рецептор фактора роста фибробластов (например, FGFR1 (№ гена в NCBI: 2260); FGFR2 (№ гена в NCBI: 2263); FGFR3 (№ гена в NCBI: 2261); FGFR4 (№ гена в NCBI: 2264)); фибронектин 1 (FN1; № гена в NCBI: 2335); киназа фокальной адгезии (например, протеинтирозинкиназа 2 (PTK2; № гена в NCBI: 5747); протеинтирозинкиназа 2 бета (PTK2B; № гена в NCBI: 2185); фолатный рецептор (например, FOLR1, также известный как FRalpha (№ гена в NCBI: 2348); FOLR2, также известный как FRbeta (№ гена в NCBI: 2350)); фолат; член 1 семейства 19 переносчиков растворенных веществ (SLC19A1, также известный как FOLT; № гена в NCBI: 6573); протоонкоген FYN, тирозинкиназа семейства Src (FYN; № гена в NCBI: 2534); фурин, фермент, расщепляющий спаренные основные аминокислоты (FURIN, также известный как PCSK3; № гена в NCBI: 5045); глюкуронидаза бета (GUSB; № гена в NCBI: 2990); галектин 3 (LGALS3, также известный как GAL3; № гена в NCBI: 3958); ганглиозид GD2, член 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, также известный как GITR, CD357; № гена в NCBI: 8784); член 18 суперсемейства TNF (TNFSF18, также известный как GITRL; № гена в NCBI: 8995); фолатгидролаза 1 (FOLH1, также известный как GCPII, GCP2, PSMA; № гена в NCBI: 2346); глутаминаза (GLS; № гена в NCBI: 2744); глутатион-S-трансфераза (например, GSTA1 (№ гена в NCBI: 2938); GSTA2 (№ гена в NCBI: 2939); GSTA4 (№ гена в NCBI: 2941); GSTK1 № гена в NCBI: 373156); GSTM1 (№ гена в NCBI: 2944); GSTM2 (№ гена в NCBI: 2946); GSTM3 (№ гена в NCBI: 2947); GSTM4 (№ гена в NCBI: 2948); GSTO1 (№ гена в NCBI: 9446); GSTO2 (№

гена в NCBI: 119391); GSTP1 (№ гена в NCBI: 2950); GSTT1 (№ гена в NCBI: 2952); GSTT2 (№ гена в NCBI: 2953)); гликогенсинтаза-киназа 3 (например, GSK3A (№ гена в NCBI: 2931); GSK3B (№ гена в NCBI: 2932)); глипикан-3 (GPC3; № гена в NCBI: 2719); гонадотропин-релизинг-гормон (например, GNRH1 (№ гена в NCBI: 2796); GNRH2 (№ гена в NCBI: 2797)); рецептор колониестимулирующего фактора 2 (например, CSF2RA, также известный как GMCSFR, GM-CSF-R-alpha; № гена в NCBI: 1438); CSF2RB, также известный как CD131, IL3RB, IL5RB; № гена в NCBI: 1439)); колониестимулирующий фактор 2 (CSF2, также известный как GMCSF; № гена в NCBI: 1437); связанный с рецептором фактора роста белок 2 (GRB2; № гена в NCBI: 2885); белок теплового шока (например, HSPA1A (№ гена в NCBI: 3303); HSPA4 (№ гена в NCBI: 3308); HSPA5, также известный как GRP78 (№ гена в NCBI: 3309); HSPA8 (№ гена в NCBI: 3312); HSPB1, также известный как HSP27; № гена в NCBI: 3315); HSPB2 (№ гена в NCBI: 3316); HSP90AA1, также известный как HSP90A; № гена в NCBI: 3320); HSP90AB1, также известный как HSP90B; № гена в NCBI: 3326)); гемоксигеназа 1 (HMOX1, также известная как HO-1; № гена в NCBI: 3162); гемоксигеназа 2 (HMOX2, также известная как HO-2; № гена в NCBI: 3163); сигнальная молекула sonic hedgehog (SHH, также известная как HHG1; № гена в NCBI: 6469); сигнальная молекула Indian hedgehog (IHH, также известная как HHG2; № гена в NCBI: 3549); взаимодействующий с hedgehog белок (HHIP; № гена в NCBI: 64399); гепариназа (HPSE; № гена в NCBI: 10855); фактор роста гепатоцитов (HGF; № гена в NCBI: 3082); HERV-H LTR-ассоциирующийся белок (например, HHLA1 (№ гена в NCBI: 10086); HHLA2 (№ гена в NCBI: 11148); HHLA3 (№ гена в NCBI: 11147)); глюкокиназа (GCK, также известная как гексокиназа; HK4, HKIV, HXKP; № гена в NCBI: 2645); гистаминовый H2-рецептор (HRH2; № гена в NCBI: 3274); DOT1-подобная гистоновая лизинметилтрансфераза (DOT1L; № гена в NCBI: 84444); гистондеацетилаза (например, HDAC1 (№ гена в NCBI: 3065); HDAC2 (№ гена в NCBI: 3066); HDAC3 (№ гена в NCBI: 8841); HDAC4 (№ гена в NCBI: 9759); HDAC5 (№ гена в NCBI: 10014); HDAC6 (№ гена в NCBI: 10013); HDAC7 (№ гена в NCBI: 51564); HDAC8 (№ гена в NCBI: 55869); HDAC9 (№ гена в NCBI: 9734)); HDAC10 (№ гена в NCBI: 83933); HDAC11 (№ гена в NCBI: 79885)); H1.0 линкерный гистон (H1-0; № гена в NCBI: 3005); H1.3 линкерный гистон, член кластера (H1-3; № гена в NCBI: 3007); H1.8 линкерный гистон (H1-8; № гена в NCBI: 132243); главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E; № гена в NCBI: 3133); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G; № гена в NCBI: 3135); главный комплекс гистосовместимости, класс I, H (HLA-H); № гена в NCBI: 3136); Nanog-гомеобокс (NANOG; № гена в NCBI: 79923); E6 вируса папилломы человека (HPV); E7 HPV;

гиалуроновая кислота; гиалуронидаза (например, HYAL1 (№ гена в NCBI: 3373); HYAL2 (№ гена в NCBI: 8692)); альфа-субъединица индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1A; № гена в NCBI: 3091); эндотелиальный белок 1 с PAS-доменом (EPAS1, также известный как HIF2A; № гена в NCBI: 2034); альфа-субъединица индуцируемого гипоксией фактора 3 (HIF3A; № гена в NCBI: 64344); H19 импринтированный материнский экспрессированный транскрипт (H19; № гена в NCBI: 283120); митоген-активируемой протеинкиназы киназы киназы киназа 1 (MAP4K1, также известная как HPK1; № гена в NCBI: 11184); протоонкоген HCK, тирозинкиназа семейства Src (HCK; № гена в NCBI: 3055); ингибитор субъединицы киназы ядерного фактора каппа-B (например, IKBKB (№ гена в NCBI: 3551); IKBKE (№ гена в NCBI: 9641); IKBKG (№ гена в NCBI: 8517)); интерлейкин 1 альфа (IL1A; № гена в NCBI: 3552); интерлейкин 1 бета (IL1B; № гена в NCBI: 3553); интерлейкин 12A (IL12A; № гена в NCBI: 3592); интерлейкин 12B (IL12B; № гена в NCBI: 3593); интерлейкин 15 (IL15; № гена в NCBI: 3600); интерлейкин 17A (IL17A; № гена в NCBI: 3605); интерлейкин 21 (IL-21; № гена в NCBI: 59067); бета-субъединица рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB, также известный как CD122, IL15RB; № гена в NCBI: 3560); альфа-субъединица рецептора интерлейкина 3 (IL3RA, также известный как CD123; № гена в NCBI: 3563); интерлейкин 4 (IL4; № гена в NCBI: 3565); интерлейкин 6 (IL6; № гена в NCBI: 3569); интерлейкин 7 (IL7; № гена в NCBI: 3574); лиганд 8 хемокина с C-X-C мотивом (CXCL8, также известный как IL8; № гена в NCBI: 3576); интерлейкин 13 (IL13; № гена в NCBI: 3596); альфа-субъединица 1 рецептора интерлейкин 13 (IL13RA, также известный как CD213A1; № гена в NCBI: 3597); Fc-фрагмент рецептора IgG (например, FCGR1A, также известный как CD64, FCRI (№ гена в NCBI: 2209); FCGR2A, также известный как CD32A (№ гена в NCBI: 2212); FCGR2B, также известный как CD32B, FcRII-c (№ гена в NCBI: 2213); FCGR3A, также известный как CD16A, FCRIIIA (№ гена в NCBI: 2214); FCGR3B, также известный как CD16B, FCRIIIb (№ гена в NCBI: 2215); индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1; № гена в NCBI: 3620); индоламин-2,3-диоксигеназа 2 (IDO2; № гена в NCBI: 169355); инсулиновый рецептор (INSR, также известный как CD220; № гена в NCBI: 3643); рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R; № гена в NCBI: 3480); рецептор инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF2R; № гена в NCBI: 3482); инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1; № гена в NCBI: 3479); инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2; № гена в NCBI: 3481); альфа-субъединица 4 интегрина (ITGA4; № гена в NCBI: 3676); альфа-субъединица 5 интегрина (ITGA5; № гена в NCBI: 3678); бета-субъединица 1 интегрина (ITGB1); № гена в NCBI: 3688); бета-субъединица 5 интегрина (ITGB5); № гена в NCBI: 3693); бета-субъединица 6 интегрина (ITGB6); № гена в NCBI: 3694); бета-

субъединица 7 интегрина (ITGB7); № гена в NCBI: 3695) (например, интегрин α4β1, α4β7, α5β1, α5β3, α5β5, α5β6); молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM1; № гена в NCBI: 3383); интерферон (например, интерферон альфа-1 (IFNA1; № гена в NCBI: 3439); интерферон альфа 2 (IFNA2; № гена в NCBI: 3440); интерферон бета 1 (IFNB1; № гена в NCBI: 3456); интерферон гамма (IFNG; № гена в NCBI: 3458); интерферон лямбда 1 (IFNL1, также известный как IL-29; № гена в NCBI: 282618); рецептор интерферона (например, субъединица 1 рецептора интерферона альфа и бета (IFNAR1; № гена в NCBI: 3454); субъединица 2 рецептора интерферона альфа и бета (IFNAR2 (№ гена в NCBI: 3455); рецептор 1 интерферона гамма (IFNGR1; № гена в NCBI: 3459); рецептором 2 интерферона гамма (IFNGR2; № гена в NCBI: 3460); индуцированный интерфероном трансмембранный белок (например, IFITM1 (№ гена в NCBI: 8519); IFITM2 (№ гена в NCBI: 10581); IFITM3 (№ гена в NCBI: 10410); IFITM5 (№ гена в NCBI: 387733)); индуцируемый интерфероном гамма белок 16 (IFI16; № гена в NCBI: 3428); отсутствующий в меланоме белок 2 (AIM2; № гена в NCBI: 9447); киназа 4, ассоциированная с рецептором интерлейкина 1 (IRAK4; № гена в NCBI: 51135); киназа Janus (например, JAK1 (№ гена в NCBI: 3716); JAK2 (№ гена в NCBI: 3717); JAK3 (№ гена в NCBI: 3718)); протоонкоген Jun, субъединица транскрипционного фактора AP-1 (Jun, также известный как c-Jun, AP1; № гена в NCBI: 3725); калликреин-родственная пептидаза 3 (KLK3; № гена в NCBI: 354); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток (например, KIR2DL1 (№ гена в NCBI: 3802); KIR2DL2 (№ гена в NCBI: 3803); KIR2DL3 (№ гена в NCBI: 3804); KIR2DL4 (№ гена в NCBI: 3805); KIR2DL5A (№ гена в NCBI: 57292); KIR2DL5B (№ гена в NCBI: 553128); KIR2DS1 (№ гена в NCBI: 3806); KIR2DS2 (№ гена в NCBI: 100132285); KIR2DS3 (№ гена в NCBI: 3808); KIR2DS4 (№ гена в NCBI: 3809); KIR2DS5 (№ гена в NCBI: 3810); KIR3DL1 (№ гена в NCBI: 3811); KIR3DL2 (№ гена в NCBI: 3812); KIR3DL3 (№ гена в NCBI: 115653); KIR3DS1 (№ гена в NCBI: 3813)); фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) (например, VEGFA (№ гена в NCBI: 7422); VEGFB (№ гена в NCBI: 7423) VEGFC (№ гена в NCBI: 7424) VEGFD (№ гена в NCBI: 2277)); рецептор VEGF (например, рецепторная тирозинкиназа 1, связанная с fms (FLT1, также известный как VEFGR1; № гена в NCBI: 2321); рецептор с доменом, содержащим киназную вставку (KDR, также известный как CD309, FLK1, VEGFR2; № гена в NCBI: 3791); рецепторная тирозинкиназа 4, связанная с fms (FLT4, также известная как VEGFR3; № гена в NCBI: 2324)); член 11 семейства кинезинов (KIF11; № гена в NCBI: 3832); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS; № гена в NCBI: 3845); протоонкоген NRAS, ГТФаза (NRAS; № гена в NCBI: 4893); подавитель метастаз KiSS-1 (KISS1, также известный как кисспептин, метастин; № гена в NCBI: 3814); лактотрансферрин (LTF,

также известный как лактоферрин (LF); № гена в NCBI: 4057); член 1 подсемейства A семейства 51 цитохрома P450 (CYP51A1, также известный как ланостерол-14 деметилаза, LDM, P450-14DM; № гена в NCBI: 1595); родственный LDL-рецептору белок 1 (LRP1, также известный как APOER, CD91; № в NCBI: 4035); подобный лейкоцитарному иммуноглобулину рецептор B (например, LILRB1, также известный как ILT2, CD85J (№ гена в NCBI: 10859); LILRB2, также известный как ILT4, CD85D (№ гена в NCBI: 10288); LILRB4, также известный как ILT3, CD85K (№ гена в NCBI: 11006)); гидролаза лейкотриена A4 (LTA4H; № гена в NCBI: 4048); рецептор лютеинизирующего гормона / хориогонадотропина (LHCGR; № гена в NCBI: 3973); белок 3 активации лимфоцитов (LAG3, также известный как CD223; № гена в NCBI: 3902); антиген 75 лимфоцитов (LY75, также известный как CD205; № гена в NCBI: 4065); протоонкоген LCK, тирозинкиназа семейства Src (LCK; № гена в NCBI: 3932); YES-протоонкоген 1, тирозинкиназа семейства Src (YES1; № гена в NCBI: 7525); лиганд 1 хемокина с X-C мотивом (XCL1, также известный как лимфотактин (LPTN, LTN); № гена в NCBI: 6375); аргининосукцинатлиаза (ASL; № гена в NCBI: 435); лизиндеметилаза (например, KDM1A (№ гена в NCBI: 23028); KDM1B (№ гена в NCBI: 221656); KDM2A (№ гена в NCBI: 22992); KDM2B (№ гена в NCBI: 84678); KDM3A (№ гена в NCBI: 55818); KDM3B (№ гена в NCBI: 51780); KDM4A (№ гена в NCBI: 9682); KDM4B (№ гена в NCBI: 23030); KDM4C (№ гена в NCBI: 23081); KDM4D (№ гена в NCBI: 55693); KDM4E (№ гена в NCBI: 390245); KDM4F (№ гена в NCBI: 100129053); KDM5A (№ гена в NCBI: 5927); KDM5B (№ гена в NCBI: 10765); KDM5C (№ гена в NCBI: 8242); KDM6A (№ гена в NCBI: 7403); KDM6B (№ гена в NCBI: 23135); KDM7A (№ гена в NCBI: 80853); KDM8 (№ гена в NCBI: 79831)); рецептор 1 лизофосфатидиновой кислоты (LPAR1; № гена в NCBI: 1902); мембранный белок, связанный с лизосомами (например, LAMP1 (№ гена в NCBI: 3916); LAMP2 (№ гена в NCBI: 3920); LAMP3 (№ гена в NCBI: 27074); CD68, также известный как LAMP4 (№ гена в NCBI: 968); LAMP5 (№ гена в NCBI: 24141)); лизилоксидаза (LOX; № гена в NCBI: 4015); лизилоксидаза-подобный (LOXL) белок (например, LOXL1 (№ гена в NCBI: 4016); LOXL2 (№ гена в NCBI: 4017); LOXL3 (№ гена в NCBI: 84695); LOXL4 (№ гена в NCBI: 84171)); арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5, также известная как 5-LOX; № гена в NCBI: 240); протоонкоген MET, рецепторная тирозинкиназа (MET, также известный как HGFR; № гена в NCBI: 4233); фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF; № гена в NCBI: 4282); член семейства MAGE (например, MAGEA1 (№ гена в NCBI: 4100); MAGEA2 (№ гена в NCBI: 4101); MAGEA3 (№ гена в NCBI: 4102); MAGEA4 (№ гена в NCBI: 4103); MAGEA5 (№ гена в NCBI: 4104); MAGEA6 (№ гена в NCBI: 4105); MAGEA8 (№ гена в NCBI: 4107);

MAGEA9 (№ гена в NCBI: 4108); MAGEA9B (№ гена в NCBI: 728269); MAGEA10 (№ гена в NCBI: 4109); MAGEA11 (№ гена в NCBI: 4110); MAGEA12 (№ гена в NCBI: 4111); MAGEB1 (№ гена в NCBI: 4112); MAGEB2 (№ гена в NCBI: 4113); MAGEB3 (№ гена в NCBI: 4114); MAGEB4 (№ гена в NCBI: 4115); MAGEB5 (№ гена в NCBI: 347541); MAGEB6 (№ гена в NCBI: 158809); MAGEC1 (№ гена в NCBI: 9947); MAGEC2 (№ гена в NCBI: 51438); MAGEC3 (№ гена в NCBI: 139081); MAGED1 (№ гена в NCBI: 9500); MAGED2 (№ гена в NCBI: 10916); трофинин (TRO, также известный как MAGED3; № гена в NCBI: 7216); MAGED4 (№ гена в NCBI: 728239); MAGED4B (№ гена в NCBI: 81557)); белок major vault (MVP; № гена в NCBI: 9961); протоонкоген MAS1, сопряженный с G-белком (MAS1, также известный как MAS; (№ гена в NCBI: 4142); матриксная металлопротеаза (например, MMP1 (№ гена в NCBI: 4312); MMP2 (№ гена в NCBI: 4313); MMP3 (№ гена в NCBI: 4314); MMP7 (№ гена в NCBI: 4316); MMP8 (№ гена в NCBI: 4317); MMP9 (№ гена в NCBI: 4318); MMP10 (№ гена в NCBI: 4319); MMP11 (№ гена в NCBI: 4320); MMP12 (№ гена в NCBI: 4321); MMP13 (№ гена в NCBI: 4322); MMP14 (№ гена в NCBI: 4323); MMP15 (№ в NCBI: 4324); MMP16 (№ гена в NCBI: 4325); MMP17 (№ гена в NCBI: 4326); MMP19 (№ гена в NCBI: 4327); MMP20 (№ гена в NCBI: 9313); MMP21 (№ гена в NCBI: 118856); MMP23B (№ гена в NCBI: 8510); MMP24 (№ гена в NCBI: 10893); MMP25 (№ гена в NCBI: 64386); MMP26 (№ гена в NCBI: 56547); MMP27; № гена в NCBI: 64066); MMP28 (№ гена в NCBI: 79148)); регулятор апоптоза MCL1, член семейства BCL2 (MCL1; № гена в NCBI: 4170); протоонкоген MDM2 (MDM2; № гена в NCBI: 4193); регулятор MDM4 p53 (MDM4; № гена в NCBI: 4194); мелан-A (MLANA, также известный как MART-1; № гена в NCBI: 2315); премеланосомный белок (PMEL, также известный как PMEL17; № гена в NCBI: 6490); проопиомеланокортин (POMC, также известный как MSH; № гена в NCBI: 5443); рецептор меланокортина 1 (MC1R, также известный как MSH-R; № гена в NCBI: 4157); регулятор транскрипции ядерного рецептора, преимущественно экспрессируемого при меланоме антигена (PRAME) (PRAME; № гена в NCBI: 23532); медьсодержащая аминооксидаза (например, AOC1 (№ гена в NCBI: 26); AOC2 (№ гена в NCBI: 314); AOC3 (№ гена в NCBI: 8639)); мезотелин (MSLN; № гена в NCBI: 10232); глутаматный метаботропный рецептор (например, GRM1 (№ гена в NCBI: 2911); GRM2 (№ гена в NCBI: 2912); GRM3 (№ гена в NCBI: 2913); GRM4 (№ гена в NCBI: 2914); GRM5 (№ гена в NCBI: 2915); GRM6 (№ гена в NCBI: 2916); GRM7 (№ гена в NCBI: 2917); GRM8 (№ гена в NCBI: 2918)); член 1 семейства STEAP (STEAP1; № гена в NCBI: 26872); метионинаминопептидаза 2 (METAP2; № гена в NCBI: 10988); механистическая мишень рапамицин киназы (MTOR; № гена в NCBI: 2475); связанный с регуляцией белок

комплекса 1 MTOR (RPTOR; № гена в NCBI: 57521); RPTOR-независимый компаньон комплекса 2 MTOR (RICTOR; № гена в NCBI: 253260); протоонкоген MYC, фактор транскрипции bHLH (MYC; № гена в NCBI: 4609); миристоилированный богатый аланином субстрат протеинкиназы C (MARCKS; № гена в NCBI: 4082); нудикс гидролаза 1 (NUDT1, также известный как гомолог 1 Mut T (MTH1; № гена в NCBI: 4521); связанный с клеточной поверхностью муцин (например, MUC1 (№ гена в NCBI: 4582); MUC4 (№ гена в NCBI: 4585); MUC13 (№ гена в NCBI: 56667); MUC15 (№ гена в NCBI: 143662); MUC16 (№ гена в NCBI: 94025); MUC17 (№ гена в NCBI: 140453); MUC20 (№ гена в NCBI: 200958); MUC21 (№ гена в NCBI: 394263)); муцин 5AC, олигомерный образующий слизь/гель белок (MUC5AC; № гена в NCBI: 4586); поли(АДФ-рибоза)полимераза (например, PARP1 (№ гена в NCBI: 142); PARP2 (№ гена в NCBI: 10038); PARP3 (№ гена в NCBI: 10039); PARP4 (№ гена в NCBI: 143); PARP6 (№ гена в NCBI: 56965); PARP7 (№ гена в NCBI: 25976); PARP8 (№ гена в NCBI: 79668); PARP9 (№ гена в NCBI: 83666); PARP10 (№ гена в NCBI: 84875); PARP11 (№ гена в NCBI: 57097); PARP12 (№ гена в NCBI: 64761); PARP14 (№ гена в NCBI: 54625)); PARP15 (№ гена в NCBI: 165631); PARP16 (№ гена в NCBI: 54956)); натрийуретический пептид C (NPPC; № гена в NCBI: 4880); молекула 1 адгезии нервных клеток (NCAM1; № гена в NCBI: 4684); рецептор тахикинина, также известный как нейрокининовый рецептор (например, TACR1, также известный как NK1R (№ гена в NCBI: 6869); TACR2, также известный как NK2R (№ гена в NCBI: 6865); TACR3, также известный как NK3R (№ гена в NCBI: 6870)); нейропилин 2 (NRP2; № гена в NCBI: 8828); субъединица ядерного фактора каппа-B (например, NFKB1 (№ гена в NCBI: 4790); NFKB2 (№ гена в NCBI: 4791)); белок активации NF-kappa B (например, ассоциированный с членом семейства TRAF активатор NFKB (TANK; № гена в NCBI: 10010); TANK-связывающая киназа 1 (TBK1; № гена в NCBI: 29110); ассоциированный с рецептором TNF фактор 2 (TRAF2; № гена в NCBI: 7186); связанный с TNF-рецептором фактор (например, TRAF1 (№ гена в NCBI: 7185); TRAF2 (№ гена в NCBI: 7186); TRAF3 (№ гена в NCBI: 7187); TRAF4 (№ гена в NCBI: 9618); TRAF5 (№ гена в NCBI: 7188); TRAF6 (№ гена в NCBI: 7189); TRAF7 (№ гена в NCBI: 84231)); взаимодействующий с TRAF3 белок 2 (TRAF3IP2; № гена в NCBI: 10758)); NEDD8 убиквитиноподобный модификатор (NEDD8; № гена в NCBI: 4738); родственная NIMA киназа 9 (NEK9; № гена в NCBI: 91754); синтаза оксида азота (например, NOS1 (№ гена в NCBI: 4842); NOS2 (№ гена в NCBI: 4843); NOS3 (№ гена в NCBI: 4846)); лектиноподобный рецептор киллерных клеток (например, KLRB1 (также известный как CD161; № гена в NCBI: 3820); KLRC1 (№ гена в NCBI: 3821); KLRC2 (№ гена в NCBI: 3822); KLRC3 (№ гена в NCBI: 3823); KLRC4 (№ гена в NCBI: 8302);

KLRD1 (№ гена в NCBI: 3824); KLRF1 (№ гена в NCBI: 51348); KLRF2 (№ гена в NCBI: 100431172); KLRG1 (№ гена в NCBI: 10219); KLRG2 (№ гена в NCBI: 346689); KLRK1 (№ гена в NCBI: 22914)); содержащий пириновый домен белок 3 семейства NLR (NLRP3; № гена в NCBI: 114548); член 2 семейства 6 переносчиков растворенных веществ (SLC6A2, также известный как NAT1, NET1; № гена в NCBI: 6530); рецептор notch (например, NOTCH1 (№ гена в NCBI: 4851); NOTCH2 (№ гена в NCBI: 4853); NOTCH3 (№ гена в NCBI: 4854); NOTCH4 (№ гена в NCBI: 4855)); ядерный фактор, эритроид 2-подобный (например, NFE2L1 (№ гена в NCBI: 4779); NFE2L2 (№ гена в NCBI: 4780); NFE2L3 (№ гена в NCBI: 9603)); нуклеолин (NCL; № гена в NCBI: 4691); нуклеофосмин 1 (NPM1; № гена в NCBI: 4869); онкогенный тирозинкиназный нуклеофосмин — киназа анапластической лимфомы (NPM-ALK); оксоглутаратдегидрогеназа (OGDH; № гена в NCBI: 4967); 2'-5'-олигоаденилатсинтетаза (например, OAS1 (№ гена в NCBI: 4938); OAS2 (№ гена в NCBI: 4939)); О-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT; № гена в NCBI: 4255); орнитиндекарбоксилаза 1 (ODC1; № гена в NCBI: 4953); уридинмонофосфатсинтетаза (UMPS, также известная как оротат фосфорибозилтрансфераза (OPRT); № гена в NCBI: 7372); член 1 группы А подсемейства 4 ядерных рецепторов (NR4A1; № гена в NCBI: 3164); костный гамма-карбоксиглутаматный белок (BGLAP, также известный как остеокальцин (OC, OCN); № гена в NCBI: 632); член 11 суперсемейства TNF (TNFSF11, также известный как CD254, фактор дифференцировки остеокластов (ODF), RANKL; № гена в NCBI: 8600); секретируемый фосфопротеин 1 (SPP1, также известный как остеопонтин (OPN); № гена в NCBI: 6696); член 3 семейства 10 переносчиков растворенных веществ (SLC10A3, также известный как P3; № гена в NCBI: 8273); опухолевой белок p53 (TP53; № гена в NCBI: 7157); паратгормон (PTH; № гена в NCBI: 5741); рецептор паратиреоидного гормона 1 (PTH1R; № гена в NCBI: 5745); активируемый пролифератором пероксисом рецептор (например, PPARA (№ гена в NCBI: 5465); PPARD (№ гена в NCBI: 5467); PPARG (№ гена в NCBI: 5468)); член подсемейства B АТФ-связывающих кассет (например, ABCB1, также известный как P-гликопротеин (P-GP, PGY1) (№ гена в NCBI: 5243); ABCB4, также известный как PGY3 (№ гена в NCBI: 5244); ABCB11, также известный как PGY4 (№ гена в NCBI: 8647); член 2 подсемейства G АТФ-связывающих кассет (группа крови Junior) (ABCG2, также известный как ABC15, CD338; № гена в NCBI: 9429)); гомолог фосфатазы и тензина (PTEN; № гена в NCBI: 5728); каталитическая субъединица фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (например, PIK3CA(альфа) (№ гена в NCBI: 5290); PIK3CB (бета) (№ гена в NCBI: 5291); PIK3CG (гамма) (№ гена в NCBI: 5294); PIK3CD (дельта) (№ гена в NCBI: 5293)); регуляторная субъединица

фосфорилазной киназы (например, PHKA1 (№ гена в NCBI: 5255); PHKA2 (№ гена в NCBI: 5256); PHKB (№ гена в NCBI: 5257); PHKG1 (№ гена в NCBI: 5260); PHKG2 (№ гена в NCBI: 5261)); кальмодулин (например, CALM1 (№ гена в NCBI: 801); CALM2 (№ гена в NCBI: 805); CALM3 (№ гена в NCBI: 808)); протеинкиназа N3 (PKN3; № гена в NCBI: 29941); плацентарный фактор роста (PGF, также известный как PIGF, PLGF; № гена в NCBI: 5228); субъединица тромбоцитарного фактора роста (например, PDGFA (№ гена в NCBI: 5154); PDGFB (№ гена в NCBI: 5155)); рецептор тромбоцитарного фактора роста (например, PDGFRA (№ гена в NCBI: 5156); PDGFRB (№ гена в NCBI: 5159)); плексин (например, PLXNA1 (№ гена в NCBI: 5361); PLXNA2 (№ гена в NCBI: 5362); PLXNA3 (№ гена в NCBI: 55558); PLXNA4 (№ гена в NCBI: 91584); PLXNB1 (№ гена в NCBI: 5364); PLXNB2 (№ гена в NCBI: 23654); PLXNB3 (№ гена в NCBI: 5365); PLXNC1 (№ гена в NCBI: 10154); PLXND1 (№ гена в NCBI: 23129)); Polo-подобная киназа 1 (PLK1; № гена в NCBI: 5347); каркасный белок ядерных телец PML (PML; № гена в NCBI: 5371); прогестероновый рецептор (PGR; № гена в NCBI: 5241); белок 1 программируемой клеточной гибели (PDCD1, также известный как CD279, PD-1, PD1; № гена в NCBI: 5133); молекула CD274 (CD274, также известный как B7-H, PD-L1, PDL1; № гена в NCBI: 29126); просапозин (PSAP; № гена в NCBI: 5660); рецептор 4 простагландина E (PTGER4, также известный как EP4, EP4R; № гена в NCBI: 5734); простагландин-эндопероксидсинтаза 1 (PTGS1, также известный как COX1; № гена в NCBI: 5742); простагландин-эндопероксидсинтаза 2 (PTGS2, также известный как COX2; № гена в NCBI: 5743); эпоксидгидролаза 2 (EPHX2, также известный как SEH; № гена в NCBI: 2053); родственная калликреину пептидаза 3 (KLK3, также известная как простатспецифический антиген (PSA); № гена в NCBI: 354); кислая фосфатаза 3 (ACP3, также известная как фосфатаза простатической кислоты; № гена в NCBI: 55); субъединица бета протеасомы 20S (например, PSMB1 (№ гена в NCBI: 5689); PSMB2 (№ гена в NCBI: 5690); PSMB3 (№ гена в NCBI: 5691); PSMB4 (№ гена в NCBI: 5692); PSMB5 (№ гена в NCBI: 5693); PSMB6 (№ гена в NCBI: 5694); PSMB7 (№ гена в NCBI: 5695); PSMB8 (№ гена в NCBI: 5696); PSMB9 (№ гена в NCBI: 5698); PSMB10 (№ гена в NCBI: 5699)); фарнезилдифосфатфарнезилтрансфераза 1 (FFT1; № гена в NCBI: 2222); фарнезилтрансфераза, CAAX-бокс (например, FNTA (№ гена в NCBI: 2339); FNTB (№ гена в NCBI: 2342)); каталитическая субъединица фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PI3K) (напримерч, PIK3CA (№ гена в NCBI: 5290); PIK3CB (№ гена в NCBI: 5291); PIK3CG (№ гена в NCBI: 5294); PIK3CD (№ гена в NCBI: 5293); PIK3C3 (№ гена в NCBI: 5289); PIK3C2B (№ гена в NCBI: 5287)); протеинтирозинфосфатаза B рецепторного типа (PTPRB; № гена в NCBI: 5787); протоонкоген, серин/треонинкиназа (PIM)

(например, PIM1 (№ гена в NCBI: 5292); PIM2 (№ гена в NCBI: 11040); PIM3 (№ гена в NCBI: 415116)); селектин E (SELE, также известный как CD62E, ELAM; № гена в NCBI: 6401); селектин L (SELL, также известный как CD62L; № гена в NCBI: 6402); селектин P (SELP, также известный как CD62; LECAM3, № гена в NCBI: 6403); пуриннуклеозидфосфорилаза (PNP; № гена в NCBI: 4860); пуринергический рецептор P2X (например, P2RX1 (№ гена в NCBI: 5023); P2RX2 (№ гена в NCBI: 22953); P2RX3 (№ гена в NCBI: 5024); P2RX4 (№ гена в NCBI: 5025); P2RX5 (№ гена в NCBI: 5026); P2RX6 (№ гена в NCBI: 9127); P2RX7 (№ гена в NCBI: 5027)); альфа-субъединица пируватдегидрогеназы E1 (например, PDHA1 (№ гена в NCBI: 5160); PDHA2 (№ гена в NCBI: 5161)); киназа пируватдегидрогеназы (например, PDK1 (№ гена в NCBI: 5163); PDK2 (№ гена в NCBI: 5164); PDK3 (№ гена в NCBI: 5165); PDK4 (№ гена в NCBI: 5166)); пируваткиназа (например, PKM (№ гена в NCBI: 5315); PKLR (№ гена в NCBI: 5313)); стероид 5 альфа-редуктаза (SRD5A1 (№ гена в NCBI: 6715); SRD5A2 (№ гена в NCBI: 6716); SRD5A3 (№ гена в NCBI: 79644)); протоонкоген B-Raf, серин/треонинкиназа (BRAF; № гена в NCBI: 673); протоонкоген Raf-1, серин/треонинкиназа (RAF1; № гена в NCBI: 5894); протоонкоген ret (RET; № гена в NCBI: 5979); глиальный нейротрофический фактор (GDNF; № гена в NCBI: 2668); корепрессор транскрипции RB 1 (RB1; № гена в NCBI: 5925); белок, подобный транскрипционному корепрессору RB (например, RBL1 (№ гена в NCBI: 5933); RBL2 (№ гена в NCBI: 5934)); фактор 1 транскрипции E2F (E2F1; № гена в NCBI: 1869); рецептор ретиноевой кислоты (например, RARA или альфа (№ гена в NCBI: 5914); RARB или бета (№ гена в NCBI: 5915); RARG или гамма (№ гена в NCBI: 5916)); ретиноидный X рецептор (например, RXRA или альфа (№ гена в NCBI: 6256); RXRB или бета (№ гена в NCBI: 6257); RXRB или гамма (№ гена в NCBI: 6258); гомолог Ras, связывающий mTORC1 белок (RHEB; № гена в NCBI: 6009); член семейства гомологов ras (например, RHOA (№ гена в NCBI: 387); RHOB (№ гена в NCBI: 388); RHOC (№ гена в NCBI: 389); RHOD (№ гена в NCBI: 29984)); Rho-ассоциированная содержащая суперспираль протеинкиназа (например, ROCK1 (№ гена в NCBI: 6093); ROCK2 (№ гена в NCBI: 9475)); рибонуклеотидредуктаза, регуляторная субъединица M2 (RRM2; № гена в NCBI: 6241); рибонуклеотидредуктаза, регуляторная TP53-индуцируемая субъединица M2B (RRM2B; № гена в NCBI: 50484); киназа рибосомального белка S6 (например, RPS6KA1 (№ гена в NCBI: 6195); RPS6KA2 (№ гена в NCBI: 6196); RPS6KA3 (№ гена в NCBI: 6197); RPS6KA4 (№ гена в NCBI: 8986); RPS6KA5 (№ гена в NCBI: 9252); RPS6KA6 (№ гена в NCBI: 27330); RPS6KB1 (№ гена в NCBI: 6198); RPS6KB2 (№ гена в NCBI: 6199); RPS6KC1 (№ гена в NCBI: 26750)); субъединица РНК-полимеразы I (например, POLR1A (№ гена в NCBI: 25885); POLR1B

(№ гена в NCBI: 84172); POLR1C (№ гена в NCBI: 9533); POLR1D (№ гена в NCBI: 51082); POLR1E (№ гена в NCBI: 64425); POLR1F (№ гена в NCBI: 221830); POLR1G (№ гена в NCBI: 10849); POLR1H (№ гена в NCBI: 30834)); субъединица РНК-полимеразы II (например, POLR2A (№ гена в NCBI: 5430); POLR2B (№ гена в NCBI: 5431); POLR2C (№ гена в NCBI: 5432); POLR2D (№ гена в NCBI: 5433); POLR2E (№ гена в NCBI: 5434); POLR2F (№ гена в NCBI: 5435); POLR2G (№ гена в NCBI: 5436); POLR2H (№ гена в NCBI: 5437); POLR2I (№ гена в NCBI: 5438); POLR2J (№ гена в NCBI: 5439); POLR2K (№ гена в NCBI: 5440); POLR2L (№ гена в NCBI: 5441); POLR2M (№ гена в NCBI: 81488)); фактор, ассоциированный с белком, связывающим TATA-бокс, субъединица B РНК-полимеразы I (TAF1B; № гена в NCBI: 9014); рецептор стимулятора 1 макрофагов (MST1R, также известный как CDч136, Recepteur d'Origine Nantais (RON); № гена в NCBI: 4486); протоонкоген ROS 1, рецепторная тирозинкиназа (ROS1; № гена в NCBI: 6098); фактор транскрипции семейства RUNX (например, RUNX1 (№ гена в NCBI: 861); RUNX2 (№ гена в NCBI: 860); RUNX3 (№ гена в NCBI: 864)); субъединица гамма-секретазы (например, усилитель пресенилина, субъединица гамма-секретазы (PSENEN; № гена в NCBI: 55851); гомолог A aph-1, субъединица гамма-секретазы (APH1A; № гена в NCBI: 51107); гомолог B aph-1, субъединица гамма-секретазы (APH1B; № гена в NCBI: 83464)); кальций-связывающий белок A9 S100 (S100A9; № гена в NCBI: 6280); Ca2-транспортирующая АТФаза саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума (например, ATP2A1 (№ гена в NCBI: 487); ATP2A2 (№ гена в NCBI: 488); ATP2A3 (№ гена в NCBI: 489)); diablo IAP-связывающий митохондриальный белок (DIABLO, также известный как второй митохондриальный активатор каспаз (SMAC); № гена в NCBI: 56616); секретируемый frizzled-связанный белок (например, SFRP1 (№ гена в NCBI: 6422); SFRP2 (№ гена в NCBI: 6423)); фосфолипаза A2 группа IVA (PLA2G4A; № гена в NCBI: 5321); семафорин 4D (SEMA4D; № гена в NCBI: 10507); трансмембранная сериновая протеаза (например, TMPRSS2 (№ гена в NCBI: 7113); TMPRSS3 (№ гена в NCBI: 64699); TMPRSS4 (№ гена в NCBI: 56649); TMPRSS5 (№ гена в NCBI: 80975); TMPRSS6 (№ гена в NCBI: 164656); TMPRSS9 (№ гена в NCBI: 360200); TMPRSS11A (№ гена в NCBI: 339967); TMPRSS11B (№ гена в NCBI: 132724); TMPRSS11D (№ гена в NCBI: 9407); TMPRSS11E (№ гена в NCBI: 28983); TMPRSS15 (№ гена в NCBI: 5651)); трансдуктор сигналов и активатор транскрипции (например, STAT1 (№ гена в NCBI: 6772); STAT2 (№ гена в NCBI: 6773); STAT3 (№ гена в NCBI: 6774)); STAT4 (№ гена в NCBI: 6775); STAT5A (№ гена в NCBI: 6776); STAT5B (№ гена в NCBI: 6777); STAT6 (№ гена в NCBI: 6778)); член семейства молекул сигнальной лимфоцитарной активации (например, SLAMF1 (№ гена в NCBI: 6504); CD48, также известный как SLAMF2 (№ гена

в NCBI:962); LY9, также известный как CD229, SLAMF3 (№ гена в NCBI: 4063); CD244, также известный как SLAMF4 (№ гена в NCBI: 51744); CD84, также известный как SLAMF5 (№ гена в NCBI: 8832); SLAMF6 (№ гена в NCBI: 114836); SLAMF7 (№ гена в NCBI: 57823); SLAMF8 (№ гена в NCBI: 56833); SLAMF9 (№ гена в NCBI: 89886)); шестикратно-трансмембранный эпителиальный простатический антиген (STEAP) член семейства металлоредуктаз (например, STEAP1 (№ гена в NCBI: 26872); STEAP1B (№ гена в NCBI: 256227); STEAP2 (№ гена в NCBI: 261729); STEAP3 (№ гена в NCBI: 55240); STEAP4 (№ гена в NCBI: 79689)); рецептор класса Smoothened, Frizzled (SMO; № гена в NCBI: 6608); член 5 семейства 5 переносчиков растворенных веществ (SLC5A5, также известный как симпортер йодида натрия (NIS) № гена в NCBI: 6528); член 2 семейства 34 переносчиков растворенных веществ (SLC34A2, также известный как pH-чувствительный натрий-зависимый фосфатный переносчик (NPTIIb; NAPI-3B; NAPI-IIb); № гена в NCBI: 10568); соматостатин-рецептор (например, SSTR1 (№ гена в NCBI: 6751); SSTR2 (№ гена в NCBI: 6752); SSTR3 (№ гена в NCBI: 6753); SSTR4 (№ гена в NCBI: 6754); SSTR5 (№ гена в NCBI: 6755)); сигнальная молекула Sonic Hedgehog (SHH; № гена в NCBI: 6469); белок son of sevenless (SOS) фактор Ras/Rac гуаниннуклеотидного обмена (например, SOS1 (№ гена в NCBI: 6654); SOS2 (№ гена в NCBI: 6655)); фактор транскрипции Sp1 (SP1; № гена в NCBI: 6667); сфингомиелинсинтаза (например, SGMS1 (№ гена в NCBI: 259230); SGMS2 (№ гена в NCBI: 166929)); сфингозинкиназа (например, SPHK1 (№ гена в NCBI: 8877); SPHK2 (№ гена в NCBI: 56848)); сфингозин-1-фосфатный рецептор (например, S1PR1 (№ гена в NCBI: 1901); S1PR2 (№ гена в NCBI: 9294); S1PR3 (№ гена в NCBI: 1903)); S1PR4 (№ гена в NCBI: 8698); S1PR5 (№ гена в NCBI: 53637)); ассоциированная с селезенкой тирозинкиназа (SYK; № гена в NCBI: 6850); протоонкоген SRC, нерецепторная тирозинкиназа (SRC; № гена в NCBI: 6714); стероидсульфатаза (STS; № гена в NCBI: 412); интерактор 1 стимулятора интерферонового ответа cGAMP (STING1; № гена в NCBI: 340061); лиганд 12 C-X-C-хемокина (CXCL12, также известный как фактор-1 стромальных клеток (SDF1); № гена в NCBI: 6387); малый убиквитин-подобный модификатор (например, SUMO1 (№ гена в NCBI: 7341); SUMO2 (№ гена в NCBI: 6613); SUMO3 (№ гена в NCBI: 6612); SUMO4 (№ гена в NCBI: 387082)); супероксиддисмутаза (например, SOD1 (№ гена в NCBI: 6647); SOD2 (№ гена в NCBI: 6648); SOD3 (№ гена в NCBI: 6649)); бакуловирусный белок 5, содержащий повтор IAP (BIRC5, также известный как сурвивин; № гена в NCBI: 332); синапсин (например, SYN1 (№ гена в NCBI: 6853); SYN2 (№ гена в NCBI: 6854); SYN3 (№ гена в NCBI: 8224)); синдекан (например, SDC1 (№ гена в NCBI: 6382); SDC2 (№ гена в NCBI: 6383); SDC3 (№ гена в NCBI: 9672); SDC4 (№ гена в NCBI: 6385)); синуклеин (например, SNCA (альфа; №

гена в NCBI: 6622); SNCB (бета; № гена в NCBI: 6620); SNCG (гамма; № гена в NCBI: 6623)); танкираза (например, TNKS (№ гена в NCBI: 8658); TNKS2 (№ гена в NCBI: 80351)); TANK-связывающая киназа 1 (TBK1; № гена в NCBI: 29110); CD247 (также известный как CD3-ZETA; № гена в NCBI: 919); CD6 (№ гена в NCBI: 923); клеточный рецептор 2 вируса гепатита A (HAVCR2, также известный как CD366, TIM3, Tim-3; № гена в NCBI: 84868); CD8A (также известный как CD8; № гена в NCBI: 925); протеинтирозинкиназа TEC (TEC; № гена в NCBI: 7006); рецепторная тирозинкиназа TEK (TEK, также известный как TIE2, CD202B; № гена в NCBI: 7010); тирозинкиназа с иммуноглобулиноподобным и EGF-подобным доменами 1 (TIE1; № гена в NCBI: 7075); теломеразная обратная транскриптаза (TERT; № гена в NCBI: 7015); компонент РНК теломеразы (TERC; № гена в NCBI: 7012); тенасцин (например, TNC (№ гена в NCBI: 3371); TNR (№ гена в NCBI: 7143); TNXB (№ гена в NCBI: 7148)); протоонкоген MPL, рецептор тромбопоэтина (MPL; № гена в NCBI: 4352); тимидинкиназа (например, TK1 (№ гена в NCBI: 7083); TK2 (№ гена в NCBI: 7084)); тимидинфосфорилаза (TYMP (№ гена в NCBI: 1890); тимидилатсинтетаза (TYMS; № гена в NCBI: 7298); протимозин альфа (PTMA, также известный как тимозин α (TMSA); № гена в NCBI: 5757); β-тимозин (например, TMSB4X (№ гена в NCBI: 7114); TMSB4Y (№ гена в NCBI: 9087); TMSB10 (№ гена в NCBI: 9168); TMSB15A (№ гена в NCBI: 11013); TMSB15B (№ гена в NCBI: 286527)); рецептор тироидного гормона (например, THRA (№ гена в NCBI: 7067); THRB (№ гена в NCBI: 7068)); рецептор тиреотропного гормона (TSHR; № гена в NCBI: 7253); фактор свертывания крови III, тканевой фактор (F3; № гена в NCBI: 2152); Toll-подобный рецептор (например, cLR1 (№ гена в NCBI: 7096); TLR2 (№ гена в NCBI: 7097); TLR3 (№ гена в NCBI: 7098); TLR4 (№ гена в NCBI: 7099); TLR5 (№ гена в NCBI: 7100); TLR6 (№ гена в NCBI: 10333); TLR7 (№ гена в NCBI: 51284); TLR8 (№ гена в NCBI: 51311); TLR9 (№ гена в NCBI: 54106); TLR10 (№ гена в NCBI: 81793)); трансферрин (TF; № гена в NCBI: 7018); трансглутаминаза (например, TGM1 (№ гена в NCBI: 7051); TGM2 (№ гена в NCBI: 7052); TGM3 (№ гена в NCBI: 7053); TGM4 (№ гена в NCBI: 7047); TGM5 (№ гена в NCBI: 9333); TGM6 (№ гена в NCBI: 343641); TGM7 (№ гена в NCBI: 116179)); гликопротеин nmb (GPNMB, также известный как NMB; № гена в NCBI: 10457); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1; № гена в NCBI: 54210); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2; № гена в NCBI: 54209); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM, также известная как связанный с опухолью трансдуктор 2 кальциевого сигнала (TACSTD2), TROP1; № гена в NCBI: 4072); опухолеассоциированный трансдуктор 2 кальциевого сигнала (TACSTD2, также известный как TROP2; № гена в NCBI: 4070);

трофобластический гликопротеин (TPBG; № гена в NCBI: 7162); нейротрофическая рецепторная тирозинкиназа (например, NTRK1, также известный как TRKA (№ гена в NCBI: 4914); NTRK2, также известный как TRKB (№ гена в NCBI: 4915); NTRK3, также известный как TRKC (№ гена в NCBI: 4916)); триптофангидроксилаза (TPH1 (№ гена в NCBI: 7166); TPH2 (№ гена в NCBI: 121278)); тубулин (например, TUBA1A (№ гена в NCBI: 7846); TUBA4A (№ гена в NCBI: 7277); TUBA1B (№ гена в NCBI: 10376); TUBB (№ гена в NCBI: 203068); TUBB1 (№ гена в NCBI: 81027); TUBB2A (№ гена в NCBI: 7280); TUBB3 (№ гена в NCBI: 10381); TUBB4A (№ гена в NCBI: 10382); TUBB4B (№ гена в NCBI: 10383); TUBG1 (№ гена в NCBI: 7283)); фактор некроза опухоли (TNF, также известный как TNF-альфа, TNFA; № гена в NCBI: 7124); лимфотоксин альфа (LTA, также известный как TNFB; № гена в NCBI: 4049); митоген-активированной протеинкиназы киназы киназа 8 (MAP3K8, также известная как TPL2; № гена в NCBI: 1326); опухолевой белок p53 (TP53; № гена в NCBI: 7157); подавляющий опухоль кандидат 1 (TUSC1; № гена в NCBI: 286319); опухолевой супрессор 2, митохондриальный регулятор кальция (TUSC2; № гена в NCBI: 11334); тирозиназа (TYR; № гена в NCBI: 7299); тирозингидроксилаза (TH; № гена в NCBI: 7054); убиквитин (например, UBB (№ гена в NCBI: 7314); UBC (№ гена в NCBI: 7316); UBD (№ гена в NCBI: 10537)); убиквитин-С-концевая гидролаза L5 (UCHL5; № гена в NCBI: 51377); конъюгирующий убиквитин фермент E2 I (UBE2I, также известный как UBC9; № гена в NCBI: 7329); деубиквитиназа OTU (например, OTUB1 (№ гена в NCBI: 55611); OTUB2 (№ гена в NCBI: 78990; YOD1 (№ гена в NCBI: 55432)); активатор плазминогена, урокиназа (PLAU; № гена в NCBI: 5328); рецептор активатора плазминогена, урокиназы (PLAUR; № гена в NCBI: 5329); член семейства секретоглобина (например, SCGB1A1 также известный как утероглобин (№ гена в NCBI: 7356); SCGB1C1 (№ гена в NCBI: 147199); SCGB1C2 (№ гена в NCBI: 653486); SCGB1D1 (№ гена в NCBI: 10648); SCGB1D2 (№ гена в NCBI: 10647); SCGB1D4 (№ гена в NCBI: 404552); SCGB2A1 (№ гена в NCBI: 4246); SCGB2A2 (№ гена в NCBI: 4250); SCGB2B2 (№ гена в NCBI: 284402); SCGB3A1 (№ гена в NCBI: 92304); SCGB3A2 (№ гена в NCBI: 117156)); член 1 подсемейства V катионных каналов транзиторного рецепторного потенциала (TRPV1, также известный как ваниллоидный рецептор 1 (VR1); № гена в NCBI: 7442); молекула 1 адгезии сосудистого эндотелия (VCAM1; № гена в NCBI: 7412); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, также известный B7-H5, VISTA; № гена в NCBI: 64115); виментин (VIM; № гена в NCBI: 7431); рецептор витамина D (VDR; № гена в NCBI: 7421); протоонкоген MER, тирозинкиназа (MERTK, также известный как MER, c-mer; № гена в NCBI: 10461); ассоциированный с Yes1 регулятор транскрипции (YAP1; № гена в NCBI: 10413); киназа

контрольной точки WEE1 G2 (WEE1; № гена в NCBI: 7465); фактор транскрипции WT1 (WT1; № гена в NCBI: 7490); тафаззин (TAZ; № гена в NCBI: 6901); содержащий домен WW регулятор транскрипции 1 (WWTR1; № гена в NCBI: 25937); и X-связанный ингибитор апоптоза (XIAP; № гена в NCBI: 331).

[0469] В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают, без ограничений, ингибитор, агонист, антагонист, лиганд, модулятор, стимулятор, блокатор, активатор или супрессор мишени (например, полипептид или полинуклеотид), включая следующее, но не ограничивается этим: 5'-нуклеотидаза экто (NT5E или CD73; № гена в NCBI: 4907); аденозиновый рецептор A2A (ADORA2A; № гена в NCBI: 135); аденозиновый рецептор A2B (ADORA2B; № гена в NCBI: 136); C-C-хемокиновый рецептор 8 (CCR8, CDw198; № гена в NCBI: 1237); цитокин-индуцируемый SH2-содержащий белок (CISH; № гена в NCBI: 1154); диацилглицеринкиназа-альфа (DGKA, DAGK, DAGK1 или DGK-альфа), № гена в NCBI: 1606); fms-подобная тирозинкиназа 3 (FLT3, CD135; № гена в NCBI: 2322); интегрин-ассоциированный белок (IAP, CD47; № гена в NCBI: 961); интерлейкин 2 (IL2; № гена в NCBI: 3558); рецептор интерлейкина 2 (IL2RA, IL2RB, IL2RG; идентификационные номера гена в базе данных NCBI: 3559, 3560, 3561); вирус саркомы крысы Kirsten (KRAS; № гена в NCBI: 3845; включая мутации, такие как KRAS G12C или G12D); киназа киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 1 (MAP4K1) (также называемая киназа гемопоэтической клетки-предшественника 1 (HPK1), № гена в NCBI: 11184); регулятор апоптоза последовательности 1 лейкоза миелоидных клеток (MCL1; № гена в NCBI: 4170); фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа, каталитическая субъединица дельта (PIK3CD; № гена в NCBI: 5293); лиганд 1 белка запрограммированной гибели клеток (PD-L1, CD274; № гена в NCBI 29126); белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1, CD279; № гена в NCBI: 5133); протоонкоген c-KIT (KIT, CD117; № гена в NCBI: 3815); сигнальный регуляторный белок альфа (SIRPA, CD172A; № гена в NCBI: 140885); TCDD-индуцибельная поли(АДФ-рибоза)-полимераза (TIPARP, PARP7; № гена в NCBI: 25976); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT; № гена в NCBI: 201633); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1; № гена в NCBI: 54210); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2; № гена в NCBI: 54209); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2, TROP2, EGP1; № гена в NCBI: 4070); член 4 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF4, CD134, OX40; № гена в NCBI: 7293); член 9 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF9, 4-1BB, CD137; № гена в NCBI: 3604); член 18 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли

(TNFRSF18, CD357, GITR; № гена в NCBI: 8784); RecQ-подобная геликаза WRN (WRN; № гена в NCBI: 7486); белок Helios с «цинковыми пальцами» (IKZF2; № гена в NCBI: 22807).

[0470] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более терапевтическими агентами, классифицированными их по механизму действия, например, на следующие группы:

- агенты, нацеленные на аденозиндезаминазу, такие как пентостатин или кладрибин;
- агенты, нацеленные на ATM, такие как AZD1390;
- агенты, нацеленные на MET, такие как саволитиниб, капматиниб, тепотиниб, ABT-700, AG213, JNJ-38877618 (OMO-1), мерестиниб, HQP-8361, BMS-817378 или TAS-115;
- агенты, нацеленные на митоген-активируемую протеинкиназу, такие как антрохинол, биниметиниб, кобиметиниб, селуметиниб, траметиниб, упросертиб, мирдаметиниб (PD-0325901), пимасертиб, рефаметиниб или соединения, описанные в WO2011008709, WO2013112741, WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, Zhou, et al., Cancer Lett. 2017 Nov 1, 408:130-137, Teli, et al., J Enzyme Inhib Med Chem. (2012) 27(4):558-70; Gangwall, et al., Curr Top Med Chem. (2013) 13(9):1015-35; Wu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2009) 19(13):3485-8; Kaila, et al., Bioorg Med Chem. (2007) 15(19):6425-42, или Hu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2011) 21(16):4758-61;
- агенты, нацеленные на тимидинкиназу, такие как аглатимаген бесаденовек (ProstAtak, PancAtak, GliAtak, GMCI или AdV-tk);
- агенты, нацеленные на интерлейкиновый путь, такие как пегилодекакин (AM-0010) (пегилированный IL10), CA-4948 (ингибитор IRAK4);
- агенты, нацеленные на членов семейства цитохрома P450, такие как летрозол, анастрозол, аминоглютетимид, мегестрола ацетат (MEGACE®), экземестан, форместан, фадрозол, ворозол (RIVISOR®), летрозол (FEMARA®) или анастрозол (ARIMIDEX®);
- агенты, нацеленные на CD73, такие как ингибитор CD73 (например, кемликлустат (AB680)) или антитело к CD73 (например, олеклюмаб);
- агенты, нацеленные на DKK3, такие как MTG-201;
- агенты, нацеленные на EEF1A2, такие как плитидепсин;

- агенты, нацеленные на EIF4A1, такие как рохинитиб;
- агенты, нацеленные на эндоглин, такие как TRC105 (каротуксимаб);
- агенты, нацеленные на экспортин-1, такие как элтанексор;
- агенты, нацеленные на амидгидролазу жирных кислот, такие как соединения, описанные в WO 2017160861;
- агенты, нацеленные на члена 1 семейства белков теплового шока 90 бета, такие как анлотиниб;
- агенты, нацеленные на лактотрансферрин, такие как руксотемид (LTX-315);
- агенты, нацеленные на лизилоксидазу, такие как соединения, описанные в US4965288, US4997854, US4943593, US5021456, US5059714, US5120764, US5182297, US5252608 или US20040248871;
- агенты, нацеленные на членов семейства MAGE, такие как KITE-718, MAGE-A10C796T или MAGE-A10 TCR;
- агенты, нацеленные на MDM2, такие как ALRN-6924, CMG-097, миладеметана монотозилата моногидрат (DS-3032b) или AMG-232;
- агенты, нацеленные на MDM4, такие как ALRN-6924;
- агенты, нацеленные на мелан-А, такие как МКПК со сконструированным TCR F5 к MART-1;
- агенты, нацеленные на мезотелин, такие как CSG-MESO или TC-210;
- агенты, нацеленные на METAP2, такие как M8891 или APL-1202;
- агенты, нацеленные на NLRP3, такие как BMS-986299;
- агенты, нацеленные на оксоглутаратдегидрогеназу, такие как девимистат (CPI-613);
- агенты, нацеленные на фактор роста плаценты, такие как афлиберцепт;
- агенты, нацеленные на SLC10A3, такие как соединения, описанные в WO2015148954, WO2012082647 или WO2017160861;
- агенты, нацеленные на трансформирующий фактор роста альфа (TGFa), такие как соединения, описанные в WO2019103203;
- агенты, нацеленные на опухолевый белок p53, такие как кеветрин (стимулятор);
- агенты, нацеленные на фактор роста эндотелия сосудов А, такие как афлиберцепт;
- агенты, нацеленные на рецептор фактора роста эндотелия сосудов, такие как фруквинтиниб или MP0250;
- агенты, нацеленные на VISTA, такие как CA-170 или HMBD-002;
- агенты, нацеленные на WEE1, такие как адавосертиб (AZD-1775);

- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на ABL1, такие как иматиниб, ребастиниб, ациминиб или понатиниб (ICLUSIG®);
- низкомолекулярные антагонисты, нацеленные на рецептор аденозина, такие как CPI-444, AZD-4635, преладенант, этрумаденант (AB928) или PBF-509;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на арахидонат-5-липоксигеназу, такие как меклофенамат натрия или зилейтон;
- низкомолекулярные ингибиторы серин/треонинкиназы ATR, такие как BAY-937, цераласертиб (AZD6738), AZD6783, VX-803 или VX-970 (берзосертиб);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на рецепторную тирозинкиназу AXL, такие как бемцентиниб (BGB-324), SLC-0211 или гилтеритиниб (Axl/Flt3);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на тирозинкиназу Брутона (BTK), такие как (S)-6-амино-9-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-7-(4-феноксифенил)-7H-пурин-8(9H)-он, акалабрутиниб (ACP-196), занубрутиниб (BGB-3111), CB988, позелтиниб (HM71224), ибрутиниб (Imbruvica), M-2951 (эвобрутиниб), тирабрутиниб (ONO-4059), рилзабрутиниб (PRN-1008), спебрутиниб (CC-292), векабрутиниб, ARQ-531 (MK-1026), SHR-1459, DTRMWXHS-12 или TAS-5315;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на тирозинкиназу нейротрофического рецептора, такие как ларотректиниб, энтректиниб или селитректиниб (LOXO-195);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на протоонкоген 1 АФК, рецепторную тирозинкиназу, такие как энтректиниб, репотректиниб (TPX-0005) или лорлатиниб;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на протоонкоген SRC, нерецепторную тирозинкиназу, такие как VAL-201, тирбанибулин (KX2-391) или малеата илгинатиниб (NS-018);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на B-клеточную лимфому 2, такие как навитоклакс (ABT-263), венетоклакс (ABT-199, RG-7601) или AT-101 (госсипол);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на белки, содержащие бромодомены и экстратерминальный бромодомен (BET), такие как ABBV-744, INCB-054329, INCB057643, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, NHWD-870, ODM-207, ZBC246, ZEN3694, CC-95775 (FT-1101), мивебресиб, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610 или GS-5829;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на карбогидрат сульфотрансферазу 15, такие как STNM-01;

- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на карбоангидразу, такие как полмакоксиб, ацетазоламид или метазоламид;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на катенин бета 1, такие как CWP-291 или PRI-724;
- низкомолекулярные антагонисты, нацеленные на C-C хемокиновый рецептор, такие как CCX-872, BMS-813160 (CCR2/CCR5) или MK-7690 (викривирок);
- низкомолекулярные антагонисты, нацеленные на C-X-C хемокиновый рецептор (например, CXCR4), бликсафортид;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на цереблон, такие как авадомид (CC-122), CC-92480, CC-90009 или ибердомид;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на киназу 1 контрольной точки, такие как SRA737;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на компонент комплемента, такие как Imprime PGG (Biothera Pharmaceuticals);
- низкомолекулярный ингибитор, нацеленный на C-X-C-хемокиновый лиганд (например, CXCL12), такой как олаптезированный пегол (NOX-A12);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на семейство цитохромов P450, такие как ODM-209, LAE-201, севитеронел (VT-464), CFG920, абиратерон или абиратерона ацетат;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на DEAD-бокс-геликазу 5, такие как супиноксин (RX-5902);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на DGKa, например, описанные в WO2021130638;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на IAP-связывающий митохондриальный белок, такие как BI-891065;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на дигидрофолатредуктазу, такие как пралатрексат или пеметрексед динатрий;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на ДНК-зависимую протеинкиназу, такие как MSC2490484A (недисертиб), VX-984, AsiDNA (DT-01), LXS-196 или сотрастаурин;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на MARCKS, такие как BIO-11006;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на RIPK1, такие как GSK-3145094;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на Rho-ассоциированную суперспиральную протеинкиназу, содержащую протеинкиназу, такие как AT13148 или KD025;

- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на ДНК-топоизомеразу, такие как иринотекан, фиртекан пегол или амрубицин;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на дофаминовый рецептор D2, такие как ONC-201;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на DOT1, такие как гистон-лизинметилтрансфераза, такие как пинометостат (EPZ-5676);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на EZH2, такие как таземетостат, CPI-1205 или PF-06821497;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на синтазы жирных кислот, такие как TVB-2640 (Sagimet Biosciences);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на рецептор 2 фактора роста фибробластов (FGFR2), такие как бемаритузумаб (FPA144);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на киназу фокальной адгезии (FAK, PTK2), такие как VS-4718, дефактиниб или GSK2256098;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на фолатный рецептор 1, такие как пралатрексат;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на FOXM1, такие как тиострептон;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на галектин 3, такие как белапектин (GR-MD-02);
- низкомолекулярные антагонисты, нацеленные на глюкокортикоидный рецептор, такие как релакорилант (CORT-125134);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на глутаминазу, включают, без ограничений, CB-839 (телагленастат) или бис-2-(5-фенилацетамидо-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этилсульфид (BPTES);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на GNRHR, такие как элаголикс, релуголикс или дегареликс;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на EPAS1, такие как белзутифан (PT-2977 (Merck & Co.));
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на изоцитратдегидрогеназу (NADP(+)), такие как ивозидениб (AG-120), воразидениб (AG-881) (IDH1 и IDH2), IDH-305 или эназидениб (AG-221);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на лизиндеметилазу 1A, такие как CC-90011;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на взаимодействующую с MAPK серин/треонинкиназу, такие как томивосертиб (eFT-508);

- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на рецептор Notch, такие как AL-101 (BMS-906024);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на Polo-подобную киназу 1 (PLK1), такие как воласертиб или онвансертиб;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на поли(АДФ-рибозо)полимеразу (PARP), такие как олапариб (MK7339), рукапариб, велипариб, талазопариб, ABT-767, памипариб (BGB-290), флуазолепали (SHR-3162), нирапариб (JNJ-64091742), стенопариб (2X-121 (e-7499)), симмипариб, IMP-4297, SC-10914, IDX-1197, HWH-340, CEP 9722, CEP-8983, E7016, 3-аминобензамид или CK-102;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на белок polycomb EED, такие как MAK683;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на О-ацилтрансферазу поркупин, такие как WNT-974;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на простагландин-эндопероксидсинтазу, такие как HP-5000, лорноксикам, кеторолака трометамин, бромфенак натрия, отенапроксесул (ATB-346), мофезолак, GLY-230, TRK-700, диклофенак, мелоксикам, парекоксиб, эторикоксиб, целекоксиб, AXS-06, диклофенак калия, целекоксиб с измененным составом (DRGT-46), AAT-076, Meisuoshuli, лумиракоксиб, мелоксикам, вальдекоксиб, залтопрофен, нимесулид, анитразафен, априкоксиб, цимикоксиб, дераксиб, флумизол, фирококсиб, мавакоксиб, памикогрел, парекоксиб, робенакоксиб, рофекоксиб, рутекарпин, тилмакоксиб, залтопрофен или имрекоксиб;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на протеин-аргинин-N-метилтрансферазу, такие как MS203, PF-06939999, GSK3368715 или GSK3326595;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на PTPN11, такие как TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630 (SAR442720), или соединения, описанные в WO2018172984 или WO2017211303;
- низкомолекулярный антагонист, нацеленный на рецептор ретиноевой кислоты, такой как тамибаротен (SY-1425);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на рибосомную протеинкиназу S6 B1, такие как MSC2363318A;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на кальций-связывающий белок S100 A9, такие как тасквинимод;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на селектин E, такие как натрия упролеселан (GMI-1271);

- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на SF3B1, такие как H3B-8800;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на сиртуин-3, такие как YC8-02;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на SMO, такие как сонидегиб (Odomzo®, ранее LDE-225), висмодегиб (GDC-0449), гласдегиб (PF-04449913), итраконазол или патидегиб, таладегиб;
- низкомолекулярные антагонисты, нацеленные на рецептор соматостатина, такие как OPS-201;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на сфингозинкиназу 2, такие как опаганиб (Yeliva®, ABC294640);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на STAT3, такие как напабуказин (BBI-608);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на танкиразу, такие как G007-LK или стенопариб (2X-121 (e-7499));
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на TFGBR1, такие как галунисертиб, PF-06952229;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на тимидилатсинтазу, такие как идетрекседа (ONX-0801);
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на опухолевый белок p53, такие как CMG-097;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на белок, содержащий валозин, такие как CB-5083;
- низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на WT1, такие как омбипепимут-S (DSP-7888);
- низкомолекулярные агонисты, нацеленные на рецептор аденозина, такие как намоденозон (CF102);
- низкомолекулярный (-ые) агонист(-ы), нацеленный(-ые) на аспарагиназу, такой(-ие) как кризантаспаза (Erwinase®), GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), каласпаргаза пегол или пегаспаргаза;
- низкомолекулярные агонисты, нацеленные на CCAAT-энхансер-связывающий белок альфа, такие как MTL-501;
- низкомолекулярные агонисты, нацеленные на семейство цитохромов P450, такие как митотан;
- низкомолекулярные агонисты, нацеленные на DExD/H-бокс-геликазу 58, такие как RGT-100;

- низкомолекулярные агонисты, нацеленные на GNRHR, такие как ацетат лейпрорелина, депо ацетата лейпрорелина с замедленным высвобождением (ATRIGEL), памоат трипторелина или ацетат гозерелина;
- низкомолекулярные агонисты, нацеленные на GRB2, такие как прексигеберсен (BP1001);
- низкомолекулярные агонисты, нацеленные на NFE2L2, такие как омавелоксолон (RTA-408);
- низкомолекулярные агонисты, нацеленные на NOD2, такие как мифамуртид (липосомальный);
- низкомолекулярные агонисты, нацеленные на ассоциированный с RAR орфанный рецептор гамма, такие как цинтироргон (LYC-55716);
- низкомолекулярные агонисты, нацеленные на рецептор ретиноевой кислоты (RAR), такие как третиноин;
- низкомолекулярные агонисты, нацеленные на STING1, такие как ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, циклический GAMP (cGAMP) или циклический ди-AMP;
- низкомолекулярные агонисты, нацеленные на бета-рецептор тиреоидных гормонов, такие как левотироксин натрия;
- низкомолекулярные агонисты, нацеленные на фактор некроза опухоли, такие как тазонермин;
- антисмысловые агенты, нацеленные на бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 5, такие как EZN-3042;
- антисмысловые агенты, нацеленные на GRB2, такие как прексигеберсен;
- антисмысловые агенты, нацеленные на белок теплового шока 27, такие как апаторсен;
- антисмысловые агенты, нацеленные на STAT3, такие как данватирсен (IONIS-STAT3-2.5Rx);
- препараты для генной терапии, нацеленные на C-C-хемокиновый рецептор, такой как SB-728-T;
- препараты для генной терапии, нацеленные на интерлейкин, такие как EGENE-001, тавокиногена телсеплазмид, ногапендекин альфа (ALT-803), NKTR-255, NIZ-985 (hetIL-15), SAR441000 или MDNA-55;
- антитела, нацеленные на клаудин 18, такие как клаудиксимаб;
- антитела, нацеленные на кластерин, такие как AB-16B5;

- антитела, нацеленные на компонент комплемента, такие как равулизумаб (ALXN-1210);
- антитела, нацеленные на C-X-C-мотив-хемокиновый лиганд, такие как BMS-986253 (HuMax-Inflam);
- антитела, нацеленные на дельтаподобный канонический лиганд 4 Notch (DLL4), такие как демцизумаб, навициксизумаб (DLL4/VEGF);
- антитела, нацеленные на EPH-рецептор A3, такие как фибатузумаб (KB-004);
- антитела, нацеленные на молекулу адгезии эпителиальных клеток, такие как опортузумаб монатокс (VB4-845);
- антитела, нацеленные на фактор роста фибробластов, такие как GAL-F2, B-701 (вофатамаб);
- антитела, нацеленные на фактор роста гепатоцитов, такие как MP-0250;
- антитела, нацеленные на интерлейкин, такие как канакинумаб (ACZ885), гевокизумаб (VPM087), CJM-112, гуселькумаб, талакотузумаб (JNJ-56022473), силтуксимаб или тоцилизумаб;
- антитела, нацеленные на LRRC15, такие как ABBV-085 или кузатузумаб (ARGX-110);
- антитела, нацеленные на мезотелин, такие как BMS-986148, SEL-403 или анти-MSLN-MMAE;
- антитела, нацеленные на миостатин, такие как ландогрозумаб;
- антитела, нацеленные на рецептор Notch, такие как тарекстумаб;
- антитела, нацеленные на TGFB1 (TGFb1), такие как SAR439459, ABBV-151, NIS793, SRK-181, XOMA089, или соединения, описанные в WO2019103203;
- вакцины, нацеленные на fms-связанную рецепторную тирозинкиназу, такие как пептидная вакцина на основе эпитопов, рестриктированных по HLA-A2402/HLA-A0201;
- вакцины, нацеленные на белок теплового шока 27, такие как PSV-AML (PhosphoSynVax);
- вакцины, нацеленные на PD-L1, такие как IO-120 + IO-103 (вакцины PD-L1/PD-L2) или IO-103;
- вакцины, нацеленные на опухолевый белок p53, такие как MVA-p53;
- вакцины, нацеленные на WT1, такие как аналог пептидной вакцины WT-1 (WT1-CTL);

- препараты для клеточной терапии, нацеленные на белок, содержащий бакуловирусные повторы IAP, 5, такие как вакцина на основе дендритных клеток, нагруженная лизатом опухоли / MUC1 / сурвивином PepTivator;
- препараты для клеточной терапии, нацеленные на карбоангидразу, такие как DC-Ad-GMCAIX;
- препараты для клеточной терапии, нацеленные на C-C-хемокиновый рецептор, такие как CCR5-SBC-728-HSPC;
- препараты для клеточной терапии, нацеленные на фолатгидролазу 1, такие как CIK-CAR.PSMA или CART-PSMA-TGFβRDN;
- препараты для клеточной терапии, нацеленные на GSTP1, такие как CPG3-CAR (GLYCAR);
- препараты для клеточной терапии, нацеленные на HLA-A, такие как FH-MCVA2TCR или NeoTCR-P1;
- препараты для клеточной терапии, нацеленные на интерлейкин, такие как CST-101;
- препараты для клеточной терапии, нацеленные на KRAS, такие как анти-KRAS G12D mTCR PBL;
- препараты для клеточной терапии, нацеленные на MET, такие как анти-cMet РНК CAR T;
- препараты для клеточной терапии, нацеленные на MUC16, такие как JCAR-020;
- препараты для клеточной терапии, нацеленные на PD-1, такие как терапия Т-клетками с нокаутом PD-1 (рак пищевода/NSCLC);
- препараты для клеточной терапии, нацеленные на PRAME, такие как BPX-701;
- препараты для клеточной терапии, нацеленные на трансформирующий белок E7, такие как KITE-439;
- препараты для клеточной терапии, нацеленные на WT1, такие как WT1-CTL, ASP-7517 или JTCR-016.

[0471] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более терапевтическими агентами, выбранными из ингибитора PI3K, агента, связывающего Trop-2, антагониста CD47, антагониста SIRPα, агониста FLT3R, антагониста PD-1, антагониста PD-L1, ингибитора MCL1, агента, связывающего CCR8, антагониста HPK1, ингибитора DGKα, ингибитора CISH, ингибитора PARP-7, ингибитора Cbl-b, ингибитора KRAS (например, ингибитора KRAS G12C или G12D), деструктора KRAS, деструктора

бета-катенина, деструктора helios, ингибитора CD73, антагониста рецептора аденозина, антагониста TIGIT, агента, связывающегося с TREM1, агента, связывающегося с TREM2, агониста CD137, агента, связывающегося с GITR, агента, связывающегося с OX40, и терапии CAR-T-клетками.

[0472] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более терапевтическими агентами, выбранными из ингибитора PI3Kδ (например, идеалисиб), конъюгата антитела к Trop-2 с лекарственным средством (например, сацитузумаб говитекан, датопотамаб дерукстекан (DS-1062)), антитела к CD47 или блокирующего CD47 агента (например, магролимаб, DSP-107, AO-176, ALX-148, летаплимаб (IBI-188), лемзопарлимаб, TTI-621, TTI-622), антитела к SIRPα (например, GS-0189), слитого белка FLT3L-Fc (например, GS-3583), антитела к PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб, зимберелимаб), низкомолекулярного ингибитора PD-L1 (например, GS-4224), антитела к PD-L1 (например, атезолизумаб, авелумаб), низкомолекулярного ингибитора MCL1 (например, GS-9716), низкомолекулярного ингибитора HPK1 (например, GS-6451), деструктора HPK1 (PROTAC; например, ARV-766), низкомолекулярного ингибитора DGKα, низкомолекулярного ингибитора CD73 (например, кемликлустат (AB680)), антитела к CD73 (например, олеклумаба), двойного антагониста аденозиновых рецепторов A2a/A2b (например, этрумаденанта (AB928)), антитела к TIGIT (например, тираголумаба, вибостолимаба, домваналимаба, AB308), антитела к TREM1 (например, PY159), антитела к TREM2 (например, PY314), агониста CD137 (например, AGEN-2373), агента, связывающего GITR/OX40 (например, AGEN-1223) и терапии CAR-T-клетками (например, аксикабтагена цилолейцел, брексукабтагена аутолейцел, тисагенлеклейцел).

[0473] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более терапевтическими агентами, выбранными из идеалисиба, сацитузумаба, говитекана, магролимаба, GS-0189, GS-3583, зимберелимаба, GS-4224, GS-9716, GS-6451, квемликлустата (AB680), этрумаденанта (AB928), домваналимаба, AB308, PY159, PY314, AGEN-1223, AGEN-2373, аксикабтагена цилолейцела и брексукабтагена аутолейцела.

[0474] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с иммунотерапией, содержащей

одно или более антител, Т-клеточных рецепторов (TCR), или их антигенсвязывающих фрагментов, или их конъюгатов антитело-лекарственное средство, нацеленных на CD3 мультиспецифических молекул, нацеленных на активирующий NK-клетки рецептор мультиспецифических молекул, или неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих доменов, или белков-миметиков антител, направленных против одной или более мишеней или опухолеассоциированных антигенов (TAA), выбранных из группы, состоящей из следующего: CD19; член A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами (MS4A1; CD20); CD22 (SIGLEC2); CD27 (TNFRSF7); TNFRSF8 (CD30); CD33 (SIGLEC3); CD37; CD38; CD40 (TNFRSF5), CD44; CD47; CD48 (SLAMF2); CD52; CD70 (TNFSF7; CD27L); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E; CD73), эктонуклеозид-трифосфат-дифосфогидролаза 1 (CD39), CD74; CD79B; CD80; CD86; альфа-субъединица рецептора интерлейкина-3 (IL3RA), проминин 1 (PROM1; CD133); TNFRSF9 (CD137); синдекан 1 (SDC1; CD138); молекула CD200 (CD200); альфа-фетопротеин (AFP), BAG-кошаперон 6 (BAG6); протоонкоген MET, рецепторной тирозинкиназы (MET); протоонкоген KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT); член A семейства лектиновых доменов C-типа 12 (CLEC12A; CD371); член 9A семейства лектиновых доменов C-типа (CLEC9A; CD370); кадгерин 3 (CDH3); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1); фактор свертывания крови III, тканевый фактор (F3); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10; CLL1); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин A1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; ERBB; HER1); вариант III EGFR (EGFRvIII); EPH-рецептор A2 (EPHA2); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER-2/neu); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1); фолатный рецептор 1 (FOLR1); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB; остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C); E6 вируса папилломы человека (HPV); E7 HPV; презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса I неоантигены, презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса II неоантигены, главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I,

G (HLA-G); последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I (MICA); последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I (MICB); бета-субъединица 7 интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B1 (LILRB1; ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2 (LILRB2; ILT4); белок 3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член C3 семейства MAGE (MAGEC3); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, включая MUC1/A, C, D, X, Y, Z и REP); муцин 16 (MUC16; CA125); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1; B7-H6); некдин, член семейства MAGE (NDN); молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); белок промиелоцитарного лейкоза (PML); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR); член 6 семейства SLAM (SLAMF6); член 7 семейства SLAM (SLAMF7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10 (SIGLEC10); член 2 семейства 34 переносчиков растворенных веществ (фосфат натрия) сигнальных регуляторных белков-альфа (SIRPA) (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6); член 1 семейства Stap (STEAP1); белок 2 подавления туморогенности (ST2); член 4 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF4; OX40); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNFRSF10A (DR4, TRAILR1); TNFRSF10B (DR5, TRAILR2); TNFRSF13B (BAFF); TNFRSF17 (BCMA); TNFRSF18 (GITR); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1) и его изоформы; инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2); трофобластический гликопротеин (TPBG); трофинин (TRO); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюиса Y.

[0475] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, слитый белок Fc-IL-2v, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с иммунотерапией, содержащей

одно или более антител, Т-клеточных рецепторов (TCR), или их антигенсвязывающих фрагментов, или их конъюгатов антитело-лекарственное средство, нацеленных на CD3 мультиспецифических молекул, нацеленных на активирующий NK-клетки рецептор мультиспецифических молекул, или неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих доменов, или белков-миметиков антител, которые связываются с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (TAA), презентированным в молекуле главного комплекса гистосовместимости (MHC): В некоторых вариантах осуществления TAA представляет собой раково-тестикулярный антиген. В некоторых вариантах осуществления раково-тестикулярный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: акрозин-связывающий белок (ACRBP; CT23, OY-TES-1, SP32; № гена в NCBI: 84519), альфа-фетопротеин (AFP; AFPD, FETA, HPAFP; № гена в NCBI: 174); заякоривающий А-киназу белок 4 (AKAP4; AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82; № гена в NCBI: 8852), содержащий домен AAA белок 2 семейства АТФаз (ATAD2; ANCCA, CT137, PRO2000; № гена в NCBI: 29028), каркасный белок кинетохора 1 (KNL1; AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105; № гена в NCBI: 57082), центросомальный белок 55 (CEP55; C10orf3, CT111, MARCH, URCC6; № гена в NCBI: 55165), раково-тестикулярный антиген 1A (CTAG1A; ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1; № гена в NCBI: 246100), раково-тестикулярный антиген 1B (CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1; № гена в NCBI: 1485), раково-тестикулярный антиген 2 (CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B; № гена в NCBI: 30848), подобный CCCTC-связывающему фактору белок (CTCFL; BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2; № гена в NCBI: 140690), катенин-альфа 2 (CTNNA2; CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR; № гена в NCBI: 1496), раково-тестикулярный антиген 83 (CT83; CXorf61, KK-LC-1, KKLC1; № гена в NCBI: 203413), циклин A1 (CCNA1; CT146; № гена в NCBI: 8900), DEAD-бокс-геликаза 43 (DDX43; CT13, HAGE; № гена в NCBI: 55510), ассоциированный с развитием плюрипотентности белок 2 (DPPA2; CT100, ECAT15-2, PESCRG1; № гена в NCBI: 151871), экспрессируемый в яичках плода и взрослого белок 1 (FATE1; CT43, FATE; № гена в NCBI: 89885), антиген саркомы FMR1 (FMR1NB; CT37, NY-SAR-35, NYSAR35; № гена в NCBI: 158521), белок 1, содержащий домен HORMA, (HORMAD1; CT46, NOHMA; № гена в NCBI: 84072), белок 3, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2, (IGF2BP3; CT98, IMP-3, IMP3, KOC, KOC1, VICKZ3; № гена в NCBI: 10643), белок лейциновой застежки 4 (LUZP4; CT-28, CT-8, CT28, HOM-TES-85; № гена в NCBI: 51213), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K; CT97, HSJ001348, URLC10, ly-6K; № гена в NCBI: 54742), белок Maelstrom

(MAEL; CT128, SPATA35; № гена в NCBI: 84944), член A1 семейства MAGE (MAGEA1; CT1.1, MAGE1; № гена в NCBI: 4100); член A3 семейства MAGE (MAGEA3; CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MAGEA6; № гена в NCBI: 4102); член A4 семейства MAGE (MAGEA4; CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B; № гена в NCBI: 4103); член A11 семейства MAGE (MAGEA11; CT1.11, MAGE-11, MAGE11, MAGEA-11; № гена в NCBI: 4110); член C1 семейства MAGE (MAGEC1; CT7, CT7.1; № гена в NCBI: 9947); член C2 семейства MAGE (MAGEC2; CT10, HCA587, MAGEE1; № гена в NCBI: 51438); член D1 семейства MAGE (MAGED1; DLXIN-1, NRAGE; № гена в NCBI: 9500); член D2 семейства MAGE (MAGED2; 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2; № гена в NCBI: 10916), член 20B семейства кинезинов (KIF20B; CT90, KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1; № гена в NCBI: 9585), компонент NUF2 кинетохорного комплекса NDC80 (NUF2; CDCA1, CT106, NUF2R; № гена в NCBI: 83540), фактор экспорта ядерной РНК 2 (NXF2; CT39, TAPL-2, TCP11X2; № гена в NCBI: 56001), содержащий домен PAS репрессор 1 (PASD1; CT63, CT64, OXTES1; № гена в NCBI: 139135), PDZ-связывающая киназа (PBK; CT84, HEL164, Nori-3, SPK, TOPK; № гена в NCBI: 55872), piwi-подобный белок 2 РНК-опосредованного сайленсинга генов (PIWIL-2; CT80, HILI, PIWIL1L, mili; № гена в NCBI: 55124), ген предпочтительно экспрессируемого при меланоме антигена (PRAME; CT130, MAPE, OIP-4, OIP4; № гена в NCBI: 23532), ассоциированный со спермой антиген 9 (SPAG9; CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, PHET, PIG6; № гена в NCBI: 9043),член A1 семейства белков спермы, ассоциированных с ядром в X-хромосоме (SPANXA1; CT11.1, CT11.3, NAP-X, SPAN-X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A; № гена в NCBI: 30014), член A2 семейства SPANX (SPANXA2; CT11.1, CT11.3, SPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANXA, SPANXC; № гена в NCBI: 728712), член C семейства SPANX (SPANXC; CT11.3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE; № гена в NCBI: 64663), член D семейства SPANX (SPANXD; CT11.3, CT11.4, SPANX-C, SPANX-D, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16.1; № гена в NCBI: 64648), член 1 семейства SSX (SSX1; CT5.1, SSRC; № гена в NCBI: 6756), член 2 семейства SSX (SSX2; CT5.2, CT5.2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX; № гена в NCBI: 6757), белок 3 синаптонемного комплекса (SYCP3; COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4; № гена в NCBI: 50511), экспрессируемый семенниками белок 14, фактор формирования межклеточного мостика (TEX14; CT113, SPGF23; № гена в NCBI: 56155), член 3 семейства факторов транскрипции Dp (TFDP3; CT30, DP4, HCA661; № гена в NCBI: 51270), сериновая протеаза 50 (PRSS50; CT20, TSP50; № гена в NCBI: 29122), протеинкиназа TTK (TTK; CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT; № гена в NCBI: 7272) и белок с «цинковыми пальцами» 165 (ZNF165; CT53, LD65, ZSCAN7; № гена в NCBI: 7718). Рецепторы Т-клеток (TCR) и TCR-подобные

антитела, которые связываются с эпитопом раково-тестикулярного антигена, презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC), известны в данной области техники и могут использоваться в описанных в настоящем документе гетеродимерах. Раково-тестикулярные антигены, связанные с неоплазией, обобщены, например, в Gibbs, *et al., Trends Cancer* 2018 Oct;4(10):701-712 и на веб-сайте базы данных CT по адресу cta.lncc.br/index.php. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом NY-ESO-1, презентированным в MHC, включают GSK01 (NY-ESO-1) и описанные, например, в Stewart-Jones, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Apr 7;106(14):5784-8; WO2005113595, WO2006031221, WO2010106431, WO2016177339, WO2016210365, WO2017044661, WO2017076308, WO2017109496, WO2018132739, WO2019084538, WO2019162043, WO2020086158 и WO2020086647. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом PRAME, презентированным MHC, включают IMC-F106C (PRAME) и описанные, например, в WO2011062634, WO2016142783, WO2016191246, WO2018172533, WO2018234319 и WO2019109821. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом варианта MAGE, презентированного MHC, описаны, например, в WO2007032255, WO2012054825, WO2013039889, WO2013041865, WO2014118236, WO2016055785, WO2017174822, WO2017174823, WO2017174824, WO2017175006, WO2018097951, WO2018170338, WO2018225732 и WO2019204683. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом альфа-фетопротеина (AFP), презентированного MHC, описаны, например, в WO2015011450. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом SSX2, презентированного MHC, описаны, например, в WO2020063488. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом KK-LC-1 (CT83), презентированного MHC, описаны, например, в WO2017189254.

Иллюстративные механизмы действия

[0476] В различных вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов могут быть разделены по механизму их действия, например, на следующие группы:

[0477] антиметаболиты/противораковые агенты, такие как аналоги пиримидина флоксуридин, капецитабин, цитарабин, CPX-351 (липосомальный цитарабин, даунорубицин) и TAS-118;

[0478] аналоги пурина, антагонисты фолиевой кислоты (такие как пралатрексат), кладрибин, пентостатин, флударабин и родственные ингибиторы;

[0479] антипролиферативные/антимитотические агенты, включая натуральные продукты, такие как алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин) и разрушители микротрубочек, такие как таксан (паклитаксел, доцетаксел), винбластин, нокодазол, эпотилоны, винорелбин (NAVELBINE®), PM-184, BAL-101553 (лисаванбулин), OXI-4503, флуорапацин (AC-0001), плинабулин и винфлунин;

[0480] противоопухолевые или химиотерапевтические агенты, такие как аналог нуклеозида (например, 5-фторурацил, гемцитабин, фторциклопентенилцитозин (RX-3117), цитарабин, кладрибин, пентостатин, флударабин, DFP-10917), таксан (например, паклитаксел, наб-паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел), координационные комплексы платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, недаплатин, триплатин тетранитрат, фенантриплатин, пикоплатин, сатраплатин, дициклоплатин, эптаплатин, лобаплатин, мириплатин), ингибитор дигидрофолатредуктазы (DHFR) (например, метотрексат, триметрексат, пеметрексед), ингибитор топоизомеразы (например, доксорубицин, даунорубицин, дактиномицин, DaunoXome, Caelyx, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубицин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузоксан, топотекан, иринотекан, MM-398 (липосомальный иринотекан), восароксин и GPX-150, альдоксорубицин, AR-67, мавелертиниб, AST-2818, авитиниб (ACEA-0010), ирофульвен (MGI-114)), алкилирующий агент (например, TEMODAR® (темозоломид; CCRG-81045), азотистый иприт (например, циклофосфамид, хлорметин, урамустин или урациловый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин, темозоломид, кармустин), нитромочевина (например, кармустин, ломустин, стрептозоцин), алкилсульфонат (например, бусульфан)), ингибитор репарации ДНК (например, KRX-0402) и их смеси;

[0481] ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (например, DNMT1 (№ гена в NCBI: 1786); DNMT3A (№ гена в NCBI: 1788)), такие как RRx-001 (производное динитроазетидина);

[0482] ингибиторы ДНК-топоизомеразы II (например, TOP2A (№ гена в NCBI: 7153); TOP2B (№ гена в NCBI: 7155)), такие как пиксантрон (PIXUVRI®), собузоксан (MST-16) и эпиподофиллотоксины (этопозид, тенипозид);

[0483] ингибиторы ДНК-топоизомеразы I (TOP1; № гена в NCBI: 7150), такие как амрубицин (SM-5887), иринотекан гидрохлорид, Onivyde;

[0484] двойные ингибиторы ДНК-топоизомеразы I (TOP1) / альфа-субъединицы индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1A; № гена в NCBI: 3091), такие как PEG-SN38 (фиртекан пэгол);

[0485] ингибиторы альфа-субъединицы индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1A), такие как PT-2977, PT-2385;

[0486] агенты, повреждающие ДНК, такие как актиномицин, амсакрин, бусульфан, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид (CYTOXAN®), дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, DEBDOX, эпирубицин, ифосфамид, мелфалан, мерхлорэтамин, митомицин C, митоксантрон, нитрозомочевина, прокарбазин, таксол, таксотер, тенипозид, этопозид и триэтилентиофосфорамид;

[0487] агенты, гипометилирующие ДНК, такие как гвадецитабин (SGI-110), децитабин, азацитидин (CC-486), ASTX727;

[0488] олигонуклеотиды ДНКи, нацеленные на Bcl-2, например, PNT2258; агенты, которые активируют или реактивируют латентный вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), такие как панобиностат и ромидепсин;

[0489] ингибиторы ДНК-полимеразы, такие как сапацитабин;

[0490] ингибиторы ДНК-полимеразы/рибонуклеотидредуктазы, такие как клофарабин;

[0491] олигонуклеотиды ДНК-интерференции, например, PNT2258, AZD-9150;

[0492] деструкторы фосфорилированной РНК-полимеразы II, такие как ZEPZELCA™ (лурбинектедин; PM-1183);

[0493] ингибитор синтеза рРНК (ингибирует обусловленную РНК-полимеразой I транскрипцию рРНК), такой как CX-5461;

[0494] ингибиторы фактора элонгации 1 альфа 2 (EEF1A2; № гена в NCBI: 1915), такие как платидепсин (APLIDIN®);

[0495] антипролиферативные/антимитотические алкилирующие агенты, такие как азотистый иприт, циклофосфамид, и аналоги (например, мелфалан, хлорамбуцил, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилнитрозомочевины (например, кармустин) и аналоги, стрептозоцин и триазены (например, дакарбазин);

[0496] антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (метотрексат);

[0497] ингибиторы клеточного цикла/микротрубочек, такие как эрибулина мезилат;

[0498] координационные комплексы платины (например, цисплатин, оксилоплатин и карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан и аминоглутетимид;

[0499] антибиотики, такие как дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин);

[0500] гормоны, аналоги гормонов (например, эстроген, тамоксифен, гозерелин, бикалутамид и нилутамид) и ингибиторы ароматазы (например, летрозол и анастрозол);

[0501] модуляторы рецептора 1 эстрогена (ESR1, также известный как ER; № гена в NCBI: 2099), такие как базедоксифен (например, стимулирует рецепторы эстрогена в костях и оказывает антагонистическое действие на молочную железу и матку);

[0502] селективные деструкторы рецепторов эстрогена (SERD), такие как фулвестрант (Faslodex®), RG6046, RG6047, RG6171, элацестрант (RAD-1901), SAR439859 и AZD9496, AZD9833;

[0503] селективные ковалентные антагонисты рецепторов эстрогена (SERCA), например, H3B-6545;

[0504] селективный модулятор рецепторов андрогенов (SARM), например, GTX-024, даролутамид;

[0505] агонисты эстрогена рецептора/антагонисты рецептора прогестерона, такие как TRI-ЦИКЛЕН LO (норэтиндрон + этинил эстрадиол);

[0506] агонисты рецептора прогестерона (PGR; № гена в NCBI: 5241), такие как левоноргестрел;

[0507] антитромбоцитарные агенты; антикоагулянты, такие как гепарин, синтетические соли гепарина и другие ингибиторы тромбина;

[0508] фибринолитические агенты, такие как тканевой активатор плазминогена, стрептокиназа, урокиназа, аспирин, дипиридамол, тиклопидин и клопидогрель;

[0509] антимиграционные агенты; антисекреторные агенты (например, бревелдин);

[0510] иммунодепрессанты, такие как такролимус, сиролимус, азатиоприн и микофенолят;

[0511] ингибиторы фактора роста и ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов;

[0512] антагонисты альфа-адреноцепторов (например, адреноцептор альфа 1A (ADRA1A; № гена в NCBI: 148; адреноцептор альфа 1B (ADRA1B; № гена в NCBI: 147; адренорецептор альфа 1D (ADRA1D; № гена в NCBI: 146; адреноцептор альфа 2A

(ADRA2A; № гена в NCBI: 150; адренорецептор альфа 2B; ADRA2B; № гена в NCBI: 151; адренорецептор альфа 2C (ADRA2C; № гена в NCBI: 152), такие как феноксибензамин гидрохлорид (для инъекций, феохромоцитома);

[0513] антагонисты андрогенового рецептора (AR; № гена в NCBI: 367), такие как нилутамид;

[0514] антитела к кадгерину 6 (CDH6; № гена в NCBI: 1004), такие как HKT-288;

[0515] антитела к содержащему богатые лейцином повторы белку 15 (LRRC15; № гена в NCBI: 131578), такие как ABBV-085. ARGX-110;

[0516] блокаторы рецепторов ангиотензина, доноры оксида азота;

[0517] антисмысловые олигонуклеотиды, такие как AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (прексигеберсен), IONIS-STAT3-2.5Rx;

[0518] антитела к ангиопоэтину 2 (ANGPT2; № гена в NCBI: 285), такие как MEDI3617 и LY3127804;

[0519] антитела к ангиопоэтину 1 (ANGPT1; № гена в NCBI: 284)/ANGPT2, такие как AMG-780;

[0520] антитела к рецептору колониестимулирующего фактора 1 (CCSF1R; № гена в NCBI: 1436), такие как эмактузумаб, LY3022855, AMG-820, FPA-008 (кабирализумаб);

[0521] антитела к эндоглину (ENG; № гена в NCBI: 2022), такие как TRC105 (каротуксимаб);

[0522] антитело к главному комплексу гистосовместимости, класс II, DR (например, HLA-DRA (№ гена в NCBI: 3122); HLA-DRB1 (№ гена в NCBI: 3123; HLA-DRB3 (№ гена в NCBI: 3125), такое как IMMU-114;

[0523] антитело к главному комплексу гистосовместимости, класс I, G (HLA-G; № гена в NCBI: 3135), такое как TTX-080;

[0524] антитело к лейкоцитарному иммуноглобулиноподобному рецептору B2 (LILRB2, также известный как CD85D, ILT4; № гена в NCBI: 10288), такое как JTX-8064, MK-4830, IO-108;

[0525] антитело к лейкоцитарному иммуноглобулиноподобному рецептору B1 (LILRB1, также известный как CD85J, ILT-2, ILT2, LIR-1, LIR1, MIR-7, MIR7, PIR-B,

PIRB (№ гена в NCBI: 10859), такое как BND-22, 12D12, 30A10, 11D9.A4, димер c138, NGM-707, IMC138, HuB1-176-N297A;

[0526] модулятор антигена HLA, такой как FIT-001, NeoTCR-P1;

[0527] ингибиторы EPH-рецептора A2 (EPHA2; № гена в NCBI: 1969), такие как MM-310;

[0528] антитела к EPH-рецептору A3 (№ гена в NCBI: 2042), такие как фибатузумаб (KB-004);

[0529] антитела к CD37 (№ гена в NCBI: 951), такие как отлертузумаб (TRU-016);

[0530] ингибиторы рецептора фактора роста фибробластов (например, FGFR1 (№ гена в NCBI: 2260), FGFR2 (№ гена в NCBI: 2263), FGFR3 (№ гена в NCBI: 2261), такие как LY3076226, B-701, AZD4547, GAL-F2, hFR2-14, FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, JNJ-42756493, LY2874455, Debio-1347;

[0531] антитела к белку комплемента C5 (C5; № гена в NCBI: 727), такие как ULTOMIRIS® (равулизумаб; ALXN-1210); экулизумаб;

[0532] антитела к молекуле адгезии эпителиальных клеток (EPCAM; № гена в NCBI: 4072), такие как эдреколомаб, катумаксомаб, адекатумумаб, VB4-845, 17-1A и IGN101;

[0533] антитела к молекуле клеточной адгезии CEA (например, CEACAM3; (№ гена в NCBI: 1084); CEACAM5 (№ гена в NCBI: 1048); CEACAM6; также известный как CD66c; № гена в NCBI: 4680)), такие как лабетузумаб, цергутузумаб амуналейкин (RG7813);

[0534] антитела к CEACAM6, такие как BAY-1834942, NEO-201 (CEACAM 5/6);

[0535] антитела к дисиалоганглиозиду GD2, такие как APN-301; ch14.18/CHO (динутуксимаб бета);

[0536] антитела к карбоангидразе 9 (CA9, CAIX; № гена в NCBI: 768), такие как TX-250, cG250;

[0537] антитела к муцину 1, ассоциированному с клеточной поверхностью (MUC1; № гена в NCBI: 4582), такие как гатипотузумаб, Mab-AR-20,5;

[0538] ингибиторы MUC1, такие как пентумомаб, ореговомаб, кантузумаб и GO-203-2C;

[0539] антитела к CD33 (№ гена в NCBI: 945; также известный как SIGLEC3), такие как гемтузумаб озогамицин (Mylotarg), IMGN-779;

[0540] антитела к члену A семейства лектиновых доменов C-типа 12 (CLEC12A, также известный как CD371, CLL-1, CLL1; № гена в NCBI: 160364) (см., например, WO 2017/173384);

[0541] антитела к иммуноглобулину-каппа (IGK; № гена в NCBI: 50802), такие как MDX-1097 (IST-1097 или KappaMab);

[0542] антитела к молекуле CD55 (группа крови Cromer) (CD55; № гена в NCBI: 1604), такие как PAT-SC1;

[0543] антитела к фолатгидролазе 1 (FOLH1; также известная как PSMA; № гена в NCBI: 2346), такие как ATL-101, ADC и J591;

[0544] антитела к семафорину 4D (SEMA4D; также известный как CD100; № гена в NCBI: 10507), такие как VX-15;

[0545] антитела к фукозил-GM1, например, BMS-986012;

[0546] антитела к миостатину (MSTN, также известный как GDF8; № гена в NCBI: 2660), такие как ландогрозумаб (LY2495655);

[0547] антитела к дельтаподобному каноническому лиганду 3 Notch (DLL3; № гена в NCBI: 10683), такие как ровалпитузумаб тесирин (Rova-T);

[0548] антитела к дельтаподобному каноническому лиганду 4 Notch (DLL4; № гена в NCBI: 54567), такие как демцизумаб;

[0549] антитела к кластерину (CLU; № гена в NCBI: 1191), такие как AB-16B5;

[0550] антитела к эфрину A4 (EFNA4; № гена в NCBI: 1945), такие как PF-06647263;

[0551] антитела к мезотелину (MSLN; № гена в NCBI: 10232), такие как BMS-986148, Anti-MSLN-MMAE, SEL-403;

[0552] антитела к члену 2 семейства 34 переносчиков растворенных веществ (SLC34A2; также известный как NaPi2b, PULAM; NPTIIb; NAPI-3B; NAPI-IIb; № гена в NCBI: 10568), такие как лифастузумаб ведотин (RG7599);

[0553] H + K+АТФазы, например, омепразол, эстомеразол;

[0554] антитела к трансформирующему фактору роста бета 1 (TGFB1, также известный как TGF-beta1, TGFB, TGFbeta; № гена в NCBI: 7040), такие как SAR439459, XOMA 089, NIS793;

[0555] антитела к содержащему богатые лейцином повторы белку 32 (LRRC32, также известный как GARP; № гена в NCBI: 2615) / антитела к TGFB1, такие как ABBV-151;

[0556] антитела к рецептору 2 трансформирующего фактора роста бета (TGFBR2; № гена в NCBI: 7048), такие как LY3022859;

[0557] протоонкоген ROS 1, рецепторная тирозинкиназа (ROS1; № гена в NCBI: 6098) и рецепторной тирозинкиназы ALK (ALK; № гена в NCBI: 238), такие как лоратиниб;

[0558] ингибиторы пан-нейтрофической рецепторной тирозинкиназы 1 (NTRK1; также известная как TRK, TRKA; № гена в NCBI: 4914), ROS-протоонкогена 1, рецепторной тирозинкиназы (ROS1; № гена в NCBI: 6098) и рецепторной тирозинкиназы ALK (ALK; № гена в NCBI: 238), такие как ROZLYTREK® (энтректиниб), репотректиниб (TPX-0005);

[0559] ингибитор нейротрофической рецепторной тирозинкиназы (например, NTRK1 (№ гена в NCBI: 4914); NTRK2 (также известная как TRBK; № гена в NCBI: 4915); NTRK3 (также известная как TRKC; № гена в NCBI: 4916), такой как селитректиниб (BAY 2731954, LOXO-195), ONO-7579, ларотректиб сульфат (VITRAKVI®);

[0560] ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK), такие как алектиниб, церитиниб, алеценза (RG7853), ALUNBRIG® (бригатиниб);

[0561] стимулятор активируемой AMP протеинкиназы (AMPK) (например, PRKAA1; № гена в NCBI: 5562; PRKAA2; № гена в NCBI: 5563), такой как метформина гидрохлорид;

[0562] антитела к CD38 (CD38, также известный как АДФ-рибозилциклаза 1 (ADPRC1); № гена в NCBI: 952), такие как даратумумаб (DARZALEX®), изатуксимаб, MOR-202, TAK-079;

[0563] аттенукин к CD38, например, TAK573;

[0564] стимуляторы содержащего нуклеотидсвязывающий олигомеризационный домен белка 2 (NOD2; также известен как белок 15 с доменом рекрутирования каспазы

(CARD15); № гена в NCBI: 64127), такие как мифамуртид (липосомный), инаригивир сопроксил (SB-9200), IR-103

[0565] ингибиторы протеинкиназы 7 цикла деления клеток (CDC7; № гена в NCBI: 8317), такие как TAK-931;

[0566] ингибиторы члена 1 подсемейства A семейства 11 цитохрома P450 (CYP11A1; № гена в NCBI: 1583), такие как ODM-208 и ODM-209;

[0567] двойные ингибиторы дигидропиримидиндегидрогеназы (DPYD; № гена в NCBI: 1806) / уридинмонофосфатсинтетазы (UMPS; также известная как оротатфосфорибозилтрансфераза (OPRT); № гена в NCBI: 7372), такие как Cefesone (тегафур + гимерацил + отерацил калия);

[0568] агонисты колониестимулирующего фактора 3 (CSF3, также известный как GSCF; № гена в NCBI: 1440), например, NEULASTA® (пелфиграстим), PF-06881894;

[0569] агонисты рецептора гонадотропин-высвобождающего гормона (GNRHR; № гена в NCBI: 2798), такие как ацетат лейпрорелина, депо ацетата лейпрорелина с замедленным высвобождением (ATRIGEL), памоат трипторелина, ацетат гозерелина;

[0570] антагонисты GNRHR, такие как элаголикс, релюголикс, дегареликс;

[0571] двойные ингибиторы молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM1; № гена в NCBI: 3383) / молекулы CD55 (группа крови Cromer) (CD55; № гена в NCBI: 1604), такие как CAVATAK® (V937);

[0572] ингибиторы лизин-деметилазы 1A (KDM1A, также известный как LSD1; № гена в NCBI: 23028), такие как CC-90011, ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, GSK-2879552;

[0573] ингибиторы лизинметилтрансферазы 2A (KMT2A, также известная как MLL; № гена в NCBI: 4297), такие как KO-539;

[0574] цереблон (CRBN; № гена в NCBI: 51185) агент, модулирующий E3 убиквитинлигазу (CELMoD), такой как CC-92480, CC-90009;

[0575] модулятор CRBN / ингибитор белка с «цинковыми пальцами» 1 семейства IKAROS (IKZF1; № гена в NCBI: 10320) / ингибитор белка с «цинковыми пальцами» 3 семейства IKAROS (IKZF3, также известный как AIOLOS; № гена в NCBI: 22806), такой как ибердомид (CC-220);

[0576] активатор или агонист ретиноидных X рецепторов (например, RXRA (№ гена в NCBI: 6256); RXRB (№ гена в NCBI: 6257); RXRG (№ гена в NCBI: 6258)), такой как алитретиноин, бексаротен (пероральный состав), IRX4204;

[0577] агонисты рецептора ретиноевой кислоты (например, альфа-рецептора ретиноевой кислоты (RARA; № гена в NCBI: 5914); бета-рецептора ретиноевой кислоты (RARB № гена в NCBI: 5915); гамма-рецептора ретиноевой кислоты (RARG; № гена в NCBI: 5916), такие как третиноин;

[0578] ингибиторы альфа-рецептора ретиноевой кислоты (RARA), такие как SY-1425;

[0579] агонисты сходного с RAR орфанного рецептора C (RORC, также известный как RORG, RZR-GAMMA, RZRG; № гена в NCBI: 6097), такие как цинтироргон (LYC-55716);

[0580] ингибиторы взаимодействующей с рецептором серин/треониновой протеинкиназы 1 (RIPK1; № гена в NCBI: 8737), такие как GSK-3145095;

[0581] ингибиторы ферментативного каскада сумоилирования, такие как TAK-981. TAK-981 нацеливается и ковалентно связывается с небольшим убиквитин-подобным белком-модификатором (например, SUMO1 (№ гена в NCBI: 7341); SUMO2 (№ гена в NCBI: 6613); SUMO3 (№ гена в NCBI: 6612); SUMO4 (№ гена в NCBI: 387082), образуя аддукт с белком SUMO (аддукт TAK-981-SUMO). Это предотвращает перенос SUMO с активирующего SUMO фермента (SAE) на конъюгирующий SUMO фермент UBC9. Это предотвращает конъюгирование SUMO с остатками лизина на белках-мишенях и устраняет множество клеточных процессов, опосредуемых сумоилированными белками;

[0582] агонисты протоонкогена MPL, рецептора тромбопоэтина (MPL, также известный как TPOR; № гена в NCBI: 4352), такие как PROMACTA® (элтромбопаг);

[0583] агонист рецептора тиреоидного гормона (например, альфа-рецептора тироидного гормона (THRA; № гена в NCBE: 7067); агонист бета-рецептора тиреоидного гормона (THRB; № гена в NCBI: 7068), такой как левотироксин-натрий (SYNTHROID®);

[0584] ингибиторы сигнального регуляторного белка альфа (SIRPA, № гена в NCBI: 140885), такие как AL-008, RRx-001, CTX-5861, FSI-189 (GS-0189), ES-004, BI765063, ADU1805, CC-95251 и нацеленные на SIRPα агенты, описанные в WO200140307, WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253, WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399, WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669, WO2018107058, WO2018190719,

WO2018210793, WO2019023347, WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170 и WO2020068752;

[0585] ингибиторы развития эмбриональной эктодермы (EED; № гена в NCBI: 8726), такие как MAK683;

[0586] ингибитор дигидрофолатредуктазы DHFR (№ гена в NCBI: 1719) /метаболический ингибитор — аналог фолата, такой как пралатрексат;

[0587] антагонисты фолатов, например арфолитиксорин;

[0588] ингибиторы DHFR/фосфорибозилглицинамид формилтрансферазы, фосфорибозилглицинамид синтетазы, фосфорибозиламиноимидазол синтетазы (GART; № гена в NCBI: 2618) / тимидилатсинтазы (TYMS; № гена в NCBI: 7298), такие как пеметрексед динатрий;

[0589] ингибиторы TYMS, такие как ONX-0801;

[0590] генная терапия тимидинкиназой HSV, например аглатимаген бесаденовек, также известный как AdV-tk;

[0591] ингибитор MAP-киназы p38 (например, MAPK1 (№ гена в NCBI: 5594); MAPK14 (№ гена в NCBI: 1432); MAPK11 (№ гена в NCBI: 5600); MAPK12 (№ гена в NCBI: 6300) MAPK13 (№ гена в NCBI: 5603)), такой как ралиметиниб (LY2228820);

[0592] ингибитор аргининметилтрансферазы (PRMT) (например, PRMT1 (№ гена в NCBI: 3276); PRMT3 (№ гена в NCBI: 10196); PRMT5 (№ гена в NCBI: 10419); PRMT6 (№ гена в NCBI: 55170)), например MS203, PF-06939999, GSK3368715, GSK3326595;

[0593] ингибиторы метионинаминопептидазы 2 (METAP2; № гена в NCBI: 10988), такие как M8891, APL-1202;

[0594] ингибиторы протеинаргининметилтрансферазы 5 (PRMT5; № гена в NCBI: 10419), такие как GSK-3326595;

[0595] стимуляторы пегилированной аргининдеиминазы (например, PADI1 (№ гена в NCBI: 29943); PADI2 (№ гена в NCBI: 11240); PADI3 (№ гена в NCBI 51702); PADI4 (№ гена в NCBI: 23569); PADI6 (№ гена в NCBI: 353238)), например пегаргиминазы (ADI-PEG-20);

[0596] стимуляторы аспарагиназы (ASPG; № гена в NCBI: 374569), включая рекомбинантную L-аспарагиназу, кризантаспазу (Erwinase®), GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), каласпаргазу пегол, пегаспагазу;

[0597] ингибиторы глутаминазы (GLS; № гена в NCBI: 2744), например CB-839 (телагленастат), бис-2-(5-фенилацетамидо-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этилсульфид (BPTES);

[0598] ингибиторы сфингозинкиназы 2 (SPHK2; № гена в NCBI: 56848), такие как опаганиб;

[0599] стимуляторы ядерного фактора, подобного эритроиду 2 белка 2 (NFE2L2; № гена в NCBI: 4780), такие как омавелоксолон (RTA-408);

[0600] ингибиторы белка миристоилированного богатого аланином субстрата протеинкиназы C (MARCKS; № гена в NCBI: 4082), например BIO-11006;

[0601] ингибиторы галектина-3 (LGALS3; № гена в NCBI: 3958), такие как GR-MD-02;

[0602] ингибиторы фосфорилированной DEAD-бокс геликазы 5 (DDX5, также известной как p68; № гена в NCBI: 1655), такие как RX-5902 (супиноксин);

[0603] ингибиторы Fas, рецептора смерти на клеточной поверхности (FAS, также известный как CD95; № гена в NCBI: 355), например APG-101, APO-010, асунерцепт;

[0604] антагонисты фактора A роста сосудистого эндотелия (VEGF; № гена в NCBI: 7422) / фактора роста гепатоцитов (HGF; № гена в NCBI: 3082), такие как MP-0250;

[0605] антитела, которые нарушают связывание VEGFA с его когнатными рецепторами связанной с fms рецепторной тирозинкиназой 1 (FLT1, также известной как VEGFR1; № гена в NCBI: 2321) и/или рецептором с доменом, содержащим киназную вставку (KDR, также известным как VEGFR2; № гена в NCBI: 3791), такие как бевацизумаб и его биоаналоги (нацеливающиеся на VEGFA), рамуцирумаб (CYRAMZA™) (нацеливающиеся на VEGFR2), IM-2C6 и CDP791;

[0606] антагонисты VEGFR1/VEGFR2/рецепторной тирозинкиназы 4, связанной с fms (FLT4, также известна как VEGFR3; № гена в NCBI: 2324); например, фруктинтиб;

[0607] ограниченные HLA-A2402/HLA-A0201 эпитопные пептиды VEGFR1/VEGFR2 (см., например, Rahat, *Front Immunol.* (2019) 10:1924; Yoshimura, *et al.*, *Br J Cancer.* (2013) 108(6):1260–1266);

[0608] растворимый рецептор-ловушка, который связывает VEGFA, фактор роста эндотелия сосудов B (VEGFB; № гена в NCBI: 7423) и плацентарный фактор роста (PGF, также известный как PIGF; № гена в NCBI: 5228), такой как афлиберцепт;

[0609] ингибиторы VEGFR (например, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3)/рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) (например, PDGFRA (№ гена в NCBI: 5156); PDGFRB (№ гена в NCBI: 5159), такие как вороланиб;

[0610] антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR; также известный как ERBB, ERBB1, HER1; № гена в NCBI: 1956), такие как CDX-3379, HLX-02, серибантумаб, цетуксимаб, панитумумаб, нимотузумаб и 806;

[0611] erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; также известный как HER2; HER-2/neu; № гена в NCBI: 2064), такие как нератиниб, тукатиниб (ONT-380), и нацеливающие антитела, такие как HERCEPTIN® (трастузумаб), биоаналог трастузумаба, маргетуксимаб, MEDI4276, BAT-8001, пертузумаб (Perjeta), RG6264, ZW25 (биспецифическое HER2-направленное антитело, нацеленное на внеклеточные домены 2 и 4; Cancer Discov. 2019 Jan;9(1):8; PMID: 30504239);

[0612] ингибиторы EGFR/ERBB2, такие как TAK-788, варлитиниб, DZD9008, осимертиниб (AZD-9291), цетуксимаб;

[0613] ингибиторы EGFR/ERBB2/рецептора с киназным вставочным доменом (KDR, также известен как VEGFR; № гена в NCBI: 3791) / EPH-рецептора B4 (EPHB4; № гена в NCBI: 2050), такие как тесеватиниб;

[0614] мутантные селективные ингибиторы EGFR, например, PF-06747775, EGF816 (назартиниб), ASP8273, ACEA-0010, BI-1482694;

[0615] ингибитор ERBB2/деструктор гиалуронана (HA) (несульфатированный гликозаминогликан), такой как Herceptin HYLECTA™ (трастузумаб и гиалуронидаза-oysk);

[0616] деструкторы гиалуронана (HA), такие как PEGPH-20 (пегилированная рекомбинантная HP20 гиалуронидаза);

[0617] агенты, связывающие молекулу CD44 (№ гена в NCBI: 960; рецептор HA), такие как A6 (кэппированный 8-l-аминокислотный пептид (Ac-KPSSPPEE-NH_2; SEQ ID NO: 247), полученный из аминокислотных остатков 136–143 соединительного пептидного домена человеческого урокиназного активатора плазминогена (uPA));

[0618] антитела к epb-b2, рецепторной тирозинкиназе 3 (ERBB3, также известная как HER3; № гена в NCBI: 2065), такие как LJM716, GSK2849330;

[0619] ингибиторы VEGFR (например, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) / EGFR / протоонкогена ret (RET; № гена в NCBI: 5979), такие как CAPRELSA® (вандетаниб);

[0620] ингибиторы рецептора с доменом, содержащим киназную вставку (KDR, также известный как VEGFR2, CD309; № гена в NCBI: 3791) и/или связанной с fms рецепторной тирозинкиназы 4 (FLT4; также известная как VEGFR3; № гена в NCBI: 2324), такие как анлотиниб гидрохлорид (AL3818);

[0621] мутант-специфичные двойные антагонисты/ингибиторы альфа-рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFRA) /протоонкогена KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT; № гена в NCBI: 3815), такие как BLU-285, DCC-2618;

[0622] антитела к протоонкогену MET, рецепторной тирозинкиназе (MET; также известная как c-Met, рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR); № гена в NCBI: 4233), такие как ABBV-399, AMG 102, METMAB и SCH900105;

[0623] низкомолекулярные ингибиторы MET, такие как AMG-337, саволитиниб, тивантиниб (ARQ-197), капматиниб и тепотиниб, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (OMO-1), мерестиниб, HQP-8361;

[0624] ингибиторы MET /VEGFR, такие как BMS-817378, TAS-115;

[0625] ингибиторы MET/рецептора белка 1 стимуляции макрофагов (MST1R, также известный как RON, CD136; № гена в NCBI: 4486), такие как BMS-777607;

[0626] рецепторная тирозинкиназа AXL (AXL; № гена в NCBI: 558), такие как BGB-324 (бемцентиниб), SLC-0211;

[0627] двойные ингибиторы AXL / связанной с fms рецепторной тирозинкиназы 3 (FLT3; № гена в NCBI: 2322), такие как гилтеритиниб;

[0628] ингибиторы протоонкогена KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT, также известный как CD117; № гена в NCBI: 3815), такие как PLX-9486, иматиниба мезилат, JSP-191, BLU-263, CD117-ADC, AZD3229 (ингибитор KIT/PDGFR), телатиниб (ингибитор KIT/PDGF/VEGF2), квизартиниба дигидрохлорид (VANFLYTA®) (FLT3/KIT), пексидартиниб гидрохлорид (PLX3397) (CSF1R/FLT3/KIT), авапритиниб (ингибитор PDGFR/KIT), вороланиб (мультиканазный ингибитор VEGF/PDGFR/KIT) и рипретиниб (ингибитор KIT/PDGFRα). Примеры мультикиназных ингибиторов c-kit, такие как дазатиниб, иматиниб, нилотиниб, сорафениб, ленватиниба мезилат, кабозантиниба малат, AL-8326, ZLJ-33, KBP-7018, сунитиниба малат, производные пазопаниба, AGX-73, ребастиниб, NMS-088, луцитаниба гидрохлорид, мидостаурин, цедираниб, довитиниб, ситраватиниб, тивозаниб, маситиниб, регорафениб, HQP-1351, кабозантиниб, понатиниб и фамитиниба L-малат;

[0629] ингибиторы рецепторных тирозинкиназ класса III, например связанная с FMS тирозинкиназа 3 (FLT3/STK1), рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R/FMS), рецептор фактора стволовых клеток (SCFR/KIT) и рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как квизартиниб дигидрохлорид;

[0630] ингибиторы пан-Pim-проонкогена, серин/треониновой киназы (например, PIM1 (№ гена в NCBI: 5292); PIM2 (№ гена в NCBI: 11040); PIM3 (№ гена в NCBI: 415116)), такие как INCB-053914;

[0631] ингибиторы белка теплового шока HSP90 (например, HSP90AA1 (№ гена в NCBI: 3320); HSP90AB1 (№ гена в NCBI: 3326)), такие как TAS-116, PEN-866, AUY922, оналеспиб (AT13387), SNX-2112, SNX5422;

[0632] двойные ингибиторы ассоциированной с селезенкой тирозинкиназы (SYK; № гена в NCBI: 6850)/янус-киназы (например, JAK1 (№ гена в NCBI: 3716); JAK2 (№ гена в NCBI: 3717); JAK3 (№ гена в NCBI: 3718)), такие как гусацитиниб (ASN002);

[0633] агонисты содержащего пириновый домен белка 3 семейства NLR (NLRP3; № гена в NCBI: 114548), такие как BMS-986299;

[0634] агонисты DExD/H-бокс геликазы 58 (DDX58, также известная как RIG-I; № гена в NCBI: 23586), такие как RGT-100;

[0635] ингибитор члена 1 подсемейства B АТФ-связывающих кассет (ABCB1, также известный как P-GP, PGY1, MDR1, CD243; № в NCBI: 5243), такой как энцеквидар (HM30181; HM30181A);

[0636] антагонисты колониестимулирующего фактора 1 (CSF1; № гена в NCBI: 1435), такие как ARRY-382, BLZ-945;

[0637] ингибиторы Polo-подобной киназы 1 (PLK1; № гена в NCBI: 5347), такие как PCM-075, онвансертиб;

[0638] ингибиторы NEDD8 активирующего фермента E1, субъединицы 1 (NAE1; № гена в NCBI: 8883), такие как певонедистат (TAK-924/MLN4924), TAS-4464; модуляторы плейотропного пути, например, авадомид (CC-122);

[0639] ингибиторы белка M1 семейства Forkhead box (FOXM1; № гена в NCBI: 2305), такие как тиострептон;

[0640] ингибиторы активирующего убиквитин-подобный модификатор фермента 1 (UBA1; № гена: 7317), такие как TAK-243 (MLN7243);

[0641] протоонкоген SRC, нерецепторная тирозинкиназа (SRC; № в NCBI: 6714), такие как VAL-201;

[0642] ингибиторы потенциалзависимых ионных каналов (например, VDAC1 (№ гена в NCBI: 7416); VDAC2 (№ гена в NCBI: 7417); VDAC3 (№ гена в NCBI: 7419)) / гексокиназы 2 (HK2; № гена в NCBI: 3099), такие как VDA-1102;

[0643] ингибиторы транскрипционного фактора 1 теплового шока (HSF1; № гена в NCBI: 3297), такие как рогинитиб;

[0644] ингибитор эукариотического фактора инициации трансляции 4A (например, EIF4A1 (№ гена в NCBI: 1973); EIF4A2 (№ гена в NCBI: 1974); EIF4A3 (№ гена в NCBI: 9775)), такой как eFT226;

[0645] стимуляторы гена опухолевого белка p53 (TP53; № гена в NCBI: 7157, такие как Ad-p53 (гендицин); стимуляторы белка-супрессора опухолей TP53, такие как кеветрин;

[0646] индукторы дифференцировки клеток острого промиелоцитарного лейкоза (APML, APL) и ингибиторы пролиферации, такие как третиноин;

[0647] ингибиторы сиртуина-3 (SIRT3; № гена в NCBI: 23410), такие как YC8-02;

[0648] ферментно-заместительная терапия аргиназы 1 (ARG1; № гена в NCBI: 383), такая как пегзиларгиназа;

[0649] нацеленные на инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1; № гена в NCBI: 54210), антитела, такие как PY159;

[0650] нацеленные на инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2; № гена в NCBI: 54209), антитела, такие как PY314;

[0651] опухолеассоциированный трансдуктор 2 кальциевого сигнала (TACSTD2) (№ гена в NCBI: 4070; EGP-1, EGP1, GA733-1, GA7331, GP50, M1S1, TROP-2, TROP2), нацеливающие антитела, такие как сацитузумаб (например, сацитузумаб говитекан), TROP2-XPAT (Amunix), BAT-8003 (Bio-Thera Solutions), TROP-2-IR700 (Chiome Bioscience), датопотамаб дерукстекан (Daiichi Sankyo, AstraZeneca), GQ-1003 (Genequantum Healthcare, Samsung BioLogics), DAC-002 (Hangzhou DAC Biotech, Shanghai Junshi Biosciences), сацитузумаб говитекан (Gilead Sciences), E1-3s (Immunomedics/Gilead, IBC Pharmaceuticals), TROP2-TRACTr (Janux Therapeutics), LIV-2008 (LivTech/Chiome, Yakult Honsha, Shanghai Henlius BioTech), LIV-2008b (LivTech/Chiome), антитела к TROP-2a (Oncoxx), антитела к TROP-2b (Oncoxx), OXG-64 (Oncoxx), OXS-55 (Oncoxx),

гуманизированный антительный конъюгат к Trop2-SN38 (Shanghai Escugen Biotechnology, TOT Biopharma), конъюгат антитело к Trop2 -CLB-SN-38 (Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical), SKB-264 (Sichuan Kelun Pharmaceutical/Klus Pharma), TROP2-Ab8 (Abmart), Trop2-IgG (Nanjing Medical University (NMU)), 90Y-DTPA-AF650 (Peking University First Hospital), hRS7-CM (SynAffix), 89Zr-DFO-AF650 (University of Wisconsin-Madison), антитело к Trop2 (Mediterranea Theranostic, LegoChem Biosciences), KD-065 (Nanjing KAEDI Biotech);

[0652] ингибиторы протоонкогена MDM2 (MDM2; № гена в NCBI: 4193), такие как сиремадлин (NVP-HDM201), идасанутлин (RG7388), DS-3032b, RG7775, AMG-232, NVP-CMG-097 (CMG-097);

[0653] двойные ингибиторы MDM2/MDM4, регулятора p53 (MDM4, также известный как MDMX; № гена в NCBI: 4194), такие как ALRN-6924;

[0654] ингибиторы белка кинезинового веретена (KIF11, также известный как HKSP; № гена в NCBI: 3832), такие как филанезиб (ARRY-520);

[0655] CD80 (№ гена в NCBI: 941)-Fc слитый белок, такой как FPT-155;

[0656] член 2 группы H подсемейства 1 ядерных рецепторов (NR1H2, также известный как печеночный X-рецептор бета (LXRB); № гена в NCBI: 7376), такие как RGX-104;

[0657] ингибиторы киназы 4, ассоциированная с рецептором интерлейкина 1 (IRAK4; № гена в NCBI: 51135), такие как CA-4948;

[0658] кальмодулин 1 (CALM1; № гена в NCBI: 801)-связывающий пептид, такой как CBP-501;

[0659] антагонисты члена 1 группы C подсемейства 3 ядерных рецепторов (NR3C1, также известный как глюкокортикоидный рецептор (GR); № гена в NCBI: 2908), такие как релакорилант (CORT-125134);

[0660] миметики diablo IAP-связывающего митохондриального белка (DIABLO, также известного как второй митохондриальный активатор каспаз (SMAC); № гена в NCBI: 56616), такие как киапавир, BI-891065, TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406;

[0661] катионный противомикробный онколитический пептид, полученный пепсин-опосредованным гидролизом железосодержащего бычьего гликопротеина

лактотрансферрина (LTF, также известный как лактоферрин (Lf); № гена в NCBI: 280846), такой как LTX-315 (руксотемидид);

[0662] ингибиторы экспортина 1 (XPO1; № гена в NCBI: 7514), такие как элтанексор, селинексор (KPT-330);

[0663] карбогидрат-сульфотрансфераза 15 (CHST15; № гена в NCBI: 51363), ингибиторы гена, такие как STNM-01;

[0664] антагонисты соматостатинового рецептора 2 (SSTR2; № гена в NCBI: 6752), такие как OPS-201;

[0665] стимуляторы гена CCAAT энхансер-связывающего белка альфа (CEBPA; № гена в NCBI: 1050), такие как MTL-501;

[0666] модуляторы гена ингибитора 3 сигнального пути WNT dickkopf (DKK3; № гена в NCBI: 27122), такие как MTG-201;

[0667] ингибиторы киназы B1 рибосомального белка S6 (RPS6KB1, также известный как p70-S6K; № гена в NCBI: 6198), такие как MSC2363318A;

[0668] нацеленный на трансферриновый рецептор (TFRC, также известный как CD71, TFR1; № гена в NCBI: 7037) конъюгат протело-лекарственное средство (PDC), такой как CX-2029 (ABBV-2029);

[0669] ингибиторы серин/треонинкиназы ATM (ATM, также известна как мутированная при атаксии-телеангеэктазии; № гена в NCBI: 472), такие как AZD0156, AZD1390;

[0670] ингибиторы киназы 1 контрольной точки (CHEK1, также известна как CHK1; № гена в NCBI: 1111), такие как GDC-0575, LY2606368 (прексасертиб), SRA737, RG7741 (CHK1/2);

[0671] ингибиторы энхансера субъединицы zeste гомолога 2 policomb-репрессивного комплекса 2 (EZH2; № гена в NCBI: 2146), такие как таземетостат, CPI-1205, GSK2816126, PF06821497;

[0672] антитела к альфа-субъединице рецептора колониестимулирующего фактора 2 (CSF2RA, также известный как GM-CSF; № гена в NCBI: 1438), такие как линзилумаб;

[0673] ингибиторы протеинкиназы, ДНК-активированной, каталитической субъединицы (PRKDC, также известна как DNA-PKC, DNAPK, DNPK1; № гена в NCBI: 5591), такие как MSC2490484A (недисертиб), VX-984, AsiDNA (DT-01);

[0674] ингибиторы протеинкиназы C (PKC) (например, PRKCA (№ гена в NCBI: 5578); PRKCB (№ гена в NCBI: 5579); PRKCQ (№ гена в NCBI: 5588); PRKCE (№ гена в NCBI: 5581); PRKCI (№ гена в NCBI: 5584); PRKCZ (№ гена в NCBI: 5590); PRKCD (№ гена в NCBI: 5580); PRKCH (№ гена в NCBI: 5583); PRKCG (№ гена в NCBI: 5582), такие как LXS-196, сотрастаурин (AEB071);

[0675] ингибиторы рецептора 1 трансформирующего фактора роста бета (TGFBR1, также известен как ALK5; № гена в NCBI: 7046), такие как галунисертиб (LY2157299 моногидрат), LY3200882, PF-06952229 и описанные в WO 2019/103203;

[0676] ингибиторы оксоглутаратдегидрогеназы (OGDH, также известная как альфа-кетоглутаратдегидрогеназа (AKGDH); № гена в NCBI: 4967), такие как CPI-613;

[0677] инибиторы изоцитратдегидрогеназы (NADP(+)) 2 (IDH2; № гена в NCBI: 3418), такие как эназидениб (AG-221);

[0678] инибиторы изоцитратдегидрогеназы (NADP(+)) 1 (IDH1; № гена в NCBI: 3417), такие как AG-120, IDH-305, BAY-1436032 и AG-881 (двойной ингибитор IDH1/IDH2);

[0679] ингибиторы гена IDH1, такие как ивосидениб,

[0680] ингибиторы клаудина 18 (CLDN18; № гена в NCBI: 51208), такие как клаудиксимаб;

[0681] катенин бета-1 (CTNNB1; № гена в NCBI: 1499), такие как CWP232291 (CWP291);

[0682] ингибиторы сигнального пути WNT, такие как SM-04755, PRI-724 (специфический ингибитор комплекса CREB-связывающий белок (CBP) /β-катенин (CTNNB1), WNT-974 (связывает и ингибирует порцупин-О-ацилтрансферазу (PORCN; № гена в NCBI: 64840) в эндоплазматическом ретикулуме (ER));

[0683] ингибиторы поли(АДФ-рибоза)полимеразы 1 (PARP1, также известная как PARP); № гена в NCBI: 142) / поли(АДФ-рибоза)полимеразы 2 (PARP2; № гена в NCBI: 10038), такие как LYNPARZA® (олапариб; MK7339), рукапариб, велипариб (ABT-888), TALZENNA® (талазопариб), ABT-767, BGB-290, флузолепали (SHR-3162), нирапариб (JNJ-64091742), бендамустин гидрохлорид, сенапариб (IMP-4297), SC-10914, IDX-1197, HWH-340, CK-102, симмипариб;

[0684] ингибиторы PARP/танкиразы (TNKS; № гена в NCBI: 8658), такие как 2X-121 (e-7499);

[0685] ингибиторы TNKS, такие как G007-LK;

[0686] ингибиторы Pim-1 протоонкогена, серин/треонинкиназы (PIM1; № гена в NCBI: 5292), такие как PIM447 (LGH447);

[0687] ингибиторы сфингозинкиназы 2 (SPHK2, также известная как SK-2; № гена в NCBI: 56848), такие как Yeliva® (ABC294640);

[0688] ингибиторы ABL-протоонкоген 1, нерецепторной тирозинкиназы (ABL1, также известная как BCR-ABL; № гена в NCBI: 25), такие как ребастиниб (DCC-2036), асциминиб (ABL001), понатиниб (ICLUSIG®);

[0689] двойные ингибиторы взаимодействующей с MAPK серин/треониновой киназы 1 (MKNK1; № гена в NCBI: 8569) / взаимодействующей с MAPK серин/треониновой киназы 2 (MKNK2; № гена в NCBI: 2872), такие как томивосертиб (eFT508);

[0690] ингибиторы AKT серин/треонинкиназы 1 (AKT1, также известная как AKT, RAC; № гена в NCBI: 207), такие как капивасертиб (AZD-5363), афуресертиб (ASB-183; GSK-2110183), ипатасертиб дигидрохлорид (GDC-0068), мирансертиб (ARQ-092), упросертиб (GSK-2141795), упросертиб/траметиниб диметилсульфоксид, селуметиниб сульфат (MK-2206), трицирибинфосфат (VQD-002), хонокиол (HU-002), CLR-124, CLR-131, CMX-2043, RX-0301, TIC-10, TAS-117, LAE-201;

[0691] ингибиторы члена семейства цитохрома P450 (например, CYP11A1, также известный как P450SCC (№ гена в NCBI: 1583) CYP11B1; также известный как P450C11 (№ гена в NCBI: 1584) CYP11B2, также известный как P450C18, ALDOS (№ гена в NCBI: 1585)) и гидроксистероид дегидрогеназы (например, HSD3B1 (№ гена в NCBI: 3283), HSD3B2 (№ гена в NCBI: 3284), такие как митотан (LYSODREN);

[0692] кортикостероиды, например, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон, преднизолон;

[0693] селектин E (SELE, также известный как CD62E, ELAM, ELAM1, ESEL, LECAM2; № гена в NCBI: 6401), такие как GMI-1271;

[0694] ингибиторы белков с бромодоменами и экстратерминальным доменом (BET), включая BRD2 (№ гена в NCBI: 6046), BRD3 (№ гена в NCBI: 8019), BRD4 (№ гена в NCBI: 23476), и специфичный для семенников бромодомен-содержащий белок (BRDT; № гена в NCBI: 676), такие как ABBV-744, INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762 (молибресиб), NHWD-870,

ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, CC-95775, мивебресиб, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610, GS-5829;

[0695] ингибиторы протеасом, такие как иксазомиб (NINLARO®), KYPROLIS® (карфилзомиб), маризомиб, бортезомиб;

[0696] ингибиторы митохондриального комплекса I, такие как метформин, фенформин;

[0697] ингибиторы трансдуктора сигналов и активатора транскрипции 3 (STAT3; № гена в NCBI: 6774), такие как напабукасин (BBI-608);

[0698] ингибиторы белка, содержащего валозин (VCP, также известный как p97; № гена в NCBI: 7415), такие как CB-5083;

[0699] ингибиторы сигнальных путей рецептора класса Smoothened, Frizzled (SMO; № гена в NCBI: 6608) / hedgehog (например, IHH, HHG2 (№ гена в NCBI: 3549), SHH, HHG1 (№ гена в NCBI: 6469) такие как ODOMZO® (сонидегиб, ранее LDE-225), саридегиб (IPI-926), LEQ506, висмодегиб (GDC-0449), BMS-833923, гласдегиб (PF-04449913), таладегиб (LY2940680) и итраконазол;

[0700] ингибиторы сигнальных путей hedgehog (например, IHH, HHG2 (№ гена в NCBI: 3549), SHH, HHG1 (№ гена в NCBI: 6469)), такие как патидегиб;

[0701] теломеразная обратная транскриптаза (TERT; № гена в NCBI: 7015) ингибиторы, такие как тертомотид (GV-1001, HR-2802, RIAVAX™) и имителстат (GRN-163, JNJ-63935937);

[0702] ингибиторы белка семейства Bcl-2 (например, регулятор апоптоза BCL2 (BCL2; № гена в NCBI: 596); ассоциированного с BCL2 агониста гибели клеток (BAD; № гена в NCBI: 5720); ассоциированного с BCL2 белка X, регулятора апоптоза (BAX; № гена в NCBI: 581); BCL2-подобного белка 1 (BCL2L1; № гена в NCBI: 598), такие как навитоклакс (ABT-263), венетоклакс (GDC-0199, ABT-199, RG-7601), ABT-737, обатоклакс мезилат (GX15-070), RG7601, BGB-11417 и AT-101;

[0703] ингибиторы рецептора notch (например, NOTCH1 (№ гена в NCBI: 4851); NOTCH2 (№ гена в NCBI: 4853); NOTCH3 (№ гена в NCBI: 4854); NOTCH4 (№ гена в NCBI: 4855)), такие как кренигацестат (LY3039478), тарекстумаб (анти-Notch2/3), BMS-906024;

[0704] ингибиторы усилителя пресенилина, гамма-секретазная субъединица (PSENEN; № гена в NCBI: 55851), такие как нирогацестат (PF-03084014, PF-3084014), MK-0752, RO-4929097;

[0705] связанный с рецептором фактора роста белок 2 (GRB2; № гена в NCBI: 2885), такие как BP1001;

[0706] дофаминовый рецептор D2 (DRD2; № гена в NCBI: 1813), такие как ONC201;

[0707] ингибиторы протеинтирозинкиназы 2 (PTK2, также известна как киназа фокальной адгезии (FAK); № гена в NCBI: 5747), такие как VS-4718, дефактиниб (VS-6063, PF-04554878), GSK2256098;

[0708] ингибиторы киназы aurora (например, AURKA (№ гена в NCBI: 6790), AURKB (№ гена в NCBI: 9212)), такие как алисертиб (MLN-8237) и AZD-2811, AMG-900, барасертиб, ENMD-2076;

[0709] антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на белок теплового шока 27 (Hsp27), такой как апаторсен (OGX 427);

[0710] ингибиторы ATR серина/треонинкиназы (ATR; № гена в NCBI: 545), такие как BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (берзосертиб);

[0711] ингибиторы синтазы жирных кислот (FASN; № гена в NCBI: 2194), такие как TVB-2640;

[0712] ингибиторы активатора фосфатазы протеинфосфатазы 2 (PTPA, также известная как PP2A; № гена в NCBI: 5524), такие как LB-100;

[0713] ингибиторы члена 1 подсемейства A семейства 17 цитохрома P450 (CYP17A1; № гена в NCBI: 1586), такие как севитеронел (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920, абиратерон ацетат;

[0714] агонисты белка 7A, содержащего лектиновые домены C-типа (CLEC7A, также известный как DECTIN1; № гена в NCBI: 64581), такие как Imprime PGG;

[0715] ингибиторы DOT1-подобной гистоновой лизинметилтрансферазы (DOT1L; № гена в NCBI: 84444), такие как пинометостат (EPZ-5676);

[0716] двухцепочечный бактериальный плазмидный ДНК-конструкт, содержащий A-цепь дифтерийного токсина, сконструированный с возможностью экспрессии под контролем регуляторных последовательностей, полученных из гена экспрессируемого с

материнской хромосомы импринтного транскрипта H19 (H19; № гена в NCBI: 283120), такой как BC-819 (инодифтаген викстеплазмид);

[0717] ингибиторы polo-подобной киназы (например, PLK1 (№ гена в NCBI: 5347); PLK2 (№ гена в NCBI: 10769); PLK3 (№ гена в NCBI: 1263); PLK4 (№ гена в NCBI: 10733); PLK5 (№ гена в NCBI: 126520)), такие как воластертиб (PLK1);

[0718] ингибиторы киназы контрольной точки WEE1 G2 (WEE1; № гена в NCBI: 7465), такие как AZD-1775 (адавосертиб); ингибиторы Rho-киназы (ROCK), такие как AT13148, KD025;

[0719] одинарные или двойные ингибиторы X-сцепленного ингибитора апоптоза (XIAP; № гена в NCBI: 331)/бакуловирусного белка 2, содержащего IAP-повторы (BIRC2; № гена в NCBI: 329), такие как ASTX660, debio-1143, биринапант, APG-1387, LCL-161;

[0720] фактор транскрипции WT1 (WT1; № гена в NCBI: 7490), такие как DSP-7888;

[0721] ингибиторы субъединицы 1 фактора сплайсинга 3B (SF3B1; № гена в NCBI: 23451), такие как H3B-8800;

[0722] модуляторы микробиома, такие как SER-401 (потенциальное терапевтическое средство, получаемое от донора, которое включает бактериальную сигнатуру, обнаруженную у пациентов с меланомой, имеющих устойчивый ответ на иммунотерапию), EDP-1503 (потенциальное моноклональное микробное средство, полученное из штамма *Bifidobacterium animalis ssp. Lactis)*, MRx-0518 (живой *Enterococcus gallinarum*, симбиотический бактериальный штамм, выделенный из кишечника здорового человека).

[0723] антитела к протеинтирозинфосфатазе рецепторного типа C (PTPRC, также известная как B220, CD45; № гена в NCBI: 5788), такие как 131I-BC8 (lomab-B);

[0724] антитела к CD52 (№ гена в NCBI: 1043), такие как алемтузумаб;

[0725] антитела к молекуле CD19 (№ гена в NCBI: 930), такие как тафаситамаб (MOR208, ранее Xmab®5574), инебилизумаб (MEDI-551), AFM-11 нацеленное на CD19/CD3 тандемное диателo (TandAb®));

[0726] нацеленные на CLDN18 изоформу 2 (CLDN18.2; № гена в NCBI: 51208; NP_001002026.1 антитела, такие как золбетуксимаб;

[0727] ингибиторы молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM1, также известна как CD54; № гена в NCBI: 3383), такие как тиросирлейтид, алекафорсен-натрий, энлимомаб, берсанлимаб, GI-270384X, ICM-3, AIC-100, DZ-13, tICAM-1-453, BAY-Z-9700;

[0728] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, включающими ингибитор или антагонист следующего: протеинтирозинфосфатазы нерецепторного типа 11 (PTPN11, также известна как SHP2; № гена в NCBI: 5781), регулятор апоптоза последовательности 1 миелоидноклеточного лейкоза (MCL1), (№ гена в NCBI: 4170); митоген-активируемой протеинкиназа 1 (MAP4K1) (также называемой киназой гемопоэтической клетки-предшественника 1 (HPK1), № гена в NCBI: 11184); фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа, включая каталитическую субъединицу альфа (PIK3CA; № гена в NCBI: 5290), каталитическую субъединицу бета (PIK3CB; № гена в NCBI: 5291), каталитическую субъединицу гамма (PIK3CG; № гена в NCBI: 5294) и каталитическую субъединицу дельта (PIK3CD), диацилглицеринкиназу альфа (DGKA, DAGK, DAGK1 или DGK-альфа; № гена в NCBI: 1606); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E или CD73; № гена в NCBI: 4907); эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (ENTPD1 или CD39; № гена в NCBI: 593); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1 или TGFβ; № гена в NCBI: 7040); гемоксигеназа 1 (HMOX1, HO-1 или HO1; № гена в NCBI: 3162); гемоксигеназа 2 (HMOX2, HO-2 или HO2; № гена в NCBI: 3163); фактор роста сосудистого эндотелия A (VEGFA или VEGF; № гена в NCBI: 7422); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2, HER2, HER2/neu или CD340; № гена в NCBI: 2064), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB, ERBB1 или HER1; № гена в NCBI: 1956); рецепторная тирозинкиназа ALK (ALK, CD246; № гена в NCBI: 238); поли(АДФ-рибоза) полимераза 1 (PARP1; № гена в NCBI: 142); поли(АДФ-рибоза) полимераза 2 (PARP2; № гена в NCBI: 10038); TCDD-индуцибельная поли(АДФ-рибоза)-полимераза (TIPARP, PARP7; № гена в NCBI: 25976); циклинзависимая киназа 4 (CDK4; № гена в NCBI: 1019); циклинзависимая киназа 6 (CDK6; № гена в NCBI: 1021); член 14 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF14, HVEM, CD270; № гена в NCBI: 8764); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT; № гена в NCBI: 201633); X-сцепленный ингибитор апоптоза (XIAP, BIRC4, IAP-3; № гена в NCBI: 331); бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 2 (BIRC2, cIAP1; № гена в NCBI: 329); бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 3 (BIRC3, cIAP2; № гена в NCBI: 330); бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 5 (BIRC5, сурвивин; № гена в NCBI: 332); C-C-хемокиновый рецептор 2 (CCR2, CD192; № гена в NCBI: 729230); C-C-хемокиновый рецептор 5 (CCR5, CD195; № гена в

NCBI: 1234); C-C-хемокиновый рецептор 8 (CCR8, CDw198; № гена в NCBI: 1237); C-X-C-хемокиновый рецептор 2 (CXCR2, CD182; № гена в NCBI: 3579); C-X-C-хемокиновый рецептор 3 (CXCR3, CD182, CD183; № гена в NCBI: 2833); C-X-C-хемокиновый рецептор 4 (CXCR4, CD184; № гена в NCBI: 7852); цитокин-индуцируемый SH2-содержащий белок (CISH; № гена в NCBI: 1154); аргиназа (ARG1 (№ гена в NCBI: 383), ARG2 (№ гена в NCBI: 384)), карбоангидраза (CA1 (№ гена в NCBI: 759), CA2 (№ гена в NCBI: 760), CA3 (№ гена в NCBI: 761), CA4 (№ гена в NCBI: 762), CA5A (№ гена в NCBI: 763), CA5B (№ гена в NCBI: 11238), CA6 (№ гена в NCBI: 765), CA7 (№ гена в NCBI: 766), CA8 (№ гена в NCBI: 767), CA9 (№ гена в NCBI: 768), CA10 (№ гена в NCBI: 56934), CA11 (№ гена в NCBI: 770), CA12 (№ гена в NCBI: 771), CA13 (№ гена в NCBI: 377677), CA14 (№ гена в NCBI: 23632)), простагландин-эндопероксид-синтаза 1 (PTGS1, COX-1; № гена в NCBI: 5742), простагландин-эндопероксид-синтаза 2 (PTGS2, COX-2; № гена в NCBI: 5743), секретируемая фосфолипаза A2, простагландин E-синтаза (PTGES, PGES; № гена: 9536), арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5, 5-LOX; № гена в NCBI: 240) и/или растворимая эпоксидгидролаза 2 (EPHX2, SEH; № гена в NCBI: 2053); секретируемая фосфолипаза A2 (например, PLA2G1B (№ гена в NCBI: 5319); PLA2G7 (№ гена в NCBI: 7941), PLA2G3 (№ гена в NCBI: 50487), PLA2G2A (№ гена в NCBI: 5320); PLA2G4A (№ гена в NCBI: 5321); PLA2G12A (№ гена в NCBI: 81579); PLA2G12B (№ гена в NCBI: 84647); PLA2G10 (№ гена в NCBI: 8399); PLA2G5 (№ гена в NCBI: 5322); PLA2G2D (№ гена в NCBI: 26279); PLA2G15 (№ гена в NCBI: 23659)); индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1; № гена в NCBI: 3620); индоламин-2,3-диоксигеназа 2 (IDO2; № гена в NCBI: 169355); альфа-субъединица индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1A; № гена в NCBI: 3091); ангиопоэтин 1 (ANGPT1; № гена в NCBI: 284); Эндотелиальная тирозинкиназа TEK (TIE-2, TEK, CD202B; № гена в NCBI: 7010); Янус-киназа 1 (JAK1; № гена в NCBI: 3716); катенин бета-1 (CTNNB1; № гена в NCBI: 1499); гистондеацетилаза 9 (HDAC9; № гена в NCBI: 9734), 5'-3' экзорибонуклеаза 1 (XRN1; № гена в NCBI: 54464) и/или RecQ-подобная геликаза WRN (WRN; № гена в NCBI: 7486).

Мишени сигнального пути аденозина

[0729] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором сигнального пути аденозина. Иллюстративные мишени включают аденозиновый

рецептор, CD39 и CD73. В некоторых вариантах осуществления комбинированный агент представляет собой агонист ADORA3 или антагонист или ингибитор аденозинового рецептора A1 (ADORA1; № гена в NCBI: 134), ADORA2A, ADORA2B, CD73, CD39, дипептидил пептидазы 4 (DPP4, также известная как CD26; № гена в NCBI: 1803) и аденозиндеаминазы (ADA). Примеры агонистов аденозинового рецептора A3 (ADORA3, также известный как A3AR; № гена в NCBI: 140) включают намоденозон (CF102). Примеры антагонистов аденозинового рецептора A2a (ADORA2A, также известный как A2aR; № гена в NCBI: 135) / аденозинового рецептора A2b (ADORA2B; № гена в NCBI: 136) включают AB928. Примеры антагонистов ADORA2A, такие как CPI-444, AZD-4635, преладенант, PBF-509. Примеры ингибиторов 5'-нуклеотидазы экто (NT5E, также известная как CD73; № гена в NCBI: 4907) включают AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708; и описанные в международной патентной публикации № WO19173692. Примеры антител к CD73 включают GS-1423, MEDI-9447 (олеклумаб), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, NZV-930, CPI-006. Примеры антител к эктонуклеозидтрифосфат дифосфогидролазе 1 (ENTPD1, также известная как CD39; № гена в NCBI: 953) включают TTX-030. Примеры ингибиторов CD39/CD73 включают PBF-1662. Примеры ингибиторов аденозиндеаминазы (ADA; № гена в NCBI: 100) включают пентостатин, кладрибин.

<u>ингибиторы регулятора апоптоза MCL1, члена семейства BCL2 (MCL1)</u>

[0730] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например, слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором регулятора апоптоза MCL1, членом семейства BCL2 (MCL1, TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3; mcl1/EAT; № гена в NCBI: 4170). Примеры ингибиторов MCL1 включают GS-9716, тапотоклакс (AMG-176), AMG-397, S-64315 и AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037, PRT-1419 и описанные в WO2018183418, WO2016033486 и WO2017147410.

<u>Ингибиторы цитокин-индуцибельного SH2-содержащего белка (CISH)</u>

[0731] В различных вариантах осуществления описанное в настоящем документе соединение комбинируют с ингибитором цитокин-индуцируемый SH2-содержащего белка (CISH; CIS; G18; SOCS; CIS-1; BACTS2; № гена в NCBI: 1154). Примеры

ингибиторов CISH включают те, которые описаны в WO2017100861, WO2018075664 и WO2019213610.

Ингибиторы протеинтирозинфосфатазы нерецепторного типа 11 (PTPN11; SHP2)

[0732] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором протеинтирозинфосфатазы нерецепторного типа 11 (PTPN11; BPTP3, CFC, JMML, METCDS, NS1, PTP-1D, PTP2C, SH-PTP2, SH-PTP3, SHP2; № гена в NCBI: 5781). Примеры ингибиторов SHP2 включают TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630, SAR442720 и ингибиторы, описанные в WO2018172984 и WO2017211303.

Ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы 7 (MAP2K7; MEK)

[0733] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы 7 (MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; № гена в NCBI: 5609). Примеры ингибиторов MEK включают антрохинонол, биниметиниб, CK-127, кобиметиниб (GDC-0973, XL-518), MT-144, селуметиниб (AZD6244), сорафениб, траметиниб (GSK1120212), упрозертиб + траметиниб, PD-0325901, пимасертиб, LTT462, AS703988, CC-90003, рефаметиниб, TAK-733, CI-1040, RG7421.

Ингибиторы киназа гемопоэтической клетки-предшественника 1 (HPK1)

[0734] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы киназы киназы киназы 1 (MAP4K1, HPK1; № гена в NCBI: 11184). Примеры ингибиторов киназы гемопоэтической клетки-предшественника 1 (HPK1) включают, без ограничений, BGB-15025 и ингибиторы, описанные в

WO2018183956, WO2018183964, WO2018167147, WO2018183964, WO2016205942, WO2018049214, WO2018049200, WO2018049191, WO2018102366, WO2018049152, WO2020092528, WO2020092621 и WO-2016090300.

Ингибиторы регулирующей апоптотические сигналы киназы (ASK)

[0735] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором ингибитора ASK, например митоген-активируемой протеинкиназы киназы киназы 5 (MAP3K5; ASK1, MAPKKK5, MEKK5; № гена в NCBI: 4217). Примеры ингибиторов ASK1 включают, без ограничений, ингибиторы, описанные в WO 2011/008709 (Gilead Sciences) и WO 2013/112741 (Gilead Sciences).

Ингибиторы циклинзависимой киназы (CDK)

[0736] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором циклинзависимой киназы 1 (CDK1, CDC2; CDC28A; P34CDC2; № гена в NCBI: 983); циклинзависимой киназы 2 (CDK2, CDKN2; p33(CDK2); № гена в NCBI: 1017); циклинзависимой киназы 3 (CDK3; № гена в NCBI: 1018); циклинзависимой киназы 4 (CDK4, CMM3; PSK-J3; № гена в NCBI: 1019); циклинзависимой киназы 6 (CDK6, MCPH12; PLSTIRE; № гена в NCBI: 1021); циклинзависимой киназы 7 (CDK7, CAK; CAK1; HCAK; MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; № гена в NCBI: 1022); циклинзависимой киназы 9 (CDK9, TAK; C-2k; CTK1; CDC2L4; PITALRE; № гена в NCBI: 1025). Ингибиторы CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 и/или 9 включают, без ограничений, абемациклиб, альвоцидиб (HMR-1275, флавопиридол), AT-7519, динациклиб, ибранс, FLX-925, LEE001, палбоциклиб, рибоциклиб, ригосертиб, селинексор, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, милциклиб, трилациклиб и TG-02.

Ингибиторы рецепторов дискоидинового домена (DDR)

[0737] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и

гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором рецепторной тирозинкиназы 1 с дискоидиновым доменом (DDR1, CAK, CD167, DDR, EDDR1, HGK2, MCK10, NEP, NTRK4, PTK3, PTK3A, RTK6, TRKE; № гена в NCBI: 780); и/или рецептора дискоидинового домена тирозинкиназы 2 (DDR2, MIG20a, NTRKR3, TKT, TYRO10, WRCN; № гена в NCBI: 4921). Примеры ингибиторов DDR включают, без ограничений, дазатиниб и ингибиторы, которые описаны в WO2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical), и WO2013/034933 (Imperial Innovations).

Нацеленные конъюгаты E3-лигаза-лиганд

[0738] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с нацеленными конъюгатами E3-лигаза-лиганд. Такие конъюгаты имеют фрагмент, связывающий целевой белок, и фрагмент, связывающий E3-лигазу, (например, ингибитор белка апоптоза (IAP) (например, XIAP, c-IAP1, c-IAP2, NIL-IAP, Bruce и сурвивин), связывающий убиквитинлигазу E3 фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3 фон Гиппеля-Линдау (VHL) фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3 цереблона фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3 гомолога 2 мышиного двойного микробелка (MDM2) фрагмент), и могут использоваться для стимулирования или увеличения деградации белков-мишеней, например, через убиквитиновый путь. В одном варианте осуществления нацеленные конъюгаты E3-лигаза-лиганд содержат нацеливающий или связывающий фрагмент, который нацеливается или связывается с белком-мишенью, указанным в настоящем документе, и E3-лигаза-лиганд или связывающий фрагмент. В одном варианте осуществления нацеленные конъюгаты E3-лигаза-лиганд содержат нацеленный или связывающий фрагмент, который нацелен или связывает белок, выбранный из протоонкогена B Cbl (CBLB; Cbl-b, Nbla00127, RNF56; № гена в NCBI: 868) и альфа-субъединицы индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1A; № гена в NCBI: 3091). В одном варианте осуществления нацеленные конъюгаты E3-лигаза-лиганд включает ингибитор киназы (например, низкомолекулярный ингибитор киназы,

например, BTK и лиганд E3 или связывающий фрагмент. См., например, WO2018098280. В еще одном варианте осуществления нацеленные конъюгаты E3-лигаза-лиганд содержат связывающий фрагмент, нацеленный или связывающийся с киназой-4, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IL-1) (IRAK-4); белком быстроразвивающейся фибросаркомы (RAF, например, c-RAF, A-RAF и/или B-RAF), c-Met/p38 или белком BRD; и лиганд E3-лигазы или связывающий фрагмент. См., например, WO2019099926, WO2018226542, WO2018119448, WO2018223909, WO2019079701. Дополнительные нацеленные конъюгаты E3-лигаза-лиганд, которые можно вводить совместно, описаны, например, в WO2018237026, WO2019084026, WO2019084030, WO2019067733, WO2019043217, WO2019043208 и WO2018144649.

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

[0739] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором индоламин 2,3-диоксигеназы 1 (IDO1; № гена в NCBI: 3620). Примеры ингибиторов IDO1 включают, без ограничений, BLV-0801, эпакадостат, линродостат (F-001287, BMS-986205), GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, индоксимод, NKTR-218, вакцину на основе NLG-919, PF-06840003, производные пиранонафтохинона (SN-35837), ресминостат, SBLK-200802, BMS-986205 и shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916.

Ингибиторы Янус-киназы (JAK)

[0740] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором Янус-киназы 1 (JAK1, JAK1A, JAK1B, JTK3; № гена в NCBI: 3716); Янус-киназа 2 (JAK2, JTK10, THCYT3; № гена в NCBI: 3717); и/или Янус-киназа 3 (JAK3, JAK-3, JAK3_HUMAN, JAKL, L-JAK, LJAK; № гена в NCBI: 3718). Примеры ингибиторов JAK включают, без ограничений, AT9283, AZD1480, барицитиниб, BMS-911543, федратиниб, филготиниб (GLPG0634), гандотиниб (LY2784544), INCB039110 (итацитиниб), лестауртиниб, момеритиниб, (CYT0387), илгинатиниб малеат (NS-018), пакритиниб

(SB1518), пецитиниб (ASP015K), руксолитиниб, тофацитиниб (ранее тасоцитиниб), INCB052793 и XL019.

Ингибиторы лизилоксидазоподобного белка (LOXL)

[0741] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором белка LOXL, например LOXL1 (№ гена в NCBI: 4016), LOXL2 (№ гена в NCBI: 4017), LOXL3 (№ гена в NCBI: 84695), LOXL4 (№ гена в NCBI: 84171), и/или LOX (№ гена в NCBI: 4015). Примеры ингибиторов LOXL включают, без ограничений, антитела, описанные в WO 2009/017833 (Arresto Biosciences). Примеры ингибиторов LOXL2 включают, без ограничений, симтузумаб (GS-6624) и антитела, описанные в WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences) и WO 2011/097513 (Gilead Biologics).

Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (MMP)

[0742] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют с ингибитором матриксной металлопептидазы (MMP), например ингибитором MMP1 (№ гена в NCBI: 4312), MMP2 (№ гена в NCBI: 4313), MMP3 (№ гена в NCBI: 4314), MMP7 (№ гена в NCBI: 4316), MMP8 (№ гена в NCBI: 4317), MMP9 (№ гена в NCBI: 4318); MMP10 (№ гена в NCBI: 4319); MMP11 (№ гена в NCBI: 4320); MMP12 (№ гена в NCBI: 4321), MMP13 (№ гена в NCBI: 4322), MMP14 (№ гена в NCBI: 4323), MMP15 (№ гена в NCBI: 4324), MMP16 (№ гена в NCBI: 4325), MMP17 (№ гена в NCBI: 4326), MMP19 (№ гена в NCBI: 4327), MMP20 (№ гена в NCBI: 9313), MMP21 (№ гена в NCBI: 118856), MMP24 (№ гена в NCBI: 10893), MMP25 (№ гена в NCBI: 64386), MMP26 (№ гена в NCBI: 56547), MMP27 (№ гена в NCBI: 64066) и/или MMP28 (№ гена в NCBI: 79148). Примеры ингибиторов MMP9 включают, без ограничений, маримастат (BB-2516), ципемастат (Ro 32-3555), GS-5745 (андекаликсимаб) и ингибиторы, описанные в WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

Ингибиторы RAS и пути RAS

[0743] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором KRAS-протоонкогена, ГТФазы (KRAS; также известный как NS; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS; C-K-RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2; № гена в NCBI: 3845); протоонкоген NRAS, ГТФаза (NRAS; известный как NS6; CMNS; NCMS; ALPS4; N-ras; NRAS1; № гена в NCBI: 4893); протоонкоген NRAS, ГТФаза (HRAS; также известная как CTLO; KRAS; HAMSV; HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras; p21ras; C-H-RAS; c-K-ras; H-RASIDX; c-Ki-ras; C-BAS/HAS; C-HA-RAS1; № гена в NCBI: 3265). Ингибиторы Ras могут ингибировать Ras либо на уровне полинуклеотида (например, ингибитора транскрипции), либо на уровне полипептида (например, ингибитора фермента ГТФазы). В некоторых вариантах осуществления ингибиторы нацелены на один или более белков в пути Ras, например, ингибируют один или более из EGFR, Ras, Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf), MEK (MEK1, MEK2), ERK, PI3K, AKT и mTOR. Иллюстративные ингибиторы K-Ras, которые можно вводить совместно, включают ARS-1620 (G12C), SML-8-73-1 (G12C), соединение 3144 (G12D), Kobe0065/2602 (Ras GTP), RT11, MRTX-849 (G12C) и K-Ras(G12D)-селективные ингибирующие пептиды, включая KRpep-2 (Ac-RRCPLYISYDPVCRR-NH_2) (SEQ ID NO: 248) и KRpep-2d (Ac-RRRRCPLYISYDPVCRRRR-NH_2) (SEQ ID NO: 249). Иллюстративные ингибиторы мРНК *KRAS* включают анти-KRAS U1 адаптер, AZD-4785, siG12D-LODER™ и экзосомы с siG12D. Иллюстративные ингибиторы MEK, которые можно вводить совместно, включают биниметиниб, кобиметиниб, PD-0325901, пимасертиб, RG-7304, селуметиниб, траметиниб, и ингибиторы, описанные ниже и в настоящем документе. Иллюстративные ингибиторы димера Raf, которые можно вводить совместно, BGB-283, HM-95573, LXH-254, LY-3009120, RG7304 и TAK-580. Иллюстративные ингибиторы ERK, которые можно вводить совместно, включают LTT-462, LY-3214996, MK-8353, равоксертиниб и уликсертиниб. Иллюстративные ингибиторы Ras-ГТФазы, которые можно вводить совместно, включают ригосертиб. Иллюстративные ингибиторы PI3K, которые можно вводить совместно, включают иделалисиб (Zydelig®), альпелисиб, бупарлисиб, пиктилисиб, инаволисиб (RG6114), ASN-003 и ингибиторы, описанные ниже и в настоящем документе. Иллюстративные ингибиторы PI3K/mTOR, которые можно вводить совместно, включают дактолисиб, омипалисиб, вокталисиб,

гедатолисиб, GSK2141795, GSK-2126458, инаволисиб (RG6114), сапанисертиб, ME-344, сиролимус (пероральная наноаморфная форма, рак), рацеметирозин (TYME -88 (mTOR/цитохром P450 3A4)), темсиролимус (TORISEL®, CCI-779), CC-115, онатасертиб (CC-223), SF-1126, PQR-309 (бимиралисиб). Иллюстративные ингибиторы AKT, которые можно вводить совместно, включают капивасертиб и GSK2141795. В некоторых вариантах осуществления Ras-зависимое злокачественное новообразование (например, NSCLC), имеющее мутации CDKN2A, можно ингибировать совместным введением ингибитора MEK селуметиниба и ингибитора CDK4/6 пальбоциклиба. См., например, Zhou, *et al.*, *Cancer Lett.* 2017 Nov 1;408:130-137. Кроме того, K-RAS и мутантный N-RAS могут быть уменьшены необратимым ингибитором ERBB1/2/4 нератинибом. См., например, Booth, *et al.*, *Cancer Biol Ther*. 2018 Feb 1;19(2):132-137.

Ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (MEK)

[0744] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы киназы 7 (MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; № гена в NCBI: 5609). Примеры ингибиторов MEK включают антрохинонол, биниметиниб, кобиметиниб (GDC-0973, XL-518), MT-144, селуметиниб (AZD6244), сорафениб, траметиниб (GSK1120212), упрозертиб + траметиниб, PD-0325901, пимасертиб, LTT462, AS703988, CC-9000 и рефаметиниб.

Ингибиторы тирозинкиназы селезенки (SYK)

[0745] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке крови, например, слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором ассоциированной с селезенкой тирозинкиназы (SYK, p72-Syk, № гена: 6850). Примеры ингибиторов SYK включают, без ограничений, 6-(1H-индазол-6-ил)-N-(4-морфолинофенил)имидазо[1,2-a]пиразин-8-амин, BAY-61-3606, цердулатиниб (PRT-062607), энтосплетиниб, фостаматиниб (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112,

R343, таматиниб (R406), гусацитиниб (ASN-002) и описанные в US 8450321 (Gilead Connecticut) и описанные в US 2015/0175616.

Ингибиторы тирозинкиназы (TKI)

[0746] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором тирозинкиназы (TKI). TKI могут быть нацелены на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) и рецепторы фактора роста фибробластов (FGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Примеры TKI включают, без ограничений, афатиниб, ARQ-087 (деразантиниб), asp5878, AZD3759, AZD4547, босутиниб, бригатиниб, кабозантиниб, цедираниб, креноланиб, дакомитиниб, дазатиниб, довитиниб, E-6201, эрдафитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, гильтеритиниб (ASP-2215), FP-1039, HM61713, икотиниб, иматиниб, KX2-391 (Src), лапатиниб, лестуртиниб, ленватиниб, мидостаурин, нинтеданиб, ODM-203, осимертиниб (AZD-9291), понатиниб, позиотиниб, квизартиниб, радотиниб, роцилетиниб, сульфатиниб (HMPL-012), сунитиниб, L-малат фамитиниба, (MAC-4), тивозаниб, TH-4000, и MEDI-575 (антитело к PDGFR). Примеры агентов, нацеленных на EGFR, включают нератиниб, тукатиниб (ONT-380), тесеватиниб, мобоцертиниб (TAK-788), DZD-9008, варлитиниб, абивертиниб (ACEA-0010), EGF816 (назартиниб), олмутиниб (BI-1482694), осимертиниб (AZD-9291), AMG-596 (EGFRvIII/CD3), лифирафениб (BGB-283), вектибикс, лазертиниб (LECLAZA®) или соединения, описанные в Booth, *et al., Cancer Biol Ther*. 2018 Feb 1;19(2):132-137. Антитела, нацеленные на EGFR, включают, без ограничений, модотуксимаб, цетуксимаб сароталокан (RM-1929), серибантумаб, нецитумумаб, депатуксизумаба мафодотин (ABT-414), томузотуксимаб, депатуксимаб (ABT-806) и цетуксимаб.

[0747] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с антителом, нацеленным на опухолесассоциированный трансдуктор 2 кальциевого сигнала (TROP-2; TACSTD2; EGP-1; № гена в NCBI: 4070). Иллюстративные антитела против TROP-2

включают, без ограничений, TROP2-XPAT (Amunix), BAT-8003 (Bio-Thera Solutions), TROP-2-IR700 (Chiome Bioscience), датопотамаб дерукстекан (Daiichi Sankyo, AstraZeneca), GQ-1003 (Genequantum Healthcare, Samsung BioLogics), DAC-002 (Hangzhou DAC Biotech, Shanghai Junshi Biosciences), сацитузумаб говитекан (Gilead Sciences), E1-3s (Immunomedics/Gilead, IBC Pharmaceuticals), TROP2-TRACTr (Janux Therapeutics), LIV-2008 (LivTech/Chiome, Yakult Honsha, Shanghai Henlius BioTech), LIV-2008b (LivTech/Chiome), антитело к TROP-2a (Oncoxx), антитело к TROP-2b (Oncoxx), OXG-64 (Oncoxx), OXS-55 (Oncoxx), гуманизированный конъюгат антитела к Trop2-SN38 (Shanghai Escugen Biotechnology, TOT Biopharma), конъюгат антитела к Trop2-CLB-SN-38 (Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical), SKB-264 (Sichuan Kelun Pharmaceutical/Klus Pharma), TROP2-Ab8 (Abmart), Trop2-IgG (Nanjing Medical University (NMU)), 90Y-DTPA-AF650 (Peking University First Hospital), hRS7-CM (SynAffix), 89Zr-DFO-AF650 (University of Wisconsin-Madison), антитело к Trop2 (Mediterranea Theranostic, LegoChem Biosciences), KD-065 (Nanjing KAEDI Biotech) и описанные в WO2020016662 (Abmart), WO2020249063 (Bio-Thera Solutions), US20190048095 (Bio-Thera Solutions), WO2013077458 (LivTech/Chiome), EP20110783675 (Chiome), WO2015098099 (Daiichi Sankyo), WO2017002776 (Daiichi Sankyo), WO2020130125 (Daiichi Sankyo), WO2020240467 (Daiichi Sankyo), US2021093730 (Daiichi Sankyo), US9850312 (Daiichi Sankyo), CN112321715 (Biosion), US2006193865 (Immunomedics/Gilead), WO2011068845 (Immunomedics/Gilead), US2016296633 (Immunomedics/Gilead), US2017021017 (Immunomedics/Gilead), US2017209594 (Immunomedics/Gilead), US2017274093 (Immunomedics/Gilead), US2018110772 (Immunomedics/Gilead), US2018185351 (Immunomedics/Gilead), US2018271992 (Immunomedics/Gilead), WO2018217227 (Immunomedics/Gilead), US2019248917 (Immunomedics/Gilead), CN111534585 (Immunomedics/Gilead), US2021093730 (Immunomedics/Gilead), US2021069343 (Immunomedics/Gilead), US8435539 (Immunomedics/Gilead), US8435529 (Immunomedics/Gilead), US9492566 (Immunomedics/Gilead), WO2003074566 (Gilead), WO2020257648 (Gilead), US2013039861 (Gilead), WO2014163684 (Gilead), US9427464 (LivTech/Chiome), US10501555 (Abruzzo Theranostic/Oncoxx), WO2018036428 (Sichuan Kelun Pharma), WO2013068946 (Pfizer), WO2007095749 (Roche) и WO2020094670 (SynAffix). В некоторых вариантах осуществления антитело к Trop-2 выбрано из hRS7, Trop-2-XPAT и BAT-8003. В некоторых вариантах осуществления антитело к Trop-2 представляет собой hRS7. В некоторых вариантах осуществления hRS7 представляет собой антитело, описанное в патентах США № 7,238,785; 7,517,964 и 8,084,583, которые включены в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления

конъюгат антитело — лекарственное средство содержит антитело к Trop-2 и противораковый агент, присоединенный линкером. В некоторых вариантах осуществления линкер включает линкеры, описанные в USPN 7,999,083. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой CL2A. В некоторых вариантах осуществления фрагмент-лекарственное средство в конъюгате антитело — лекарственное средство представляет собой химиотерапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтический агент выбран из доксорубицина (DOX), эпирубицина, морфолинодоксорубицина (морфолино-DOX), цианоморфолино-доксорубицина (цианоморфолино-DOX), 2-пирролино-доксорубицина (2-PDOX), CPT, 10-гидроксикамптотецина, SN-38, топотекана, луртотекана, 9-аминокамптотецина, 9-нитрокамптотецина, таксанов, гельданамицина, ансамицинов и эпотилонов. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтический фрагмент представляет собой SN-38. В некоторых вариантах осуществления совместно вводят сацитузумаб говитекан.

[0748] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с антителом, нацеленным на связанную с карциноэмбриональным антигеном молекулу клеточной адгезии 1 (CEACAM1; CD66a; № гена в NCBI: 634). В некоторых вариантах осуществления антитело к CEACAM1 представляет собой hMN-14 (например, описано в WO1996011013). В некоторых вариантах осуществления молекула CEACAM1-ADC представляет собой молекулу, описанную в WO2010093395 (анти-CEACAM-1-CL2A-SN38). В некоторых вариантах осуществления антитело и/или слитый белок, предложенные в настоящем документе, вводят с CEACAM1-ADC IMMU-130.

[0749] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с антителом, нацеленным на рецептор клеточной поверхности MHC класса II, кодируемый комплексом человеческого лейкоцитарного антигена (HLA-DR). В некоторых вариантах осуществления антитело к HLA-DR представляет собой hL243 (например, как описано в WO2006094192). В некоторых вариантах осуществления молекула HLA-DR-ADC

представляет собой молекулу, описанную в WO2010093395 (анти-HLA-DR-CL2A-SN38). В некоторых вариантах осуществления антитело и/или слитый белок, предложенные в настоящем документе, вводят с HLA-DR-ADC IMMU-140.

Химиотерапевтические препараты (стандартная терапия)

[0750] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с химиотерапевтическим агентом или противоопухолевым агентом.

[0751] В контексте данного документа подразумевается, что термин «химиотерапевтический агент» или «химиотерапевтическое средство» (или «химиотерапия» в случае лечения химиотерапевтическим агентом) включает любое небелковое (например, непептидное) химическое соединение, применимое при лечении рака. Примеры химиотерапевтических агентов включают, без ограничений следующее: алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодепа, карбоквон, метуредепа и уредепа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и тримемилоломеламин; ацетогенины, например, буллатацин и буллатацинон; камптотецин, включая синтетический аналог топотекан; бриостатин, каллистатин; CC-1065, включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин; криптофицины, особенно криптофицин 1 и криптофицин 8;доластатин; дуокармицин, включая синтетические аналоги KW-2189 и CBI-TMI; элеутеробин; 5-азацитидин; панкратистатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотистые иприты, например, хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, глюфосфамид, эвафосфамид, бендамустин, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамин оксид гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид и урамустин; нитрозомочевины, например, кармустин, хлорозотоцин, форемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, например, эндииновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гамма-II и калихеамицин-фи I1), динемицин, включая динемицин A, бисфосфонаты, например, клодронат, эсперамицин, хромофор неокарзиностатина и родственные хромофоры антибиотика хромопротеин энедиина, аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин,

карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин (включая морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, например, митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин и зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, например, демоптерин, метотрексат, птероптерин и триметрексат; аналоги пурина, например, кладрибин, пентостатин, флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн и тиогуанин; аналоги пиримидина, например, анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин и флоксуридин; андрогены, например, калустерон, дромостанолона пропионат, эпитиостанол, мепитиостан и тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, например, аминоглутетимид, митотан и трилостан; восполнитель фолиевой кислоты, например, фролиновая кислота; радиотерапевтические агенты, например, радий-223; трихотецены, особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангидин; таксоиды, например, паклитаксел (TAXOL®), абраксан, доцетаксел (TAXOTERE®), кабазитаксел, BIND-014, тезетаксел; сабизабулин (Veru-111); аналоги платины, например, цисплатин и карбоплатин, наноплатин NC-6004; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминолевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; гестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элформитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглюцид; галлия нитрат; гидроксимочевину; лентинан; лейковорин; лонидамин; майтанзиноиды, например, майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; фторпиримидин; фолиновая кислота; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахарид-К (PSK); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; трабектин, триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэмиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид (Ara-C); циклофосфамид; тиотепа; хлорамбуцил; гемцитабин (GEMZAR®); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DFMO); ретиноиды, например, ретиноевая кислота; капецитабин; NUC-1031; FOLFOX (фолиниевая кислота,

5-фторурацил, оксалиплатин); FOLFIRI (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, иринотекан); FOLFOXIRI (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, оксалиплатин, иринотекан), FOLFIRINOX (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, иринотекан, оксалиплатин) и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных. Такие агенты могут быть конъюгированы с антителом или любым нацеленным агентом, описанным в настоящем документе, для создания конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) или нацеленного конъюгата лекарственного средства.

Антигормональные агенты

[0752] В определение «химиотерапевтического агента» также входят антигормональные агенты, например, антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), ингибиторы фермента ароматазы, антиандрогены и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленные, действие которых регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли.

[0753] Примеры антиэстрогенов и SERM включают, например, тамоксифен (включая NOLVADEX TM), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен (FARESTON®).

[0754] Ингибиторы фермента ароматазы регулируют выработку эстрогена в надпочечниках. Примеры включают 4(5)-имидазолы, аминоглутетимид, мегестрола ацетат (MEGACE®), экземестан, форместан, фадрозол, ворозол (RIVISOR®), летрозол (FEMARA®) и анастрозол (ARIMIDEX®).

[0755] Примеры антиандрогенов включают апалутамид, абиратерон, энзалутамид, флутамид, галетерон, нилутамид, бикалутамид, лейпролид, гозерелин, ODM-201, APC-100, ODM-204.

[0756] Пример антагониста рецептора прогестерона включает онапристон.

Антиангиогенные агенты

[0757] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с антиангиогенным агентом. Антиангиогенные агенты, которые можно вводить совместно,

включают, но не ограничиваются ими, ретиноидную кислоту и ее производные, 2-метоксиэстрадиол, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, регорафениб, некупарaниб, сурамин, скваламин, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, тканевый ингибитор металлопротеиназы-2, ингибитор-1 активатора плазминогена, ингибитор-2 активатора плазминогена, хрящевой ингибитор, паклитаксел (наб-паклитаксел), фактор тромбоцитов 4, сульфат протамина (клубеин), сульфатированные производные хитина (полученные из панцирей краба-стригуна), сульфатированный полисахарид-пептидогликановый комплекс (sp-pg), стауроспорин, модуляторы матричного метаболизма, включая аналоги пролина, такие как 1-азетидин-2-карбоновая кислота (LACA), цис-гидроксипролин, D,I-3,4-дегидропролин, тиапролин, α,α'-дипиридил, бета-аминопропионитрилфумарат, 4-пропил-5-(4-пиридинил)-2(3h)-оксазолон, метотрексат, митоксантрон, гепарин, интерфероны, сывороточный 2-макроглобулин, куриный ингибитор металлопротеиназы-3 (ChIMP-3), химостатин, тетрадекасульфат бета-циклодекстрина, эпонемицин, фумагиллин, ауротиомалат натрия, D-пеницилламин, бета-1-антиколлагеназа сыворотки, альфа-2-антиплазмин, бизантрен, динатрий лобензарит, динатрий н-2-карбоксифенил-4-хлорантрониловая кислота или «CCA», талидомид, ангиостатический стероид, карбоксиаминоимидазол, ингибиторы металлопротеиназы, например, BB-94, ингибиторы S100A9, например, тасквинимод. Другие антиангиогенные агенты включают антитела, предпочтительно моноклональные антитела против этих ангиогенных факторов роста: бета-FGF, альфа-FGF, FGF-5, изоформы VEGF, VEGF-C, HGF/SF, и Ang-1/Ang-2.

Противофиброзные агенты

[0758] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с противофиброзным агентом. Противофиброзные агенты, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваются ими, такие соединения, как бета-аминопропионитрил (BAPN), а также соединения, описанные в US 4965288, относящиеся к ингибиторам лизилоксидазы и их применению в лечении заболеваний и патологических состояний, связанных с аномальным отложением коллагена, и US 4997854, относящегося к соединениям, которые ингибируют LOX, для лечения различных патологических фиброзных состояний, которые включены в данный документ посредством ссылки. Дополнительные иллюстративные ингибиторы описаны в US 4943593, относящемся к

соединениям, таким как 2-изобутил-3-фтор-, хлор- или бром-аллиламин, US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608, относящимся к 2-(1-нафтилоксимемил)-3-фтораллиламин и US 2004-0248871, которые включены в данный документ посредством ссылки.

[0759] Примеры противофиброзных агентов также включают первичные амины, реагирующие с карбонильной группой активного центра лизилоксидаз, и, в частности, те, которые после связывания с карбонилом образуют продукт, стабилизированный резонансом, например, следующие первичные амины: эмиленмамин, гидразин, фенилгидразин и их производные; семикарбазид и производные мочевины; аминонитрилы, например, BAPN или 2-нитроэтиламин; ненасыщенные или насыщенные галогенамины, например, 2-бромэтиламин, 2-хлорэтиламин, 2-трифторэтиламин, 3-бромпропиламин и п-галогенбензиламины; и селеногомоцистеин лактон.

[0760] Другими противофиброзными агентами являются хелатирующие медь агенты, проникающие или не проникающие в клетки. Примеры соединений включают непрямые ингибиторы, которые блокируют производные альдегида, образующиеся в результате окислительного дезаминирования лизиловых и гидроксилизиловых остатков лизилоксидазами. Примеры включают тиоламины, особенно D-пеницилламин, и его аналоги, например, 2-амино-5-меркапто-5-метилгексановая кислота, D-2-амино-3-метил-3-((2-ацетамидоэтил)дитио)бутановая кислота, р-2-амино-3-метил-3-((2-аминоэтил)дитио)бутановая кислота, натрий-4-((р-1-диметил-2-амино-2-карбоксиэтил)дитио)бутан сульфурат, 2-ацетамидоэтил-2-ацетамидоэтантиол сульфанат, и натрий-4-меркаптобутансульфинат тригидрат.

Противовоспалительные агенты

[0761] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с противовоспалительным агентом. Примеры противовоспалительных агентов включают, без ограничений, ингибиторы одной или более из следующего: аргиназа (ARG1 (№ гена в NCBI: 383), ARG2 (№ гена в NCBI: 384)), карбоангидраза (CA1 (№ гена в NCBI: 759), CA2 (№ гена в NCBI: 760), CA3 (№ гена в NCBI: 761), CA4 (№ гена в NCBI: 762), CA5A (№ гена в NCBI: 763), CA5B (№ гена в NCBI: 11238), CA6 (№ гена в NCBI: 765), CA7 (№ гена в NCBI: 766), CA8 (№ гена в NCBI: 767), CA9 (№ гена в NCBI: 768), CA10 (№ гена в

NCBI: 56934), CA11 (№ гена в NCBI: 770), CA12 (№ гена в NCBI: 771), CA13 (№ гена в NCBI: 377677), CA14 (№ гена в NCBI: 23632)), простагландин-эндопероксид-синтаза 1 (PTGS1, COX-1; № гена в NCBI: 5742), простагландин-эндопероксид-синтаза 2 (PTGS2, COX-2; № гена в NCBI: 5743), секретируемая фосфолипаза A2, простагландин E-синтаза (PTGES, PGES; № гена: 9536), арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5, 5-LOX; № гена в NCBI: 240) растворимая эпоксидгидролаза 2 (EPHX2, SEH; № гена в NCBI: 2053) и/или киназа киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 8 (MAP3K8, TPL2; № гена в NCBI: 1326). В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой двойной ингибитор, например, двойной ингибитор COX-2/COX-1, COX-2/SEH, COX-2/CA, COX-2/5-LOX.

[0762] Примеры ингибиторов простагландин-эндопероксидсинтазы 1 (PTGS1, COX-1; № гена в NCBI: 5742), которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, мофезолак, GLY-230 и TRK-700.

[0763] Примеры ингибиторов простагландин-эндопероксидсинтазы 2 (PTGS2, COX-2; № гена в NCBI: 5743), которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, диклофенак, мелоксикам, парекоксиб, эторикоксиб, AP-101, целекоксиб, AXS-06, диклофенак калия, DRGT-46, AAT-076, Meisuoshuli, лумиракоксиб, мелоксикам, вальдекоксиб, зальтопрофен, нимесулид, анитразафен, априкоксиб, цимикоксиб, деракоксиб, флумизол, фирококсиб, мавакоксиб, NS-398, памикогрель, парекоксиб, робенакоксиб, рофекоксиб, рутекарпин, тилмакоксиб и зальтопрофен. Примеры двойных ингибиторов COX1/COX2, которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, HP-5000, лорноксикам, кеторолака трометамин, бромфенак натрия, ATB-346, HP-5000. Примеры двойных ингибиторов COX-2 / карбоангидразы (CA), которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, полмакоксиб и имрекоксиб.

[0764] Примеры ингибиторов секретируемой фосфолипазы A2, простагландин E-синтазы (PTGES, PGES; № гена: 9536), которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, LY3023703, GRC 27864, и соединения, описанные в WO2015158204, WO2013024898, WO2006063466, WO2007059610, WO2007124589, WO2010100249, WO2010034796, WO2010034797, WO2012022793, WO2012076673, WO2012076672, WO2010034798, WO2010034799, WO2012022792, WO2009103778, WO2011048004, WO2012087771, WO2012161965, WO2013118071, WO2013072825, WO2014167444, WO2009138376, WO2011023812, WO2012110860, WO2013153535, WO2009130242, WO2009146696, WO2013186692, WO2015059618, WO2016069376, WO2016069374, WO2009117985, WO2009064250, WO2009064251, WO2009082347, WO2009117987, и

WO2008071173. Кроме того, было обнаружено, что метформин подавляет ось COX2/PGE2/STAT3 и может вводиться совместно. См., например, Tong, *et al.*, *Cancer Lett.* (2017) 389:23-32; и Liu, *et al.*, *Oncotarget*. (2016) 7(19):28235-46.

[0765] Примеры ингибиторов карбоангидразы (например, один или более из CA1 (№ гена в NCBI: 759), CA2 (№ гена в NCBI: 760), CA3 (№ гена в NCBI: 761), CA4 (№ гена в NCBI: 762), CA5A (№ гена в NCBI: 763), CA5B (№ гена в NCBI: 11238), CA6 (№ гена в NCBI: 765), CA7 (№ гена в NCBI: 766), CA8 (№ гена в NCBI: 767), CA9 (№ гена в NCBI: 768), CA10 (№ гена в NCBI: 56934), CA11 (№ гена в NCBI: 770), CA12 (№ гена в NCBI: 771), CA13 (№ гена в NCBI: 377677), CA14 (№ гена в NCBI: 23632)), которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, ацетазоламид, метазоламид, дорзоламид, зонисамид, бринзоламид и дихлорфенамид. Двойной ингибитор COX-2/CA1/CA2, который можно вводить одновременно, включает CG100649.

[0766] Примеры ингибиторов арахидонат-5-липоксигеназы (ALOX5, 5-LOX; № гена в NCBI: 240), которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, меклофенамат натрия, зилеутон.

[0767] Примеры ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы 2 (EPHX2, SEH; № гена в NCBI: 2053), которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, соединения, описанные в WO2015148954. Двойные ингибиторы COX-2/SEH, которые можно вводить совместно, включают соединения, описанные в WO2012082647. Двойные ингибиторы SEH и амидгидролазы жирных кислот (FAAH; № гена в NCBI: 2166), которые можно вводить совместно, включают соединения, описанные в WO2017160861.

[0768] Примеры ингибиторов киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 8 (MAP3K8, локус-2 киназы прогрессирования опухоли, TPL2; № гена в NCBI: 1326), которые могут вводиться совместно, включают, без ограничений, GS-4875, GS-5290, BHM-078 и те, которые описаны, например, в WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, Teli, *et al., J Enzyme Inhib Med Chem*. (2012) 27(4):558-70; Gangwall, *et al., Curr Top Med Chem*. (2013) 13(9):1015-35; Wu, *et al., Bioorg Med Chem Lett*. (2009) 19(13):3485-8; Kaila, *et al.*, *Bioorg Med Chem*. (2007) 15(19):6425-42; и Hu, *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett*. (2011) 21(16):4758-61.

Агенты для оксигенации опухоли

[0769] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс

(например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агентом, который стимулирует или увеличивает оксигенацию или реоксигенацию опухоли или предотвращает или уменьшает гипоксию опухоли. Иллюстративные агенты, которые можно вводить совместно, включают, например, ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора-1 альфа (HIF-1α), например, PT-2977, PT-2385; Ингибиторы VEGF, такие как бевацизумаб, IMC-3C5, GNR-011, танибирумаб, LYN-00101, ABT-165; и/или белок-переносчик кислорода (например, гем оксид азота и/или кислородсвязывающий белок (HNOX)), например, белки OMX-302 и HNOX, описанные в WO 2007/137767, WO 2007/139791, WO 2014/107171, и WO 2016/149562.

Иммунотерапевтические агенты

[0770] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с иммунотерапевтическим агентом. Примеры иммунотерапевтических агентов, которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, следующее: абаговомаб, ABP-980, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, альтумомаб, аматуксимаб, анатумомаб, арситумомаб, бавituксимаб, бектумомаб, бевацизумаб, биватузумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, кантузумаб, катумаксомаб, CC49, цетуксимаб, цитатузумаб, циксутумумаб, кливатузумаб, конатумумаб, дацетузумаб, далотузумаб, даратумумаб, детумомаб, динутуксимаб, домваналимаб, дрозитумаб, дулиготумаб, дузигитумаб, экромексимаб, элотузумаб, эмибетузумаб, энситуксимаб, эртумаксомаб, этарацизумаб, фарлетузумаб, фиклатузумаб, фигитумумаб, фланвотумаб, футуксимаб, ганитумаб, гемтузумаб, гирентуксимаб, глембатумумаб, ибритумомаб, иговомаб, имгатузумаб, индатуксимаб, инотузумаб, интетумумаб, ипилимумаб (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016, и MDX-101), иратумумаб, лабетузумаб, лексатумумаб, линтузумаб, лорвотузумаб, лукатумумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, минретумомаб, митумомаб, могамулизумаб, моксетумомаб, наптумомаб, нарнатумаб, нецитузумаб, нимотузумаб, нофетумомаб, OBI-833, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, оларатумаб, онартузумаб, опортузумаб, ореговомаб, панитумумаб, парсатузумаб, пасудотокс, патритумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пинтумомаб, притумумаб, ракотумомаб, радретумаб, рамуцирумаб (Cyramza®), рилотумумаб, ритуксимаб,

робатумумаб, сацитузумаб, самализумаб, сатумомаб, сибротузумаб, силтуксимаб, солитомаб, симтузумаб, такатузумаб, таплитумомаб, тенатумомаб, тепротумумаб, тигатузумаб, тозитумомаб, трастузумаб, тукотузумаб, убилитуксимаб, велтузумаб, ворсетузумаб, вотумумаб, залутумумаб, зимберелимаб и 3F8. Ритуксимаб может использоваться для лечения вялотекущих В-клеточных злокачественных новообразований, включая лимфому маргинальной зоны, МВ, ХЛЛ и малую лимфоцитарную лимфому. Особенно эффективно сочетание ритуксимаба и химиотерапевтических агентов.

[0771] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с биспецифическим антителом. Иллюстративные биспецифические антитела, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, ABT-165 (DLL4/VEGF), MM-141 (IGF-1/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137 /HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), JNJ-61186372 (EGFR/cMET), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3), ванцизумаб (ангиопоэтины/VEGF), PF-06671008 (кадгерины/CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APVO436 (CD123/CD3), флотетузумаб (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), MCLA-128 (HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/heme), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA-4), KN-046 (PD-1/CTLA-4), MEDI-5752 (CTLA-4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA-4), AK-104 (CTLA-4/PD -1), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), BI-836880 (VEFG/ANG2), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3), AGEN1223, IMCgp100 (CD3/gp100), AGEN-1423, ATOR-1015 (CTLA-4/OX40), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), фарицимаб (VEGF-A/ANG-2), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), XmAb-13676 (CD3/CD20), TAK-252 (PD-1/OX40L), TG-1801 (CD19/ CD47), XmAb-18087 (SSTR2/CD3), катумаксомаб (CD3/EpCAM), SAR-156597 (IL4/IL13), EMB-01 (EGFR/cMET), REGN-4018 (MUC16/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), навициксизумаб (DLL4/VEGF), GRB-1302 (CD3/Erbb2), вануцизумаб (VEGF-A/ANG-2), GRB-1342 (CD38/CD3), GEM-333 (CD3/CD33), IMM-0306 (CD47/CD20), RG6076, MEDI5752 (PD-1/CTLA-4) и LY3164530 (MET/EGFR).

[0772] Примеры терапевтических антител могут быть дополнительно помечены или комбинированы с радиоизотопными частицами, например, индий-111, иттрий-90 (90Y-кливатузумаб) или йод-131.

[0773] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC). Иллюстративные терапевтические агенты (например, противораковые или противоопухолевые агенты), которые могут быть конъюгированы с антителами, конъюгированными с лекарственным средством, их фрагментами или миметиками антител, включают, без ограничений, следующее: монометилауристатин E (MMAE), монометилауристатин F (MMAF), калихеамицин, ансамитоцин, майтанзин или их аналог (например, мертанзин/эмтанзин (DM1), равтанзин/соравтинзин (DM4)), антрацилин (например, доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин), пирролобензодиазепин (PBD) сшивающий агент ДНК SC-DR002 (D6,5), дуокармицин, ингибиторы микротрубочек (MTI) (например, таксан, алкалоид барвинка, эпотилон), пирролобензодиазепин (PBD) или его димер и дуокармицин (A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065), холерный токсин, рицин, экзотоксин синегнойной палочки (Pseudomonas), аденилатциклазный токсин коклюшной палочки (Bordetella pertussis), дифтерийный токсин, активаторы каспазы и другие противораковые или противоопухолевые агенты, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент, конъюгированный с антителом, конъюгированным с лекарственным средством, представляет собой ингибитор топоизомеразы I (например, аналог камптотецина, такой как иринотекан или его активный метаболит SN38).

[0774] Иллюстративные ADC, которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, конъюгированные с лекарственным средством антитела, их фрагменты или миметики антител, нацеленные на белки или антигены, перечисленные выше и в настоящем документе. Примеры ADC, которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, гемтузумаб, брентуксимаб, белантамаб (например, белантамаб мафодотин), камиданлумаб (например, камиданлумаб тезирин), трастузумаб (например, трастузумаб дерукстекан; трастузумаб эмтанзин), инотузумаб, глембатумумаб, анетумаб, мирветуксимаб (например, мирветуксимаб соравтанзин), депатуксизумаб, вадастуксимаб, лабетузумаб, ладиратузумаб (например, ладиратузумаб ведотин), лонкастуксимаб (например, лонкастуксимаб тезирин), сацитузумаб (например, сацитузумаб говитекан), датопотамаб (например, датопотамаб дерукстекан; DS-1062; Dato-DXd), патритумаб (например, патритумаб дерукстекан), лифастузумаб, индусатумаб, полатузумаб

(например, полатузумаб ведотин), пинатузумаб, колтуксимаб, упифитамаб (например, упифитамаб рилсодотин), индатуксимаб, милатузумаб, ровальпитузумаб (например, ровальпитузумаб тезирин), энфортумаб (напрмиер, энфортумаб ведотин), тисотумаб (например, тисотумаб ведотин), тусамитамаб (например, тусамитамаб равтансин), диситамаб (например, диситамаб ведотин), телисотузумаб ведотин (ABBV-399), AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG172, AMG575, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-9343, GSK2857916, Humax-TF-ADC, IMGN289, IMGN529, IMGN853, LOP628, PCA062, MDX-1203 (BMS936561), MEDI-547, PF-06263507, PF-06647020, PF-06647263, PF-06664178, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658, SGN-CD19A, SGN-CD33A, SGN-CD70A, SGN-LIV1A и SYD985. ADC, которые можно вводить совместно, описаны, например, в Lambert, *et al.*, *Adv Ther* (2017) 34:1015–1035, и в de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40:14–23.

Противораковая генная терапия и клеточная терапия

[0775] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с противораковой генной терапией и клеточной терапией. Противораковая генная терапия и клеточная терапия включают введение нормального гена в раковые клетки для замены мутировавшего или измененного гена; генетическую модификацию для сайленсинга мутировавшего гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения раковых клеток; включая инфузию иммунных клеток, предназначенных для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на раковые клетки, или активации собственной иммунной системы пациента (Т-клетки или натуральные киллерные клетки) для уничтожения раковых клеток, или поиска и уничтожения раковых клеток; генетические подходы для модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа против злокачественного новообразования.

Виды клеточной терапии

[0776] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды,

описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более видами клеточной терапии. Иллюстративные клеточные терапевтические средства включают, помимо прочего, совместное введение одной или более из популяции иммунных клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунные клетки представляют собой натуральные киллерные (NK) клетки, NK-T-клетки, T-клетки, гамма-дельта-T-клетки, B-клетки, индуцированные цитокинами киллерные (CIK) клетки, клетки макрофагов (MAC), инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), гранулоциты, врожденные лимфоидные клетки, мегакариоциты, моноциты, макрофаги, тромбоциты, тимоциты, миелоидные клетки и/или дендритные клетки (DC). В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает терапию T-клетками, например, совместное введение популяции T-клеток с альфа/бета TCR, T-клеток с гамма/дельта TCR, регуляторных T-клеток (Treg) и/или T-клеток TRuC™. В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает терапию NK-клетками, например, совместное введение клеток NK-92. При необходимости клеточная терапия может включать совместное введение субъекту аутологичных, сингенных или аллогенных клеток.

[0777] Согласно некоторым вариантам осуществления клеточная терапия включает совместное введение иммунных клеток, сконструированных для экспрессии химерных антигенных рецепторов (CAR) или T-клеточных рецепторов (TCR) TCR. В конкретных вариантах осуществления сконструирована популяция иммунных клеток для экспрессии CAR, причем CAR содержит домен, связывающий опухолевый антиген. В других вариантах осуществления популяция иммунных клеток сконструирована для экспрессии T-клеточных рецепторов (TCR), сконструированных для нацеливания на опухолевые пептиды, представленные на поверхности опухолевых клеток. В одном варианте осуществления иммунная клетка, сконструированная для экспрессии химерных антигенных рецепторов (CAR) или T-клеточных рецепторов (TCR) TCR, представляет собой T-клетку. В другом варианте осуществления иммунная клетка, сконструированная для экспрессии химерных антигенных рецепторов (CAR) или T-клеточных рецепторов (TCR) TCR, представляет собой NK-клетку.

[0778] Что касается структуры CAR, в некоторых вариантах осуществления, CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен содержит первичный сигнальный домен, костимулирующий домен или как первичный сигнальный домен, так и костимулирующий домен. В некоторых вариантах осуществления первичный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный

домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из CD3 дзета, CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, общего FcR гамма (FCERIG), FcR бета (Fc эпсилон Rlb), CD79a, CD79b, Fc гамма RIIa, DAP10 и DAP12, 4-1BB/CD137, активирующих рецепторов NK-клеток, белка иммуноглобулина, B7-H3, BAFFR, BLAME (SLAMF8), BTLA, CD100 (SEMA4D), CD103, CD160 (NK1, NK28, BY55), CD161, CD18, CD19, CD19a, CD2, CD247, CD27, CD276 (B7-H3), CD28, CD29, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD30, CD4, CD40, CD49a, CD49D, CD49f, CD69, CD7, CD84, CD8альфа, CD8бета, CD96 (тактильный), CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CDS, CEACAM1, CRT AM, цитокинового рецептора, DAP-10, DNAM1 (CD226), Fc-гамма-рецептора, GADS, GITR, HVEM (LIGHTR), IA4, ICAM-1, ICAM-1, Ig альфа (CD79a), IL-2R бета, IL-2R гамма, IL-7R альфа, индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS), интегринов, ITGA4, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB2, ITGB7, ITGB1, KIRDS2, LAT, LFA-1, LFA-1, лиганда, который связывается с CD83, LIGHT, LIGHT, LTBR, Ly9 (CD229), Ly108), антигена-1, ассоциированного с функцией лимфоцитов (LFA-1; CD1-1a/CD18), молекулы MHC класса 1, NKG2C, NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80 (KLRF1), OX-40, PAG/Cbp, белка 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1), PSGL1, SELPLG (CD162), сигнальной лимфоцит-активирующей молекулы (белки SLAM), SLAM (SLAMF1; CD150; IPO-3), SLAMF4 (CD244; 2B4), SLAMF6 (NTB-A, SLAMF7, SLP-76, белка рецептора TNF, TNFR2, TNFSF14, рецептора лиганда Toll, TRANCE/RANKL, VLA1 или VLA-6, или их фрагментов, усечения или их комбинации.

[0779] В некоторых вариантах осуществления костимулирующий домен содержит функциональный домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из: CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, функционально-связанного антигена лимфоцитов 1, (LFA-1), MYD88, B7-H3, лиганда, который специфически связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD19, CD4, CD8 альфа, CD8 бета, IL-2R бета, IL-2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1A (№ гена в NCBI: 909), CD1B (№ гена в NCBI: 910), CD1C (№ гена в NCBI: 911), CD1D (№ гена в NCBI: 912), CD1E (№ гена в NCBI: 913), ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2 (CD18, LFA-1), ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (NK1, NK28, BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 и NKG2D.

[0780] В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен содержит трансмембранный домен, полученный из белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD3-эпсилон, CD3-дельта, CD3-гамма, CD45, CD4, CD5, CD7, CD8 альфа, CD8 бета, CD9, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CD16, CD18, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD19, CD19a, IL-2R бета, IL-2R гамма, IL7R альфа, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1A, CD1B, CD1C, CD1D, CD1E, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB7, CD29, ITGB2 (LFA-1, CD18), ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (TACTILE), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (NK1, NK28, BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D и NKG2C, активирующих NK-клетки рецепторов, белка-иммуноглобулина, BTLA, CD247, CD276 (B7-H3), CD30, CD84, CDS, цитокинового рецептора, рецептора Fc-гамма, GADS, ICAM-1, Ig-альфа (CD79a), интегринов, LAT, лиганда, который связывается с CD83, LIGHT, молекулы MHC класса 1, PAG/Cbp, TNFSF14, рецептора лиганда Toll, TRANCE/RANKL или их фрагмента, усеченного варианта или комбинации.

[0781] В некоторых вариантах осуществления область CAR содержит шарнирный домен. Шарнирный домен может быть получен из белка, выбранного из группы, состоящей из CD2, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD4, CD7, CD8.альфа, CD8.бета, CD11a (ITGAL), CD11b (ITGAM), CD11c (ITGAX), CD11d (ITGAD), CD18 (ITGB2), CD19 (B4), CD27 (TNFRSF7), CD28, CD28T, CD29 (ITGB1), CD30 (TNFRSF8), CD40 (TNFRSF5), CD48 (SLAMF2), CD49a (ITGA1), CD49d (ITGA4), CD49f (ITGA6), CD66a (CEACAM1), CD66b (CEACAM8), CD66c (CEACAM6), CD66d (CEACAM3), CD66e (CEACAM5), CD69 (CLEC2), CD79A (альфа-цепь, ассоциированная с B-клеточным антигенным рецептором), CD79B (бета-цепь, ассоциированная с B-клеточным антигенным рецепторным комплексом), CD84 (SLAMF5), CD96 (тактильные), CD100 (SEMA4D), CD103 (ITGAE), CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD150 (SLAMF1), CD158A (KIR2DL1), CD158B1 (KIR2DL2), CD158B2 (KIR2DL3), CD158C (KIR3DP1), CD158D (KIRDL4), CD158F1 (KIR2DL5A), CD158F2 (KIR2DL5B), CD158K (KIR3DL2), CD160 (NK1, NK28, BY55), CD162 (SELPLG), CD226 (DNAM1), CD229 (SLAMF3), CD244 (SLAMF4), CD247 (CD3-дзета), CD258 (LIGHT), CD268 (BAFFR), CD270 (TNFSF14), CD272 (BTLA), CD276 (B7-H3), CD279 (PD-1), CD314 (NKG2D), CD319 (SLAMF7), CD335 (NK-p46), CD336 (NK-p44), CD337 (NK-p30), CD352 (SLAMF6), CD353 (SLAMF8),

CD355 (CRTAM), CD357 (TNFRSF18), индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS), LFA-1 (CD11a/CD18), NKG2C, DAP-10, ICAM-1, NKp80 (KLRF1), IL-2R бета, IL-2R гамма, IL-7R альфа, LFA-1, SLAMF9, LAT, GADS (GrpL), SLP-76 (LCP2), PAG1/CBP, лиганда CD83, рецептора Fc-гамма, молекулы MHC класса 1, молекулы MHC класса 2, белка рецептора TNF, белка-иммуноглобулина, цитокинового рецептора, интегрина, активирующих NK-клетки рецепторов или рецептора лиганда Toll, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE, IgM или их фрагмента или комбинации.

[0782] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен TCR или CAR или иммунотерапевтический агент, описанный в настоящем документе, (например, моноспецифическое или мультиспецифическое антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, или миметик антитела) связывается с опухолеассоциированным антигеном (TAA). В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемый CD2 подсовокупности 1, CRACC, SLAMF7, CD319, и 19A24); подобная лектину С-типа молекула-1 (CLL-1 или CLECLI); CD33; вариант рецептора эпидермального фактора роста III (EGFRvlll); ганглиозид G2 (GD2); ганглиозид GD3 (αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer); ганглиозид GM3 (αNeuSAc(2-3)βDGalp(1-4)βDGlcp(1-1)Cer); рецептор GM-CSF; член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA); молекула адгезии клеток В-лимфоцитов; антиген Tn ((Ar Tn) или (GaINAcu-Ser/Thr)); простатспецифический мембранный антиген (PSMA); орфан-рецептор, подобный рецептору I тирозинкиназы (RORI); опухолеассоциированный гликопротеин 72 (TAG72); CD38; CD44v6; раково-эмбриональный антиген (CEA); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); субъединица альфа-2 рецептора интерлейкина-13 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелин; рецептор-альфа интерлейкина 11 (IL-11Ra); антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA); сериновая протеаза 21 (тестизин или PRSS21); рецептор 2-го типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2); антиген А-2 альфа HLA класса I; антиген HLA; антиген Льюис(Y); CD24; рецептор фактора роста тромбоцитов бета (PDGFR-бета); стадиеспецифический эмбриональный антиген-4 (SSEA-4); CD20; дельтаподобный белок 3 (DLL3); фолатный рецептор альфа; рецептор фолиевой кислоты бета, рецептор GDNF альфа 4, рецептор тирозинкиназы протеинкиназы, ERBB2 (Her2/neu); муцин 1, связанный с клеточной поверхностью (MUC1); рецептор APRIL; ADP-рибозилциклаза-1; рецептор тирозинкиназы Ephb4, серинтреонинкиназа DCAMKL1, бета-гидроксилаза аспартата, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR); нейрональная молекула клеточной адгезии (NCAM); простаза; простатическая кислая

фосфатаза (PAP);мутированный фактор элонгации 2 (ELF2M); эфрин B2; белок активации фибробластов альфа (FAP);рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептор IGF-I), карбоангидраза IX (CAIX);субъединица протеасомы (просома, макропаин), тип бета, 9 (LMP2); гликопротеин 100 (gp100);слитый белок онкогена, состоящий из кластерного региона точечных разрывов (BCR) и гомолога 1 онкогена вируса мышиного лейкоза Абельсона (Abl) (bcr-abl); тирозиназа; рецептор 2 эфрина типа A (EphA2); рецептор 3 эфрина типа A (EphA3), фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); трансглутаминаза 5 (TGS5); высокомолекулярный меланома-ассоциированный антиген (HMWMAA); о-ацетил-GD2 ганглиозид (OAcGD2); фолатный рецептор бета; опухолевый эндотелиальный маркер 1 (TEM1/CD248); связанный с опухолевым эндотелиальным маркером-7 белок (TEM7R); шестой трансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы I (STEAP1); клаудин 6 (CLDN6); рецептор тиреотропного гормона (TSHR); сопряженный с G-белком рецептор, класс C, группа 5, член D (GPRCSD); рецептор IL-15 (IL-15); белок 61 открытой рамки считывания хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназа анапластической лимфомы (ALK); полисиаловая кислота; плацентарный белок 1 (PLAC1); гексасахаридная часть гликоцерамида globoH (GloboH); дифференцировочный антиген молочной железы (NY-BR-1); уроплакин 2 (UPK2); клеточный рецептор 1 вируса гепатита A (HAVCR1); бета 3 адренорецептор (ADRB3); паннексин 3 (PANX3); сопряженный с G-белком рецептор 20 (GPR20); комплекс антигена лимфоцита 6, локус K 9 (LY6K); белок обонятельного рецептора 51E2 (ORS IE2); белок альтернативной рамки считывания TCR-гамма (TARP); белок опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярный антиген 1 (NY-ESO-1); раково-тестикулярный антиген 2 (LAGE-la); ассоциированный с меланомой антиген 1 (MAGE-A1); ассоциированный с меланомой антиген 3 (MAGE-A3); ассоциированный с меланомой антиген 4 (MAGE-A4); T-клеточный рецептор бета 2 цепи C; ген 6 варианта транслокации ETS, расположенный на хромосоме 12p (ETV6-AML); белок спермы 17 (SPA17); член 1A семейства антигенов X (XAGE1); рецептор 2 связывающегося с клеточной поверхностью ангиопоэтина (Tie 2); раково-тестикулярный антиген-1 меланомы (MADCT-1); раково-тестикулярный антиген-2 меланомы (MAD-CT-2); Fos-ассоциированный антиген 1; опухолевой белок p53, (p53); мутант p53; простеин; сурвивин; теломераза; опухолевый антиген-1 карциномы предстательной железы (PCTA-1 или галектин 8), распознаваемый T-клетками антиген меланомы 1, (MelanA или MARTI); мутантный белок саркомы крыс (Ras); теломеразная обратная транскриптаза человека (hTERT); точки разрыва транслокации саркомы; ингибитор меланомы апоптоза (ML-IAP); ERG (трансмембранная протеаза, серин 2 (TMPRSS2) слитый ген ETS); N-ацетилглюкозаминил-трансфераза V

(NA17); спаренный белок Box Pax-3 (PAX3); андрогеновый рецептор; циклин A1; циклин B1;нейробластомного гомолога онкогена v-myc вируса миелоцитоматоза птиц (MYCN); член C семейства гомологов Ras (RhoC); тирозиназа-зависимый белок 2 (TRP-2); цитохром P450 1B1(CYP IBI); Подобный CCCTC-связывающему фактору (белку с «цинковыми пальцами») белок (BORIS или «брат» регулятора импринтированных сайтов), распознаваемый Т-клетками антиген плоскоклеточной карциномы 3 (SART3); спаренный белок Box Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающий белок sp32 (OY-TES I); лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа (LCK); заякоривающий А-киназу белок 4 (AKAP-4); белок распознавания пептидогликана, синовиальная саркома, точка разрыва хромосомы X 2 (SSX2); рецептор для конечных продуктов гликирования (RAGE-I); почечный общераспространенный белок 1 (RUI); почечный общераспространенный белок 2 (RU2); легумаин; E6 вируса папилломы человека (HPV E6); E7 вируса папилломы человека (E7 HPV); кишечная карбоксилэстераза; мутированный белок теплового шока 70-2 (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; связанный с лейкоцитами иммуноглобулинподобный рецептор 1 (LAIRI); рецептор фрагмента Fc IgA (FCAR или CD89); член 2 подсемейства А лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов (LILRA2); член f семейства подобных молекуле CD300 белков (CD300LF); член А семейства лектиновых доменов С-типа 12 (CLEC12A); антиген стромальных клеток костного мозга 2-го типа (BST2); белок 2, подобный рецептору муцин-подобного гормона, содержащего EGF-подобный модуль (EMR2); антиген лимфоцита 75 (LY75); глипикан-2 (GPC2); глипикан-3 (GPC3); подобный Fc-рецептору белок 5 (FCRL5); подобный иммуноглобулину лямбда полипептид 1 (IGLL1). В некоторых вариантах осуществления мишень представляет собой эпитоп опухолеассоциированного антигена, презентированного MHC.

[0783] В некоторых вариантах осуществления опухолевый антиген выбран из следующего: CD150, 5T4, ActRIIA, B7, член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA), CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, фибронектин ED-B, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, HER1-HER2 в комбинации, HER2-HER3 в комбинации, HERV-K, оболочечный гликопротеин gp120 ВИЧ-1, оболочечный гликопротеин gp41, антиген HLA-DR класса I альфа-G, HM1.24, ГТФаза K-Ras, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11R-альфа, IL-13R-альфа2, IL-2, IL-22R-альфа, IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, молекула клеточной адгезии L1, Льюис Y, Ll-CAM,

MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, лиганды NKG2C, лиганды NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, сопряженный с G-белком рецептор, альфа-фетопротеин (AFP), фактор ангиогенеза, экзогенная когнатная связывающая молекула (ExoCBM), продукт онкогена, антитело к фолатному рецептору, c-Met, раково-эмбриональный антиген (CEA), циклин (D 1), эфрин B2, антиген эпителиальной опухоли, рецептор эстрогена, фетальный ацетилхолиновый рецептор, фолат-связывающий белок, gp100, поверхностный антиген гепатита B, ядерный антиген Эпштейна-Барр 1, латентный мембранный белок 1, секретируемый белок BARF1, пуринорецептор P2X7, синдекан-1, каппа-цепь, легкая каппа-цепь, kdr, лямбда-цепь, ливин, ассоциированный с меланомой антиген, мезотелин, гомолог 2 мышиного двойного микробелка (MDM2), муцин 16 (MUC16), мутированный p53, мутированный ras, антигены некроза, онкофетальный антиген, ROR2, прогестероновый рецептор, простатспецифический антиген, tEGFR, тенасцин, P2-микроглобулин, подобный Fc-рецептору белок 5 (FcRL5).

[0784] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (TAA), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC). В некоторых вариантах осуществления TAA представляет собой раково-тестикулярный антиген. В некоторых вариантах осуществления раково-тестикулярный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: акрозин-связывающий белок (ACRBP; CT23, OY-TES-1, SP32; № гена в NCBI: 84519), альфа-фетопротеин (AFP; AFPD, FETA, HPAFP; № гена в NCBI: 174); заякоривающий A-киназу белок 4 (AKAP4; AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82; № гена в NCBI: 8852), содержащий домен AAA белок 2 семейства АТФаз (ATAD2; ANCCA, CT137, PRO2000; № гена в NCBI: 29028), каркасный белок кинетохора 1 (KNL1; AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105; № гена в NCBI: 57082), центросомальный белок 55 (CEP55; C10orf3, CT111, MARCH, URCC6; № гена в NCBI: 55165), раково-тестикулярный антиген 1A (CTAG1A; ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1; № гена в NCBI: 246100), раково-тестикулярный антиген 1B (CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1; № гена в NCBI: 1485), раково-тестикулярный антиген 2 (CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B; № гена в NCBI: 30848), подобный CCCTC-связывающему фактору белок (CTCFL; BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2; № гена в NCBI: 140690), катенин-альфа 2 (CTNNA2; CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR; № гена в NCBI: 1496), раково-тестикулярный антиген 83 (CT83; CXorf61, KK-LC-1, KKLC1; № гена в

NCBI: 203413), циклин A1 (CCNA1; CT146; № гена в NCBI: 8900), DEAD-бокс-геликаза 43 (DDX43; CT13, HAGE; № гена в NCBI: 55510), ассоциированный с развитием плюрипотентности белок 2 (DPPA2; CT100, ECAT15-2, PESCRG1; № гена в NCBI: 151871), экспрессируемый в яичках плода и взрослого белок 1 (FATE1; CT43, FATE; № гена в NCBI: 89885), антиген саркомы FMR1 (FMR1NB; CT37, NY-SAR-35, NYSAR35; № гена в NCBI: 158521), белок 1, содержащий домен HORMA, (HORMAD1; CT46, NOHMA; № гена в NCBI: 84072), белок 3, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2, (IGF2BP3; CT98, IMP-3, IMP3, KOC, KOC1, VICKZ3; № гена в NCBI: 10643), белок лейциновой застежки 4 (LUZP4; CT-28, CT-8, CT28, HOM-TES-85; № гена в NCBI: 51213), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K; CT97, HSJ001348, URLC10, ly-6K; № гена в NCBI: 54742), белок Maelstrom (MAEL; CT128, SPATA35; № гена в NCBI: 84944), член A1 семейства MAGE (MAGEA1; CT1.1, MAGE1; № гена в NCBI: 4100); член A3 семейства MAGE (MAGEA3; CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MAGEA6; № гена в NCBI: 4102); член A4 семейства MAGE (MAGEA4; CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B; № гена в NCBI: 4103); член A11 семейства MAGE (MAGEA11; CT1.11, MAGE-11, MAGE11, MAGEA-11; № гена в NCBI: 4110); член C1 семейства MAGE (MAGEC1; CT7, CT7.1; № гена в NCBI: 9947); член C2 семейства MAGE (MAGEC2; CT10, HCA587, MAGEE1; № гена в NCBI: 51438); член D1 семейства MAGE (MAGED1; DLXIN-1, NRAGE; № гена в NCBI: 9500); член D2 семейства MAGE (MAGED2; 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2; № гена в NCBI: 10916), член 20B семейства кинезинов (KIF20B; CT90, KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1; № гена в NCBI: 9585), компонент NUF2 кинетохорного комплекса NDC80 (NUF2; CDCA1, CT106, NUF2R; № гена в NCBI: 83540), фактор экспорта ядерной РНК 2 (NXF2; CT39, TAPL-2, TCP11X2; № гена в NCBI: 56001), содержащий домен PAS репрессор 1 (PASD1; CT63, CT64, OXTES1; № гена в NCBI: 139135), PDZ-связывающая киназа (PBK; CT84, HEL164, Nori-3, SPK, TOPK; № гена в NCBI: 55872), piwi-подобный белок РНК-опосредованного сайленсинга генов 2 (PIWIL2; CT80, HILI, PIWIL1L, mili; № гена в NCBI: 55124), ген предпочтительно экспрессируемого при меланоме антигена (PRAME; CT130, MAPE, OIP-4, OIP4; № гена в NCBI: 23532), ассоциированный со спермой антиген 9 (SPAG9; CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, PHET, PIG6; № гена в NCBI: 9043),член A1 семейства белков спермы, ассоциированных с ядром в X-хромосоме (SPANXA1; CT11.1, CT11.3, NAP-X, SPAN-X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A; № гена в NCBI: 30014), член A2 семейства SPANX (SPANXA2; CT11.1, CT11.3, SPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANXA, SPANXC; № гена в NCBI: 728712), член C семейства SPANX (SPANXC; CT11.3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE; № гена в NCBI:

64663), член D семейства SPANX (SPANXD; CT11.3, CT11.4, SPANX-C, SPANX-D, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16.1; № гена в NCBI: 64648), член 1 семейства SSX (SSX1; CT5.1, SSRC; № гена в NCBI: 6756), член 2 семейства SSX (SSX2; CT5.2, CT5.2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX; № гена в NCBI: 6757), белок 3 синаптонемного комплекса (SYCP3; COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4; № гена в NCBI: 50511), экспрессируемый семенниками белок 14, фактор формирования межклеточного мостика (TEX14; CT113, SPGF23; № гена в NCBI: 56155), член 3 семейства факторов транскрипции Dp (TFDP3; CT30, DP4, HCA661; № гена в NCBI: 51270), сериновая протеаза 50 (PRSS50; CT20, TSP50; № гена в NCBI: 29122), протеинкиназа TTK (TTK; CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT; № гена в NCBI: 7272) и белок с «цинковыми пальцами» 165 (ZNF165; CT53, LD65, ZSCAN7; № гена в NCBI: 7718). Рецепторы Т-клеток (TCR) и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом раково-тестикулярного антигена, презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC), известны в данной области техники и могут использоваться в описанных в настоящем документе гетеродимерах. Раково-тестикулярные антигены, связанные с неоплазией, в целом описаны, например, в Gibbs, et al., Trends Cancer 2018 Oct;4(10):701-712 и на веб-сайте базы данных CT по адресу cta.lncc.br/index.php. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом NY-ESO-1, презентированным в MHC, описаны, например, в Stewart-Jones, et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2009 Apr 7;106(14):5784-8; WO2005113595, WO2006031221, WO2010106431, WO2016177339, WO2016210365, WO2017044661, WO2017076308, WO2017109496, WO2018132739, WO2019084538, WO2019162043, WO2020086158 и WO2020086647. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом PRAME, презентированного MHC, описаны, например, в WO2011062634, WO2016142783, WO2016191246, WO2018172533, WO2018234319 и WO2019109821. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом варианта MAGE, презентированного MHC, описаны, например, в WO2007032255, WO2012054825, WO2013039889, WO2013041865, WO2014118236, WO2016055785, WO2017174822, WO2017174823, WO2017174824, WO2017175006, WO2018097951, WO2018170338, WO2018225732 и WO2019204683. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом альфа-фетопротеина (AFP), презентированного MHC, описаны, например, в WO2015011450. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом SSX2, презентированного MHC, описаны, например, в WO2020063488. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с

эпитопом KK-LC-1 (CT83), презентированного MHC, описаны, например, в WO2017189254.

[0785] Примеры видов клеточной терапии, которые можно комбинировать и вводить совместно, включают, без ограничений: аксикабтаген цилолейцел (YESCARTA®), брексукабтаген аутолейцел (TECARTUS™), AMG-119, альгенпантуцел-L, ALOFISEL®, сипулейцел-T, (BPX-501) ривогенлеклейцел US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, активированные аллогенные натуральные киллерные клетки CNDO-109-AANK, MG-4101, AU- 101, BPX-601, FATE-NK100, гемопоэтические стволовые клетки LFU-835, имилеклейцел-T, балталейцел-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, терапию стволовыми клетками костного мозга, обработанными FT-1050, клетки CD4CARNK-92, SNK-01, NEXI-001, CryoStim, AlloStim, трансдуцированные лентивирусом клетки huCART-meso, клетки CART-22, EGFRt/19-28z/4 -1BBL CAR T-клетки, аутологичные T-клетки 4H11-28z/fIL-12/EFGRt, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOc259T, Ad-RTS-IL-12, IMA -101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602, CSG-005, терапию T-клетками LAAP, терапию T-клетками с нокаутом PD-1 (рак пищевода/HMPЛ), терапию T-клетками к MUC1 CAR (рак пищевода/HMPЛ), терапию T-клетками к MUC1 CAR + терапию T-клетками с нокаутом PD-1 (рак пищевода/HMPЛ), анти-KRAS G12D mTCR PBL, терапию CAR T-клетками к CD123, терапию T-клетками к мутированному неоантигену TCR, вакцину на основе дендритных клеток с нагрузкой лизата опухоли/MUC1/сурвивина PepTivator, аутологичную вакцину на основе дендритных клеток (метастатическая злокачественная меланома, внутридермальная/внутривенная), CAR T-клетки к LeY-scFv-CD28-дзета, PRGN-3005, iC9-GD2-CAR-IL-15 T-клетки, HSC-100, ATL-DC-101, MIDRIX4-LUNG, MIDRIXNEO, FCR-001, терапию стволовыми клетками PLX, MDR-101, GeniusVac-Mel4, иликсаденцел, терапию аллогенными мезенхимальными стволовыми клетками, ромиелоцел L, CYNK-001, ProTrans, ECT-100, MSCTRAIL, диланубицел, FT-516, ASTVAC-2, E-CEL UVEC, CK-0801, аллогенные альфа/бета-CD3+ T-клетки и CD19+ и стволовые клетки с истощенными B-клетками (гематологические заболевания, TBX-1400, HLCN-061, клетки Hu-PHEC, полученные из пуповины (гематологические злокачественные новообразования/апластическая анемия), AP-011, apceth-201, apceth-301, SENTI-101, терапию стволовыми клетками (рак поджелудочной железы), ICOVIR15-cBiTE, CD33HSC/CD33 CAR-T, PLX-Immune, SUBCUVAX, генную терапию на основе CRISPR аллогенных гамма-дельта T-клеток (рак), генную терапию на основе ex vivo CRISPR аллогенных NK-клеток здорового донора (рак), ex-vivo генную терапию на

основе аллогенных индуцированных полученных из плюрипотентных стволовых клеток NK-клеток (солидная опухоль) и терапию CAR-T-клетками к CD20 (неходжкинская лимфома).

Иллюстративные виды клеточной терапии

[0786] Дополнительные примеры видов клеточной терапии, которые можно комбинировать или вводить совместно с IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитыми белками Fc-IL-2v и их гомодимерами и гетеродимерами, полинуклеотидами, кодирующими такие полипептиды, векторами, липоплексами (например, LNP) и композициями, содержащими такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, представлены ниже.

[0787] Аутологичные Т-лимфоциты человека, трансдуцированные геном, кодирующим Т-клеточный рецептор (TCR), специфичный к антигену А4 меланомы человека (MAGEA4; № гена в NCBI: 4103), такие как IMC-C103C (MAGE-A4), и CD8 альфа корецептор, такой как ADP-A2M4CD8 (аутологичные генетически модифицированные MAGE-A4 C1032 CD8 альфа Т-клетки);

[0788] нацеленные на молекулу 5 клеточной адгезии CEA (CEACAM5; № гена в NCBI: 1048) CAR-T-клетки, такие как MG7-CART;

[0789] колониестимулирующий фактор 2 (CSF2, также известный как GMCSF; № гена в NCBI: 1437)/CA9-трансдуцированные дендритные клетки, такие как DC-Ad-GMCAIX;

[0790] MUC1-нацеленные CAR-T-клетки, такие как ICTCAR-052, Tn MUC-1 CAR-T, ICTCAR-053;

[0791] нацеленные на муцин 16, ассоциированный с клеточной поверхностью (MUC16, также известный как CA125; № гена в NCBI: 94025), CAR-T-клетки, такие как 4H11-28z/fIL-12/EGFRt-экспрессирующие аутологичные Т-лимфоциты (т. е. Т-лимфоциты, трансдуцированные геном, кодирующим химерный антигенный рецептор (CAR), нацеленный на MUC16, и кодирующим интерлейкин-12 (IL-12), слитый с сигнальным доменом дзета-цепи комплекса (28z) TCR/CD3, и усеченную форму рецептора эпидермального фактора роста человека (EGFRt));

[0792] нацеленные на CD33 (также известный как SIGLEC3; № гена в NCBI: 945) CAR-T-клетки, такие как CIK-CAR.CD33, CD33CART;

[0793] имеющие двойное нацеливание CD33/CLEC12A (CLL1) CAR-T-клетки, такие как LB-1910;

[0794] нацеленные на MSLN CAR-T-клетки, такие как CSG-MESO, TC-210;

[0795] нацеленные на CD38 CAR-T-клетки, такие как T-007, UCART-38;

[0796] трансдуцированные онкопротеин-специфичными к эпитопу полиомавируса клеток Меркеля (MCPyV, MCV) (KLLEIAPNC (SEQ ID NO: 263) (эпитоп KLL) HLA-A02-ограниченными рецепторами TCR Т-клетки CD8 и CD4, такие как FH-MCV2TCR;

[0797] мелан-А (MLANA, также известный как MART-1; № гена в NCBI: 2315)-специфичные HLA-A02-ограниченные TCR-трансдуцированные CD8 и CD4 Т-клетки и/или лимфоциты периферической крови (PBL), такие как MART-1 F5;

[0798] нацеленные на ERBB2 CAR-T-клетки, такие как анти-HER2-CAR-4-1BB-CD3дзета-CD19t+-экспрессирующие Tcm-обогащенные Т-лимфоциты (генетически модифицированные аутологичные обогащенные центральными клетками памяти (Tcm) Т-клетки, трансдуцированные геном, кодирующим химерный антигенный рецептор (CAR), имеющий одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) против человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2), полученный из трастузумаба, с костимулирующим доменом 4-1BB (CD137), который связан с сигнальным доменом комплекса дзета-цепи (CD3-дзета) Т-клеточного рецепторного комплекса (BBz) и усеченным CD19 (CD19t));

[0799] нацеленные на MET CAR-T-клетки, такие как аутологичные мРНК-модифицированные CAR-T-клетки против cMET (аутологичные генетически сконструированные Т-лимфоциты, трансдуцированные мРНК, кодирующей химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) против MET));

[0800] альфа-фетопротеин (AFP; № гена в NCBI: 174)-нацеленные CAR-T-клетки, такие как ET-1402, и сконструированные цитотоксические Т-лимфоциты с AFP-специфическим геном TCR, таким как AFP-TCR;

[0801] нацеленные на молекулу 1 клеточной адгезии ANTXR (ANTXR1, также известна как TEM8, стыковочный-белок или рецептор для токсина *Bacillus anthracis*; № гена в NCBI: 84168) CAR-T-клетки, такие как терапия CAR-T-клетками против TEM8;

[0802] лиганд 1 рецептора 3 цитотоксичности натуральных киллерных клеток (NCR3LG1, также известный как B7-H6, B7H6; № гена в NCBI: 374383)-нацеленные CAR-

Т-клетки, такие как CAR-NKp30 и CAR-B7H6 (например, имеющего внеклеточные домены NKp30 для нацеливания на опухолевые клетки, экспрессирующие B7H6);

[0803] нацеленные на CD19 CAR-T-клетки, такие как TBI-1501, CTL-119 huCART-19 Т-клетки, лизокабтаген маралейцел (liso-cel; JCAR017), JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), аксикабтаген цилолейцел (KTE-C19, Yescarta®), KTE-X19, US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-CTL, тисагенлеклейсел -Т (CTL019), WO2012079000, WO2017049166, CD19CAR-CD28-CD3-дзета-EGFRt-экспрессирующие Т-клетки, терапия «бронированными» CD19/4-1BBL CAR Т-клетками, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, CD19CAR-28-дзета Т-клетки, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T, TC-110; терапию CAR-T-клетками к CD19 (B-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Universiti Kebangsaan Malaysia); терапию Т-клетками к CD19 (острый лимфобластный лейкоз/неходжкинская лимфома, University Hospital Heidelberg), терапия CAR-T-клетки к CD19 (подавленная экспрессия IL-6, рак, Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology), MB-CART2019.1 (CD19/CD20), GC-197 (CD19/CD7), CLIC-1901, ET-019003, STAR-T клетки к CD19, AVA-001, BCMA-CD19 cCAR (CD19/APRIL), ICG-134, ICG-132 (CD19/CD20), CTA-101, WZTL-002, двойные CAR-T-клетки к CD19/CD20 (хронический лимфолейкоз/B-клеточные лимфомы), HY-001, ET-019002, YTB-323, GC-012 (CD19/APRIL), GC-022 (CD19/CD22), CD19CAR-CD28-CD3-зета-EGFRt-экспрессирующий Tn/mem; UCAR-011, ICTCAR-014, GC-007F, PTG-01, CC-97540 и GC-007G;

[0804] имеющие двойное нацеливание на CD19/CD22 (также известный как SIGLEC2; № гена в NCBI: 933) TRuC™-T-клетки, такие как TC-310;

[0805] CD22-нацеленные CAR-T-клетки, такие как анти-CD22 CART, UCART-22, JCAR-018, WO2016090190;

[0806] имеющие двойное нацеливание CD19/CD7 (№ гена в NCBI: 924) CAR-T-клетки, такие как GC-197;

[0807] нацеленные на CD7 CAR-T-клетки, такие как CAR Т-клеточная терапия против CD7 (CD7-положительные гематологические злокачественные новообразования);

[0808] член A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами (MS4A1, также известный как CD20; № гена в NCBI: 931)-нацеленные CAR-T-клетки, такие как ACTR707 ATTCK-20, PBCAR-20A, LB-1905;

[0809] индивидуализированная клеточная иммунотерапия совместного культивирования аутологичных дендритных клеток, полученных из мононуклеарных

клеток периферической крови (PBMNC) (аутологичные дендритные клетки/опухолевый антиген (ADCTA), например, ADCTA-SSI-G;

[0810] нацеленные на антиген 1 рака яичка (CTAG1A (№ гена в NCBI: 246100), CTAG1B (№ гена в NCBI: 1485), также известный как NY-ESO-1 рецепторы TCR, такие как GSK01 (NY-ESO-1), GSK-3377794 (TCR-трансдуцированные поликлональные Т-клетки), TBI-1301 (TCR-трансдуцированные лимфоциты), GSK-3537142 (моноклональный TCR);

[0811] альфа-субъединица рецептора интерлейкина 3 (IL3RA, также известный как CD123; № гена в NCBI: 3563)-нацеленные CAR-Т-клетки, такие как MB-102, IM-23, JEZ-567, UCART-123, UniCAR02-T-CD123;

[0812] CD4 (№ гена в NCBI: 920) CAR-Т-клетки, такие как ICG-122;

[0813] CD5 (№ гена в NCBI: 921)-нацеленные CAR-Т-клетки, такие как CD5.28z CART-клетки;

[0814] аллогенные NCAM1 (также известный как CD56; № гена в NCBI: 4684)-положительные CD3-отрицательные натуральные киллерные клетки (используемые против миелоидных злокачественных новообразований);

[0815] CD276 (№ гена в NCBI: 80381)-нацеленные CAR-Т-клетки, такие как анти-CD276 CART;

[0816] нацеленные на CLDN18 изоформу 2 (CLDN18.2) CAR-Т-клетки, такие как LB-1904, CT041;

[0817] нацеленные на хлоротоксин (CLTX; 36-аминокислотный блокатор Cl-канала из яда скорпиона *Leiurus quinquestriatus*) CAR-Т-клетки, такие как CLTX-CART;

[0818] нацеленные на вирус Эпштейна — Барр (EBV)-положительный рак Т-клетки, такие как CMD-003 (балталейцел-Т), ровалейцел (TT10 EBVST);

[0819] EBV-специфические, DNR (доминантный негативный рецептор; т. е. резистентные к TGFбета) цитотоксические Т-клетки, такие как DNR.NPC Т-клетки, например, для применения в лечении назофарингеальной карциномы (NPC);

[0820] нацеленные на ганглиозид (GD2) CAR-Т-клетки, такие как 4SCAR-GD2;

[0821] гамма-дельта Т-клетки, такие как ICS-100 (нацеленные на лейкоз и лимфому) и ICS-200 (нацеленные на глиобластому);

[0822] нацеленные на фолат-гидролазу 1 (FOLH1, также известна как глутаматкарбоксипептидаза II, PSMA; № гена в NCBI: 2346) CAR-T клетки, такие как CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGFβRDN, P-PSMA-101;

[0823] глипикан-3 (GPC3; № гена в NCBI: 2719)-нацеленные CAR-T-клетки, такие как TT-16, GLYCAR;

[0824] CAR-T-клетки, направленные против онкопротеина E7 вируса папилломы человека (HPV) типа 16, такие как KITE-439 (см., например, PCT/US2015/033129);

[0825] HPV-нацеленные T-клетки, такие как TT-12 (специфическая к вирусу папилломы человека T-клеточная терапия (HPVST));

[0826] аутологичные T-лимфоциты, трансдуцированные геном, кодирующим связанный с антителом T-клеточный рецептор (ATCR), содержащий внеклеточный рецептор Fc CD16 (FCGR3A (№ гена в NCBI: 2214); FCGR3B (№ гена в NCBI: 2215)); домен, например, соединенный с TNFRSF9 (также известный как CD137, 4-BB; № гена в NCBI: 3604) сигнальный домен, связанный с внутриклеточным дзета-доменом CD3 (CD247, CD3z; № гена в NCBI: 919)), такой как аутологичные T-лимфоциты, трансдуцированные авирусным вектором анти-ACTR/4-1BB/CD3дзета (ACTR087);

[0827] аутологичные лимфоциты периферической крови (PBL), трансдуцированные мышиным T-клеточным рецептором (mTCR), ограниченным антигеном гистосовместимости HLA класса I A*11:01 (HLA-A1101), который распознает вариант с точечной мутацией глицина на валин в положении 12 (G12V), протоонкогена KRAS, ГТФаза; № гена в NCBI: 38450) в HLA-A*11:01, например, клеточная терапия KRAS G12V mTCR;

[0828] нацеленные на молекулу клеточной адгезии L1 (L1CAM, также известная как CD171, NCAM-L1; № гена в NCBI: 3897) CAR-T-клетки, такие как JCAR-023;

[0829] аутологичные дендритные клетки (DC), трансдуцированные репликационно дефицитным аденовирусным вектором Ad5F53, кодирующими трансмембранный латентный мембранный белок вируса Эпштейна — Барр (EBV) LMP-1 (LMP-1; № гена в NCBI: 3783750) / мембранный белок LMP-2A (LMP-2A; № гена в NCBI: 3783751) / мембранный белок LMP-2B (LMP-2B; № гена в NCBI: 3783760), такой как Ad5F35-LMP1/LMP2-трансдуцированные аутологичные дендритные клетки;

[0830] адоптивный перенос сконструированных мононуклеарных клеток периферической крови с F5 TCR мелан-A (MLANA, также известный как MART-1 (№ гена в NCBI: 2315)) с введением активированных MART-126•35 дендритных клеток и

интерлейкина-2 (например, IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе), например, пациентам с распространенной меланомой;

[0831] аутологичные Т-лимфоциты, трансдуцированные ретровирусным вектором, кодирующим высокоаффинный Т-клеточный рецептор (TCR), специфичный к рестриктированному человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA)-A2 человеческому меланома-ассоциированному антигену A10 (MAGE-A10; № гена в NCBI: 4109), клон 796 (c796), например, сконструированные аутологичные Т-лимфоциты с геном MAGE-A10-специфического HLA-A2-рестриктированного TCR c796 (MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR);

[0832] аутологичные Т-лимфоциты, генетически модифицированные для экспрессии Т-клеточного рецептора (TCR), который специфически нацелен на члена A3 семейства MAGE (MAGEA3, также известный как MAGEA6; № гена в NCBI: 4102) и члена A6 семейства MAGE (MAGEA6, также известный как MAGE3B; № гена в NCBI: 4105), такие как аутологичные сконструированные лимфоциты с геном MAGE-A3/A6-специфического TCR KITE-718 (см., например, WO 2014/043441);

[0833] CAR-Т-клетка на основе NKG2D, содержащая одну короткую шпилечную РНК (кшРНК), нацеленную на консервативные области связанной с полипептидом МНС класса I последовательности A (MICA; № гена в NCBI: 100507436) и связанной с полипептидом МНС класса I последовательность B (MICB; № гена в NCBI: 4277), например, CYAD-02 (см. Fontaine, *et al.*, *Blood* (2019) 134(Suppl. 1): 3931);

[0834] аутологичные Т-клетки, генетически модифицированные для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), содержащего рецептор группы 2D натуральных киллерных клеток (NKG2D), слитый, например, с сигнальным доменом CD3z, который ассоциируется с адаптерной молекулой — DNAX-активирующим белком 10 кДа (DAP10) для обеспечения костимулирующего сигнала при связывании лиганда, такого как NKR-2;

[0835] нацеленные на подобный рецепторной тирозинкиназе орфанный рецептор 1 (ROR1, также известный как NTRKR1; № гена в NCBI: 4919) CAR-Т-лимфоциты, такие как JCAR-024;

[0836] нацеленный на аллогенные Т-лимфоциты, трансдуцированные ретровирусным вектором, кодирующим высокоаффинный Т-клеточный рецептор (TCR),

специфичный к нацеленному на рестриктированный человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA)-A2-01 регулятор транскрипции-ядерный рецептор PRAME (PRAME; № гена в NCBI: 23532), Т-клеточный рецептор, такой как IMC-F106C (PRAME), необязательно содержащий переключатель химической индукции димеризации (CID) самоубийство/безопасность, состоящей из домена связывания лекарственного средства, соединенного с сигнальным доменом фермента самоубийства — каспазой-9, таким как нацеленный на PRAME Т-клеточный рецептор/I\индуцибельная каспаза 9 (BPX-701);

[0837] нацеленные на антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA; № гена в NCBI: 8000) CAR-T-клетки, такие как MB-105;

[0838] нацеленные на навигационный рецептор Roundabout 1 (ROBO1; № гена в NCBI: 6091) аллогенные CAR-NK клетки, такие как ATCG-427;

[0839] аутологичные опухолевые клетки, трансфицированные геном белка 1 распознавания пептидогликанов (PGLYRP1, также известным как TAG7, PGRP-S; № гена в NCBI: 8993), такие как модифицированные геном ag-7 инактивированные опухолевые клетки) (см. NCT04180774; Moiseyenko, *et al.*, *Ann Oncol.* 2005 Jan;16(1):162-8; Maples, *et al.*, IMMUNITY AND TOLERANCE TO TRANSGENES AND VECTORS (2008) 16 (Suppl. 1) S91);

[0840] нацеленные на член 7 семейства SLAM (SLAMF7, также известный как CD319; № гена в NCBI: 57823) CAR-T-клетки, такие как IC9-Luc90-CD828Z (см. WO 2020/009868);

[0841] полученные из опухоли Т-лимфоциты, состоящие из инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL), такие как Lifileucel (LN-144), LN-145 и аутологичные клональные неоантигенные Т-клетки (ATL001);

[0842] рецептор тиреотропного гормона (TSHR; № гена в NCBI: 7253)-нацеленные CAR-T-клетки, такие как ICTCAR-TC (TSHR);

[0843] нацеленные на CD8+ Т-клетки, трансдуцированные для экспрессии нацеленных на фактор транскрипции WT1 (WT1, также известный как белок опухоли Вилмса, № гена в NCBI: 7490), Т-клеточные рецепторы (TCR), такие как JTCR-016, WT1-CTL, ASP-7517;

Примеры видов комбинированной противораковой терапии

Комбинированная терапия лимфомы или лейкоза

[0844] Некоторые химиотерапевтические агенты подходят для лечения лимфомы или лейкоза. Эти агенты включают: альдеслейкин (который можно заменить на IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе), альвоцидиб, амифостина тригидрат, аминокамптотецин, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарный глобулин, мышьяка триоксид, ингибитор белка семейства Bcl-2 ABT-263, бета-алетин, BMS-345541 бортезомиб (VELCADE®, PS-341), бриостатин 1, бусульфан, кампат-1H, карбоплатин, карфилзомиб (Kyprolis®), кармустин, каспофунгина ацетат, CC-5103, хлорамбуцил, CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон), цисплатин, кладрибин, клофарабин, куркумин, CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, денилейкин-дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, доксорубицин, доксорубицина гидрохлорид, DT-PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид и этопозид), энзастаурин, эпоэтин альфа, этопозид, эверолимус (RAD001), FCM (флударабин, циклофосфамид и митоксантрон), FCR (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб), фенретинид, филграстим, флавопиридол, флударабин, FR (флударабин и ритуксимаб), гелданамицин (17 AAG), hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, метотрексат и цитарабин), ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), ифосфамид, иринотекана гидрохлорид, интерферон альфа-2b, иксабепилон, леналидомид (REVLIMID®, CC-5013), помалидомид (POMALYST®/IMNOVID®)лимфокин-активированные киллерные клетки, MCP (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон), мелфалан, месна, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, мотексафин гадолиния, микофенолата мофетил, неларабин, обатоклакс (GX15-070), облимерсен, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, Omr-IgG-am (WNIG, Omrix), оксалиплатин, паклитаксел, палбоциклиб (PD0332991), пегфилграстим, пегилированный липосомальный гидрохлорид доксорубицина, перифозин, преднизолон, преднизон, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный человеческий тромбопоэтин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, R-CHOP (ритуксимаб и CHOP), R-CVP (ритуксимаб и CVP), R-FCM (ритуксимаб и FCM),

R-ICE (ритуксимаб и ICE), и R MCP (ритуксимаб и MCP), R-росковитин (селициклиб, CYC202), сарграмостим, силденафила цитрат, симвастатин, сиролимус, стирилсульфоны, такролимус, танеспимицин, темсиролимус (CCl-779), талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, винкристин, винкристина сульфат, винорелбина дитартрат, SAHA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анилид и гидроксамовая кислота), вемурафениб (Zelboraf®), венетоклакс (ABT-199).

[0845] Одним из модифицированных подходов является радиоиммунотерапия, при которой моноклональные антитела комбинируют с радиоизотопными частицами, такими как индий-111, иттрий-90 и йод-131. Примеры комбинированной терапии включают, но не ограничиваются ими, йод-131 тозитумомаб (BEXXAR®), иттрий-90 ибритумомаб тиуксетан (ZEVALIN®), и BEXXAR® с CHOP.

[0846] Вышеупомянутые виды терапии можно дополнять или комбинировать с трансплантацией или лечением стволовыми клетками. Терапевтические процедуры включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, аутологичную трансплантацию костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, облучение всего тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовых клеток, трансплантацию обработанных *in vitro* стволовых клеток периферической крови, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментную методику, гамма-терапию кобальтом-60 с низкой ЛПЭ, блеомицин, традиционное хирургическое вмешательство, лучевую терапию и немиелоаблативную аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Комбинированная терапия неходжкинских лимфом

[0847] Лечение неходжкинских лимфом (НХЛ), особенно лимфом В-клеточного происхождения, включает применение моноклональных антител, стандартных химиотерапевтических подходов (например, CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон), CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), FCM (флударабин, циклофосфамид и митоксантрон), MCP (митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон), все необязательно включают ритуксимаб (R) и т. п.), радиоиммунотерапии и их комбинаций, особенно комбинации терапии антителами с химиотерапией.

[0848] Примеры неконъюгированных моноклональных антител для лечения НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований включают ритуксимаб, алемтузумаб, человеческие или гуманизированные антитела к CD20, люмиксимаб,

антитело против лиганда, индуцирующего апоптоз с участием фактора некроза опухолей (анти-TRAIL), бевацизумаб, галиксимаб, эпратузумаб, SGN-40 и анти-CD74.

[0849] Примеры экспериментальных агентов-антител, используемых для лечения НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований, включают офатумумаб, ha20, PRO131921, алемтузумаб, галиксимаб, SGN-40, CHIR-12.12, эпратузумаб, люмиксимаб, аполизумаб, милатузумаб и бевацизумаб.

[0850] Примеры стандартных схем химиотерапии НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований включают CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон), R-FCM, R-CVP и R MCP.

[0851] Примеры радиоиммунотерапии НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований включают иттрий-90–ибритумомаб тиуксетан (ZEVALIN®) и йод-131–тозитумомаб (BEXXAR®).

Комбинированная терапия мантийноклеточной лимфомы

[0852] Терапевтические способы лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL) включают виды комбинированной химиотерапии, например, CHOP, hyperCVAD и FCM. Эти схемы также могут быть дополнены ритуксимабом с моноклональными антителами для получения комбинированных терапий R-CHOP, hyperCVAD-R и R-FCM. Любой из вышеупомянутых видов терапии можно комбинировать с трансплантацией стволовых клеток или ICE для лечения МКЛ.

[0853] Альтернативный подход к лечению МКЛ представляет собой иммунотерапию. В одной иммунотерапии используются моноклональные антитела, например, ритуксимаб. В другом используются противораковые вакцины, например, GTOP-99, которые основаны на генетическом составе опухоли отдельного пациента.

[0854] Модифицированным подходом к лечению МКЛ является радиоиммунотерапия, при которой моноклональные антитела комбинируют с радиоизотопными частицами, такими как йод-131 тозитумомаб (BEXXAR®) и иттрий-90 ибритумомаб тиуксетан (ZEVALIN®). В другом примере BEXXAR® используют в последовательном лечении с CHOP (циклофосфамид, доксорубицин гидрохлорид (гидроксидаунорубицин), винкристин сульфат (онковин) и преднизон).

[0855] Другие подходы к лечению MCL включают трансплантацию аутологичных стволовых клеток в комбинации с химиотерапией в высоких дозах, введение ингибиторов

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

[0856] Другой подход к лечению является введение лекарственных средств, которые приводят к расщеплению белка Bcl-2 и повышают чувствительность раковых клеток к химиотерапии, например, облимерсена, в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами.

[0857] Дальнейший подход к лечению включает введение ингибиторов mTOR, которые могут привести к подавлению роста клеток и даже гибели клеток. Не имеющими ограничительного характера примерами являются сиролимус, темсиролимус (TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (бимиралисиб), вокталисиб, GSK-2126458 и темсиролимус в комбинации с RITUXAN®, VELCADE® или другие химиотерапевтические агенты.

[0858] Были описаны другие новейшие виды терапии МКЛ. К таким примерам относятся флавопиридол, палбоциклиб (PD0332991), R-росковитин (селициклиб, CYC202), стирилсульфоны, обатоклакс (GX15-070), TRAIL, антитела к рецепторам смерти TRAIL DR4 и DR5, темсиролимус (TORISEL®, CCl-779), эверолимус (RAD001), BMS-345541, куркумин, SAHA, талидомид, леналидомид (REVLIMID®, CC-5013), и гелданамицин (17 AAG).

Комбинированная терапия макроглобулинемии Вальденстрема

[0859] Терапевтические агенты, используемые для лечения макроглобулинемии Вальденстрема (MB), включают: альдеслейкин (который можно заменить на IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе), алемтузумаб, альвоцидиб, амифостина тригидрат, аминокамптотецин, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарный глобулин, триоксид мышьяка, аутологичный человеческий опухолевый белок HSPPC-96, ингибитор белка семейства Bcl-2 ABT-263, бета-алетин, бортезомиб (VELCADE®), бриостатин 1, бусульфан, кампат-1H, карбоплатин, кармустин, каспофунгина ацетат, CC-5103, цисплатин, клофарабин, циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, денилейкин дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, гидрохлорид доксорубицина, DT-PACE, энзастаурин, эпоэтин альфа, эпратузумаб (гуманизированное антитело hLL2-анти-CD22), этопозид, эверолимус, фенретинид, филграстим, флударабин, ибрутиниб, ифосфамид, меченное индием-111 моноклональное антитело MN-14, йод-131

тозитумомаб, иринотекана гидрохлорид, иксабепилон, лимфокин-активированные киллерные клетки, мелфалан, месна, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, моноклональные антитела к CD19 (такие как тисагенлеклейсел-T, CART-19, CTL-019), моноклональные антитела к CD20, мотексафин гадолиний, микофенолат мофетил, неларабин, облимерсен, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, оксалиплатин, паклитаксел, пегфилграстим, пегилированный липосомальный гидрохлорид доксорубицина, перифозин, преднизолон, преднизон, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный человеческий тромбопоэтин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, сарграмостим, цитрат силденафила (VIAGRA®), симвастатин, сиролимус, такролимус, танеспимицин, талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, тозитумомаб, улокуплумаб, велтузумаб, винкристина сульфат, винорелбина дитартрат, вориностат, пептидная вакцина на основе WT1 126–134, аналоговая пептидная вакцина на основе WT-1, иттрий-90 ибритумомаб тиуксетан, иттрий-90 гуманизированный эпратузумаб и любую их комбинацию.

[0860] Примеры терапевтических процедур, используемых для лечения MB, включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, аутологичную трансплантацию костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, облучение всего тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовых клеток, трансплантацию обработанных *in vitro* стволовых клеток периферической крови, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментные методики, гамма-терапию кобальтом-60 с низкой ЛПЭ, блеомицин, традиционное хирургическое вмешательство, лучевую терапию и немиелоаблативную аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Комбинированная терапия диффузной В-крупноклеточной лимфомы

[0861] Терапевтические агенты, применяемые для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), включают циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон, моноклональные антитела к CD20, этопозид, блеомицин, многие агенты, перечисленные для BM, и любые их комбинации, например, ICE и RICE. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения DLBCL, включают ритуксимаб (Rituxan®), циклофосфамид, доксорубицин гидрохлорид (гидроксидаунорубицин), винкристин сульфат (Oncovin®), преднизон, бендамустин, ифосфамид, карбоплатин, этопозид, ибрутиниб, полатузумаб, ведотин piiq, бендамустин,

копанлисиб, леналидомид (Revlimid®), дексаметазон, цитарабин, цисплатин, Yescarta®, Kymriah®, Polivy® (полатузумаб ведотин), BR (бендамустин (Treanda®), гемцитабин, оксиплатин, оксалиплатин, тафаситамаб, полатузумаб, циклофосфамид или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения DLBCL, включают R-CHOP (ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин гидрохлорид (гидроксидаунорубицин) + винкристин сульфат (Oncovin®) + преднизон), ритуксимаб + бендамустин, R-ICE (ритуксимаб + ифосфамид + карбоплатин + этопозид), ритуксимаб + леналомид, R-DHAP (ритуксимаб + дексаметазон + высокие дозы цитарабина (Ara C) + цисплатин), Polivy® (полатузумаб ведотин) + BR (бендамустин (Treanda®) и ритуксимаб (Rituxan®), R-GemOx (гемцитабин + оксалиплатин + ритуксимаб), Tafa-Len (тафаситамаб + леналидомид), Тафаситамаб + Ревлимид®, полатузумаб + бендамустин, гемцитабин + оксалиплатин, R-EPOCH (ритуксимаб + этопозид фосфат + преднизон + винкристин сульфат (Oncovin®) + циклофосфамид + доксорубицин гидрохлорид (гидроксидаунорубицин)) или CHOP (циклофосфамид + доксорубицин гидрохлорид (гидроксидаунорубицин) + винкристин сульфат (Oncovin®) + преднизон). В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения DLBCL, включают тафаситамаб, глофитамаб, эпкоритамаб, Lonca-T (лонкастуксимаб тезирин), Debio-1562, полатузумаб, Yescarta, JCAR017, лонкастуксимаб тезирин (ADCT-402), брентуксимаб ведотин, MT-3724, одронекстамаб, Auto-03, Allo-501A или TAK-007.

Комбинированная терапия хронического лимфолейкоза

[0862] Примеры терапевтических агентов, используемых для лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), включают хлорамбуцил, циклофосфамид, флударабин, пентостатин, кладрибин, доксорубицин, винкристин, преднизон, преднизолон, алемтузумаб, многие агенты, перечисленные для ВМ, и комбинированную химиотерапию и химиоиммунотерапию, включая следующие общие комбинированные схемы: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR, и FR.

Комбинированная терапия миелофиброза

[0863] Агенты, ингибирующие миелофиброз, включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы белка «Hedgehog», ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) и ингибиторы тирозинкиназы. Неограничивающими примерами ингибиторов белка «Hedgehog» являются саридегиб и висмодегиб. Примеры ингибиторов HDAC включают, но не ограничиваются ими, прациностат и панобиностат. Неограничивающими

примерами ингибиторов тирозинкиназы являются лестуртиниб, босутиниб, иматиниб, радотиниб и кабозантиниб.

Комбинированная терапия гиперпролиферативного нарушения

[0864] Гемцитабин, наб-паклитаксел и гемцитабин/наб-паклитаксел можно использовать с ингибитором JAK и/или ингибитором PI3Kδ для лечения гиперпролиферативных нарушений.

Комбинированная терапия миелодиспластического синдрома высокого риска (HR MDS)

[0865] Терапевтические агенты, используемые для лечения HR MDS, включают азацитидин (Vidaza®), децитабин (Dacogen®), леналидомид (Revimid®), цитарабин, идарубицин, даунорубицин и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления комбинации включают цитарабин + даунорубицин и цитарабин + идарубицин. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения HR MDS, включают магролимаб, певонедистат, венетоклакс, сабатолимаб, гуадецитабин, ригосертиб, ивозидениб, эназидениб, селинексор, BGB324, DSP-7888 или SNS-301.

Комбинированная терапия миелодиспластического синдрома низкого риска (LR MDS)

[0866] Терапевтические агенты, используемые для лечения LR MDS, включают леналидомид, азацитидин и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения LR MDS, включают магролимаб, роксадустат, луспатерцепт, имителстат, LB-100 или ригосертиб.

Комбинированная терапия острого миелоидного лейкоза (AML)

[0867] Терапевтические агенты, используемые для лечения AML, включают цитарабин, идарубицин, даунорубицин, мидостаурин (Rydapt®), венетоклакс, азацитидин, ивасидениб, гилтеритиниб, эназидениб, низкие дозы цитарабина (LoDAC), митоксантрон, флударабин, фактор стимулирующий колонии гранулоцитов, идарубицин, гилтеритиниб (Xospata®), эназидениб (Idhifa®), ивосидениб (Tibsovo®), децитабин (Dacogen®), митоксантрон, этопозид, гемтузумаб озогамицин (Mylotarg®), глаздегиб (Daurismo®) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения AML, включают FLAG-Ida (флударабин, цитарабин (Ara-C), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и идарубицин), цитарабин + идарубицин, цитарабин + даунорубицин + мидостаурин, венетоклакс + азацитидин, цитарабин + даунорубицин или MEC (митоксантрон, этопозид и цитарабин). В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты,

используемые для лечения AML, включают магролимаб, певонедистат, венетоклакс, сабатолимаб, эпренетапопт или лемзопарлимаб.

Комбинированная терапия множественной миеломы (MM)

[0868] Терапевтические агенты, используемые для лечения MM, включают линалидомид, бортезомиб, дексаметазон, даратумумаб (Darzalex®), помалидомид, циклофосфамид, карфилзомиб (Kyprolis®), элотузумаб (Empliciti) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения MM, включают RVS (леналидомид + бортезомиб + дексаметазон), RevDex (леналидомид плюс дексаметазон), CYBORD (циклофосфамид + бортезомиб + дексаметазон), Vel/Dex (бортезомиб плюс дексаметазон) или PomDex (помалидомид + низкие дозы дексаметазона). В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения MM, включают JCARH125, TAK-573, белантамаб-m, идекабтаген виклейцел (ide-cel) (CAR-T).

Комбинированная терапия рака молочной железы

[0869] Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака молочной железы, включают связанный с альбумином паклитаксел, анастрозол, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эверолимус, эксеместан, фторурацил, фулвестрант, гемцитабин, иксабепилон, лапатиниб, летрозол, метотрексат, митоксантрон, паклитаксел, пегилированный липосомальный доксорубицин, пертузумаб, тамоксифен, торемифен, трастузумаб, винорелбин и любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения рака молочной железы (например, HR + /- / HER2 +/-), включают трастузумаб (Herceptin®), пертузумаб (Perjeta®), доцетаксел, карбоплатин, палбоциклиб (Ibrance®), летрозол, трастузумаб эмтансин (Kadcyla®), фулвестрант (Faslodex®), олапариб (Lynparza®), эрибулин, тукатиниб, капецитабин, лапатиниб, эверолимус (Afinitor®), экземестан, эрибулина мезилат (Halaven®) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения рака молочной железы, включают трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел, трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел + карбоплатин, палбоциклиб + летрозол, тукатиниб + капецитабин, лапатиниб + капецитабин, палбоциклиб + фулвестрант или эверолимус + экземестан. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения рака молочной железы, включают трастузумаб дерукстекан (Enhertu®), датопотамаб дерукстекан (DS-1062), энфортумаб ведотин (Padcev®), баликсафортид, элацестрант или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления

терапевтические агенты, используемые для лечения рака молочной железы, включают баликсафортид + эрибулин.

Комбинированная терапия трижды негативного рака молочной железы (TNBC)

[0870] Терапевтические агенты, применяемые для лечения трижды негативного рака молочной железы, включают циклофосфамид, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, фторурацил, паклитаксел и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения TNBC, включают олапариб (Lynparza®), атезолизумаб (Tecentriq®), паклитаксел (Abraxane®), эрибулин, бевацизумаб (Avasin®), карбоплатин, гемцитабин, эрибулин мезилат (Halaven®), сацитузумаб говитекан (Trodelvy®), пембролизумаб (Keytruda®), цисплатин, доксорубицин, эпирубицин или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты для лечения TNBC включают атезолизумаб + паклитаксел, бевацизумаб + паклитаксел, карбоплатин + паклитаксел, карбоплатин + гемцитабин или паклитаксел + гемцитабин. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения TNBC, включают эриаспазу, капивасертиб, алпелисиб, рукапариб + ниволумаб,
атезолумаб + паклитаксел + гемцитабин + капецитабин + карбоплатин,
ипатасертиб + паклитаксел, ладиратузумаб ведотин + пембролимаб, дурвалумаб + DS-8201a, трилациклиб + гемцитабин + карбоплатин. В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтические агенты, используемые для лечения TNBC, включают трастузумаб дерукстекан (Enhertu®), датопотамаб дерукстекан (DS-1062), энфортумаб ведотин (Padcev®), баликсафортид, адаглоксад симоленин, нелипепимут-с (NeuVax®), ниволумаб (Opdivo®), рукапариб, торипалимаб (Tuoyi®), камрелизумаб, капивасертиб, дурвалумаб (Imfinzi®) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения TNBC, включают
ниволумаб + рукапариб, бевацизумаб (Avastin®) + химиотерапия,
торипалимаб + паклитаксел, торипалимаб + связанный с альбумином паклитаксел,
камрелизумаб + химиотерапия, пембролизумаб + химиотерапия,
баликсафортид + эрибулин, дурвалумаб + трастузумаб дерукстекан,
дурвалумаб + паклитаксел или капивасертиб + паклитаксел.

Комбинированная терапия рака мочевого пузыря

[0871] Терапевтические средства, используемые для лечения рака мочевого пузыря, включают атезолизумаб, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, доксорубицин, фторурацил (5-FU), гемцитабин, идосфамид, интерферон альфа-2b, метотрексат,

митомицин, наб-паклитаксел, паклитаксел, пеметрексед, тиотепа, винбластин и любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения рака мочевого пузыря, включают эганелисиб + ниволумаб, пембролизумаб (Keytruda®) + энфортумаб ведотин (Padcev®), ниволумаб + ипилимумаб, дуравалумаб + тремелимумаб, ленватиниб + пембролизумаб, энфортумаб ведотин (Padcev®) + пембролизумаб и бемпегальдеслейкин + ниволумаб.

Комбинированная терапия колоректального рака (CRC)

[0872] Терапевтические средства, применяемые для лечения колоректального рака, включают бевацизумаб, капецитабин, цетуксимаб, фторурацил, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, панитумумаб, зив-афлиберцепт и любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения CRC, включают бевацизумаб (Avastin®), лейковорин, 5-FU, оксалиплатин (FOLFOX), пембролизумаб (Keytruda®), FOLFIRI, регорафениб (Stivarga®), афлиберцепт (Zaltrap®), цетуксимаб (Erbitux®), Лонсурф (Orcantas®), XELOX, FOLFOXIRI или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения CRC, включают бевацизумаб + лейковорин + 5-FU + оксалиплатин (FOLFOX), бевацизумаб + FOLFIRI, бевацизумаб + FOLFOX, афлиберцепт + FOLFIRI, цетуксимаб + FOLFIRI, бевацизумаб + XELOX и бевацизумаб + FOLFOXIRI. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения CRC, включают биниметиниб + энкорафениб + цетуксимаб, траметиниб + дабрафениб + панитумумаб, трастузумаб + пертузумаб, напабуказин + FOLFIRI + бевацизумаб, ниволумаб + ипилимумаб.

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы

[0873] Терапевтические агенты, используемые для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включают абиратерон, кабазитаксел, доцетаксел, энзалутамид, преднизон, сипулейцел-Т, протоксин проаэролизин (PA) Aeromonas, содержащий сайт расщепления протеазой, специфичной для предстательной железы, такой как PRX302 (топсализин); и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода

[0874] Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода, включают капецитабин, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, эпирубицин, фторпиримидин, фторурацил, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, паклитаксел, рамуцирумаб и любые их комбинации. В некоторых

вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения рака гастроэзофагеального перехода (GEJ), включают герцептин, цисплатин, 5-FU, рамикуримаб или паклитаксел. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения рака GEJ, включают магролимаб, ALX-148, AO-176 или IBI-188.

Комбинированная терапия рака желудка

[0875] Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака желудка, включают капецитабин, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, эпирубицин, фторпиримидин, фторурацил, иринотекан, лейковорин, митомицин, оксалиплатин, паклитаксел, рамуцирумаб, трастузумаб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака головы и шеи

[0876] Терапевтические агенты, используемые для лечения рака головы и шеи, включают афатиниб, блеомицин, капецитабин, карбоплатин, цетуксимаб, цисплатин, доцетаксел, фторурацил, гемцитабин, гидроксимочевину, метотрексат, ниволумаб, паклитаксел, зимберелимаб (AB122), пембролизумаб, винорелбин и их комбинации.

[0877] Терапевтические агенты, используемые для лечения плоскоклеточной карциномы головы и шеи (HNSCC), включают пембролизумаб, карбоплатин, 5-FU, доцетаксел, цетуксимаб (Erbitux®), цисплатин, ниволумаб (Opdivo®) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения HNSCC, включают пембролизумаб + карбоплатин + 5-FU, цетуксимаб + цисплатин + 5-FU, цетуксимаб + карбоплатин + 5-FU, цисплатин + 5-FU и карбоплатин + 5-FU. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения HNSCC, включают дурвалумаб, дурвалумаб + тремелимумаб, ниволумаб + ипилимумаб, ровалейцел, пембролизумаб, пембролизумаб + эпакадостат, GSK3359609 + пембролизумаб, ленватиниб + пембролизумаб, ретифанлимаб, ретифанлимаб + энобитузумаб, ADU-S100 + пембролизумаб, эпакадостат + ниволумаб + ипилимумаб/лирилумаб.

Комбинированная терапия гепатобилиарного рака

[0878] Терапевтические агенты, применяемые для лечения гепатобилиарного рака, включают капецитабин, цисплатин, фторпиримидин, 5-фторурцил, гемцитабин, оксалиплатин, сорафениб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия гепатоцеллюлярной карциномы

[0879] Терапевтические агенты, используемые для лечения гепатоцеллюлярной карциномы, включают капецитабин, доксорубицин, гемцитабин, сорафениб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия немелкоклеточного рака легкого

[0880] Терапевтические агенты, используемые для лечения немелкоклеточного рака легких (SCLC), включают афатиниб, связанный с альбумином паклитаксел, алектиниб, бевацизумаб, биоаналог бевацизумаба, кабозантиниб, карбоплатин, цисплатин, кризотиниб, дабрафениб, доцетаксел, эрлотиниб, гемцитабин, ниволумаб, паклитаксел, зимберелимаб (AB122), пембролизумаб, пеметрексед, рамуцирумаб, траметиниб, трастузумаб, вандетаниб, вемурафениб, винбластин, винорелбин и любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения NSCLC, включают алектиниб (Alecensa®), дабрафениб (Tafinlar®), траметиниб (Mekinist®), осимертиниб (Tagrisso®), энтректиниб (Tarceva®), кризотиниб (Xalkori®), пембролизумаб (Keytruda®), карбоплатин, пеметрексед (Alimta®), наб-паклитаксел (Abraxane®), рамуцирумаб (Cyramza®), доцетаксел, бевацизумаб (Avastin®), бригатиниб, гемцитабин, цисплатин, афатиниб (Gilotrif®), ниволумаб (Opdivo®), гефитиниб (Iressa®) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения NSCLC, включают дабрафениб + траметиниб, пембролизумаб + карбоплатин + пеметрексед, пембролизумаб + карбоплатин + наб-паклитаксел, рамуцирумаб + доцетаксел, бевацизумаб + карбоплатин + пеметрексед, пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин, цисплатин+ пеметрексед, бевацизумаб + карбоплатин + наб-паклитаксел, цисплатин + гемцитабин, ниволумаб + доцетаксел, карбоплатин + пеметрексед, карбоплатин + наб-паклитаксел или пеметрексед + цисплатин + карбоплатин. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения NSCLC, включают датопотамаб деруксtекан (DS-1062), трастузумаб деруксtекан (Enhertu®), энфортумаб ведотин (Padcev®), дурвалумаб, канакинумаб, цемиплимаб, ногапендекин альфа, авелумаб, тираголумаб, домваналимаб, вибостолимаб, оциперлимаб или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения NSCLC, включают датопотамаб деруксtекан + пембролизумаб, датопотамаб деруксtекан + дурвалумаб, дурвалумаб + тремелимумаб, пембролизумаб + ленватиниб + пеметрексед, пембролизумаб + олапариб, ногапендекин альфа (N-803) + пембролизумаб,

тираголумаб + атезолизумаб, вибостолимаб + пембролизумаб или оциперлимаб + тислелизумаб.

Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого

[0881] Терапевтические агенты, применяемые для лечения мелкоклеточного рака легкого (SCLC), включают бендамустим, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубицин, этопозид, гемцитабин, ипилимумаб, иринотекан, ниволумаб, паклитаксел, темозоломид, топотекан, винкристин, винорелбин и любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения SCLC, включают атезолизумаб, карбоплатин, цисплатин, этопозид, паклитаксел, топотекан, ниволумаб, дурвалумаб, трилациклиб или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агентах, используемые для лечения SCLC, включают атезолизумаб + карбоплатин + этопозид, атезолизумаб + карбоплатин, атезолизумаб + этопозид или карбоплатин + паклитаксел.

Комбинированная терапия меланомы

[0882] Терапевтические агенты, используемые для лечения меланомы, включают связанный с альбумином паклитаксел, карбоплатин, цисплатин, кобиметиниб, дабрафениб, дакрабазин, IL-2, иматиниб, интерферон альфа-2b, ипилимумаб, нитрозомочевина, ниволумаб, паклитаксел, зимберелимаб (AB122), пембролизумаб, пилимумаб, темозоломид, траметиниб, вемурафениб, винбластин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака яичников

[0883] Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака яичников, включают: 5-фторурацил, паклитаксел, связанный с альбумином, альтретамин, анастрозол, бевацизумаб, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубицин, этопозид, экземестан, гемцитабин, ифосфамид, иринотекан, летрозол, лейпролида ацетат, липосомальный доксорубицин, мегестрола ацетат, мелфалан, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, пазопаниб, пеметрексед, тамоксифен, топотекан, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака предстательной железы

[0884] Терапевтические агенты, используемые для лечения рака предстательной железы, включают энзалутамид (Xtandi®), лейпролид, трифлуридин, типирацил (Lonsurf), кабазитаксел, преднизон, абиратерон (Zytiga®), доцетаксел, митоксантрон, бикалутамид, LHRH, флутамид, ADT, сабизабулин (Veru-111) и их комбинации. В некоторых вариантах

осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения рака предстательной железы, включают энзалутамид + лейпролид, трифлуридин + типирацил (Lonsurf), кабазитаксел + преднизон, абиратерон + преднизон, доцетаксел + преднизон, митоксантрон + преднизон, бикалутамид + LHRH, флутамид + LHRH, лейпролид + флутамид и абиратерон + преднизон + ADT.

Комбинированная терапия рака поджелудочной железы

[0885] Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака поджелудочной железы, включают следующее: 5-фторурцил, связанный с альбумином паклитаксел, капецитабин, цисплатин, доцетаксел, эрлотиниб, фторпиримидин, гемцитабин, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, паклитаксел и любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты, используемые для лечения рака поджелудочной железы, включают 5-FU + лейковорин + оксалиплатин + иринотекан, 5-FU + нанолипосомный иринотекан, лейковорин + нанолипосомный иринотекан и гемцитабин + наб-паклитаксел.

Комбинированная терапия почечно-клеточной карциномы

[0886] Терапевтические агенты, используемые для лечения почечно-клеточного рака, включают следующее: акситиниб, бевацизумаб, кабозантиниб, эрлотиниб, эверолимус, левантиниб, ниволумаб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, темсиролимус и любые их комбинации.

13. Виды комбинированной терапии — противовирусная и противораковая

Агенты, нацеленные на CD47

[0887] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агентом, который нарушает связывание CD47 с SIRPα, например агентом, который нацелен или связывается с CD47, или агентом, который нацелен на SIRPα. В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором CD47 (IAP, MER6, OA3; № гена в

NCBI: 961). Примеры ингибиторов CD47 включают, без ограничений, мАт к CD47 (Vx-1000, Vx-1004), мАт к CD47 человека (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, гуманизированное антитело к CD47 (Hu5F9-G4; магролимаб), лемзопарлимаб (TJC-4), летаплимаб (IBI-188), NI-1701, NI-1801, RCT-1938, STI-6643, GenSci-059 и TTI-621. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD47, например антитело к CD47 человека, представляет собой магролимаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD47 представляет собой биспецифические антитела, нацеленные на CD47, такие как IBI-322 (CD47/PD-L1), IMM-0306 (CD47/CD20), TJ-L1C4 (CD47/PD-L1), HX-009 (CD47/PD-1), PMC-122 (CD47/PD-L1), PT-217, (CD47/DLL3), IMM-26011 (CD47/FLT3), IMM-0207 (CD47/VEGF), IMM-2902 (CD47/HER2), BH29xx (CD47/PD-L1), IMM-03 (CD47/CD20), IMM-2502 (CD47/PD-L1), HMBD-004B (CD47/BCMA), HMBD-004A (CD47/CD33), TG-1801 (NI-1701) или NI-1801. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD47 представляет собой магролимаб. В некоторых вариантах осуществления агент, нацеленный на CD47, представляет собой CAR-T-клетку, такую как KD 045.

Агенты, нацеленные на SIRPα

[0888] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агентом, нацеленным на SIRPα (№ гена в NCBI: 140885; UniProt P78324). Примеры нацеленных на SIRPα или связывающихся с SIRPα агентов включают, без ограничений, ингибиторы SIRPα, такие как AL-008, RRx-001 и CTX-5861, и антитела к SIRPα, например, FSI-189 (GS-0189), ES-004, BI-765063, ADU1805, CC-95251 и Q-1801 (SIRPa/PD-L1). Дополнительные нацеленные на SIRPα агенты описаны, например, в WO200140307, WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253, WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399, WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669, WO2018107058, WO2018190719, WO2018210793, WO2019023347, WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170 и WO2020068752.

Агонисты FLT3

[0889] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и

гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агонистом FLT3 (№ гена в NCBI: 2322; также известный как CD135, FLK-2, FLK2, STK1). В некоторых вариантах осуществления антитело и/или слитый белок, предложенные в настоящем документе, вводят с лигандом FLT3. В некоторых вариантах осуществления антитело и/или слитый белок, предложенные в настоящем документе, вводят со слитым белком FLT3L-Fc, например, описанным в WO2020263830. В некоторых вариантах осуществления антитело и/или слитый белок, предложенный в настоящем документе, вводят с GS-3583 или CDX-301. IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с GS-3583.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

[0890] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором каталитической субъединицы фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы, например каталитической субъединицы альфа фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CA, CLAPO, CLOVE, CWS5, MCAP, MCM, MCMTC, PI3K, PI3K-альфа, p110-альфа; № гена в NCBI: 5290); каталитической субъединицы бета фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CB, P110-бета, PI3K, PI3K-бета, PIK3C1; № гена в NCBI: 5291); каталитической субъединицы гамма фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CG, PI3CG, PI3K, PI3K-гамма, PIK3, p110-гамма, p120-PI3K; № гена: 5494); и/или каталитической субъединицы дельта фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CD, APDS, IMD14, P110-дельта, PI3K, p110D, № гена в NCBI: 5293). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K представляет собой ингибитор пан-PI3K. Примеры ингибиторов PI3K включают, помимо прочего, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 1082439, BEZ235, бимиралисиб (PQR309), бупарлисиб (BKM120), BYL719 (алпелисиб), карбоксиамидотриазол оротат (CTO), CH5132799, CLR-457, CLR-1401, копанлисиб (BAY 80-6946), DS-7423, дактолисиб, дувелисиб (IPI-145),

фимепиностат (CUDC-907), гедатолисиб (PF-05212384), GDC-0032, GDC -0084 (RG7666), GDC-0077, пиктилисиб (GDC-0941), GDC-0980, GSK2636771, GSK2269577, GSK2141795, иделалисиб (Zydelig®), INCB040093, INCB50465, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, NERLYNX® (нератиниб), немиралисиб (GSK2269557), омипалисиб (GSK2126458, GSK458), OXY111A, панулисиб (P7170, AK151761), PA799, перифозин (KRX-0401), пиларалисиб (SAR245408; XL147), мезилат пуквитиниба (XC-302), SAR260301, селеталисиб (UCB-5857), серабелисиб (INK-1117, MLN-1117, TAK-117), SF1126, сонолисиб (PX-866), RG6114, RG7604, ригосертиба натрий (ON-01910 натрий), RP5090, теналисиб (RP6530), RV-1729, SRX3177, таселисиб, TG100115, умбралисиб (TGR-1202), TGX221, вокталисиб (SAR245409), VS-5584, WX-037, X-339, X-414, XL499, XL756, вортманнин, ZSTK474 и соединения, описанные в WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga) и WO 2014/201409 (Gilead Sciences).

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)

[0891] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTK, aGMX1, aT, aTK, bPK, iGH3, iMD1, pSCTK1, xLA; № гена в NCBI: 695). Примеры ингибиторов BTK включают, без ограничений, тирабрутиниб (GS-4059), (S)-6-амино-9-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-7-(4-феноксифенил)-7H-пурин-8(9H)-он, ABBV-105, акалабрутиниб (ACP-196), AC-058, AC-0025, ARQ-531, BMS-986142, дазатиниб, ибрутиниб (PCI-32765, CRA-032765), GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, BGB- 3111, CB988, HM71224, KBP-7536, M-2951 (евобрутиниб), M7583, тирабрутиниб (ONO-4059), ML-319, MSC-2364447, PRN-1008, RDX-022, RG-7845, спебрутиниб (CC-292), TAK-020, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, векабрутиниб (SNS-062), ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12 и соединения, описанные в US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical) и US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Антагонисты альфа-4/бета-7

[0892] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды,

описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с антагонистом альфа-4/бета-7. Примеры антагонистов интегрина альфа-4/бета-7 включают PTG-100, TRK-170, абрилумаб, этролизумаб, каротеграст метил и ведолизумаб.

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC)

[0893] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором гистондеацетилазы, например гистондеацетилазы 1 (HDAC1; № гена в NCBI: 3065), гистондеацетилазы 2 (HDAC2; № гена в NCBI: 3066), гистондеацетилазы 3 (HDAC3; № гена в NCBI: 8841), гистондеацетилазы 4 (HDAC4; № гена в NCBI: 9759), гистондеацетилазы 5 (HDAC5; № гена в NCBI: 10014), гистондеацетилазы 6 (HDAC6; № гена в NCBI: 10013), гистондеацетилазы 7 (HDAC7; № гена в NCBI: 51564), гистондеацетилазы 8 (HDAC8; № гена в NCBI: 55869), гистондеацетилазы 9 (HDAC9; № гена в NCBI: 9734), гистондеацетилазы 11 (HDAC11; № гена в NCBI: 79885). Примеры ингибиторов HDAC, которые можно комбинировать с одной или более мультиспецифическими антигенсвязывающими молекулами, описанными в настоящем документе, включают, без ограничений, абексиностат, ACY-241, AR-42, BEBT-908, белиностат, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CT-101, CUDC-907 (фимепиностат), энтиностат, гивиностат, моцетиностат, панобиностат, прациностат, хизиностат (JNJ-26481585), резминостат, риколиностат, ромидепсин, SHP-141, TMB-ADC, вальпроевую кислоту (VAL-001), вориностат, тиностамустин, реметиностат, ромидепсин, туцединостат.

Ингибиторы или антагонисты циклинзависимой киназы (CDK)

[0894] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором циклинзависимой киназы 1 (CDK1, CDC2; CDC28A; P34CDC2; № гена в NCBI: 983); циклинзависимой киназы 2 (CDK2, CDKN2; p33(CDK2); № гена в NCBI: 1017); циклинзависимой киназы 3 (CDK3; № гена в NCBI: 1018); циклинзависимой киназы 4 (CDK4, CMM3; PSK-J3; № гена в NCBI: 1019); циклинзависимой киназы 6 (CDK6,

MCPH12; PLSTIRE; № гена в NCBI: 1021); циклинзависимой киназы 7 (CDK7, CAK; CAK1; HCAK; MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; № гена в NCBI: 1022); циклинзависимой киназы 9 (CDK9, TAK; C-2k; CTK1; CDC2L4; PITALRE; № гена в NCBI: 1025). Ингибиторы CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 и/или 9, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, абемациклиб, альвоцидиб (HMR-1275, флавопиридол), AT-7519, динациклиб, ибранс, FLX-925, LEE001, палбоциклиб, рибоциклиб, ригосертиб, селинексор, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, милциклиб, симуросертиб гидрат (TAK931), трилациклиб, PF-06873600, AZD4573 и TG-02. В некоторых вариантах осуществления ингибитор или антагонист CDK4/CDK6/CDK9 выбран из группы, состоящей из VS2-370.

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC)

[0895] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором гистондеацетилазы, например гистондеацетилазы 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; № гена: 9734). Примеры ингибиторов HDAC включают абексиностат, ACY-241, AR-42, BEBT-908, белиностат, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (фимепиностат), энтиностат, гивиностат, моцетиностат, панобиностат, прациностат, хизиностат (JNJ-26481585), резминостат, риколиностат, SHP-141, вальпроевую кислоту (VAL-001), вориностат, тиностамустин, реметиностат и энтиностат.

14. Виды комбинированной терапии — усиление иммунного ответа

[0896] В контексте противовирусной и противораковой терапии в различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с иммуностимулирующей терапией. Иллюстративные виды иммуностимулирующей терапии включают, без ограничений, блокаторы или ингибиторы ингибирующих белков или рецепторов иммунных контрольных точек, стимуляторы, активаторы или агонисты стимулирующих белков или рецепторов иммунных контрольных точек, агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR),

агонисты цитокиновых или хемокиновых рецепторов. Рекрутеры Т-клеток и натуральных киллерных (NK) клеток.

Белки/рецепторы иммунных контрольных точек

[0897] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более блокаторами или ингибиторами ингибирующих белков или рецепторов иммунных контрольных точек и/или с одним или более стимуляторами, активаторами или агонистами стимулирующих белков или рецепторов иммунных контрольных точек. Блокада или ингибирование ингибирующих иммунных контрольных точек может положительно регулировать активацию Т-клеток или NK-клеток и предотвращать ускользание от иммунного ответа инфицированных клеток. Активация или стимуляция стимулирующих иммунных контрольных точек может усиливать эффект ингибиторов иммунных контрольных точек в инфекционной терапии. В различных вариантах осуществления белки или рецепторы иммунных контрольных точек регулируют Т-клеточные ответы (например, рассмотрены в Xu, *et al., J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110; и Wykes, *et al., Nat Rev Immunol.* (2018) 18(2):91-104). В различных вариантах осуществления белки или рецепторы иммунных контрольных точек регулируют NK-клеточные ответы (например, рассмотрены в Davis, et al., Semin Immunol. (2017) 31:64–75 и Chiossone, *et al., Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688).

[0898] Примеры белков или рецепторов иммунных контрольных точек, которые можно комбинировать с IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитыми белками Fc-IL-2v и их гомодимерами и гетеродимерами, полинуклеотидами, кодирующими такие полипептиды, векторами, липоплексом (например, LNP) и композициями, содержащими такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, включают, без ограничений, CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160 (NK1, NK28, BY55), MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3);

лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность А, родственная полипептиду МНС класса I (MICA); последовательность В, родственная полипептиду МНС класса I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок 4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); UL16-связывающий белок 1 (ULBP1); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток С1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектиноподобный рецептор киллерных клеток К1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектиноподобный рецептор киллерных клеток С2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектиноподобный рецептор киллерных клеток С3 (KLRC3, NKG2E); лектиноподобный рецептор киллерных клеток С4 (KLRC4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор

киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1) и киназа 1 гемопоэтических предшественников (HPK1, MAP4K1).

[0899] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более блокаторами или ингибиторами одного или более Т-клеточных ингибирующих белков или рецепторов иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек включают, без ограничений, CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); лиганд 2 белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с B- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); клеточный рецептор 2 вируса гепатита A (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); и иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1). В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в

сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более агонистами или активаторами одного или более Т-клеточных стимулирующих белков или рецепторов иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек включают, без ограничений, CD27, CD70; CD40, CD40LG; индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155). См., например, Xu, *et al.*, J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110.

[0900] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более блокаторами или ингибиторами одного или более NK-клеточных ингибирующих белков или рецепторов иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек включают, без ограничений, иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); CD160 (также известный как BY55, NK1, NK28; № гена в NCBI: 11126); лектиноподобный рецептор B1 киллерных клеток (KLRB1, также известный как CD161, CLEC5B; № гена в NCBI: 3820); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); и лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1, CD94). В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и

их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более агонистами или активаторами одного или более NK-клеточных стимулирующих белков или рецепторов иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек включают, без ограничений, CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); лектиноподобный рецептор киллерных клеток K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); член 7 семейства SLAM (SLAMF7). См., например, Davis, *et al.*, Semin Immunol. (2017) 31:64–75; Fang, *et al.*, Semin Immunol. (2017) 31:37-54; и Chiossone, *et al.*, Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688.

[0901] В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек включают белковый ингибитор (например, антитело или его фрагмент, или миметик антитела) PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек включают малые органические молекулы ингибитора PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4.

[0902] Примеры ингибиторов CTLA4, которые можно комбинировать и вводить совместно, включают, без ограничений, ипилимумаб, тремелимумаб, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884 (залифрелимаб), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002 (биоаналог ипилимумаба), BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, а также мультиспецифические ингибиторы FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) и AK-104 (CTLA4/PD-1).

[0903] Примеры ингибиторов белка программируемой гибели клеток 1 (PDCD1; № гена в NCBI: 5133; CD279, PD-1, PD1), которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, зимберелимаб (AB122, GLS-010, WBP-3055), пембролизумаб (KEYTRUDA®, MK-3475, SCH900475), ниволумаб (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), цемиплимаб (LIBTAYO®; цемиплимаба-rwlc, REGN-2810), пидилизумаба (CT-011), AMG-404, MEDI0680 (AMP-514), спартализумаба (PDR001), тислелизумаба (BGB-A317), торипалимаба (JS-001), генолимзумаба (CBT-501, APL-501, GB 226), SHR-1201, камрелизумаба (SHR-1210), синтилимаба (TYVYT®; IBI-308), достарлимаба (TSR-042, WBP-285), ламбролизумаба (MK-3475); сасанлимаба (PF-

06801591), цетрелимаба (JNJ-63723283), серплулимаба (HLX-10), ретифанлимаба (MGA-012), балстилимаба (AGEN2034), пролголимаба (BCD 100), будигалимаба (ABBV-181), вопрателимаба (JTX-4014), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, BI-754091, LZM-009, Sym-021, BAT-1306, PD1-PIK, теботелимаба (MGD013; PD-1/LAG-3), RO-7247669 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), RG7769 (PD-1/TIM-3), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1) и MEDI-5752 (CTLA4/PD-1). В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй антигенсвязывающий домен содержит внеклеточный домен лиганда 2 человеческого белка 1 запрограммированной гибели клеток (PD-L2) и связывается с PD1 (например, AMP-224).

[0904] Примеры ингибиторов молекулы CD274 (№ гена в NCBI: № гена: 29126; B7-H, B7H1, PD-L1), которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, атезолизумаб (TECENTRIQ®), авелумаб (BAVENCIO®; MSB0010718C), энвафолимаба (ASC22), дурвалумаба (IMFINZI®; MEDI-4736), BMS-936559 (MDX1105), косибелимаба (CK-301), лодаполимаба (LY 3300054), гаривулимаба (BGB A333), энвафолимаба (KN035), опуколимаба (HLX 20), манелимаба (BCD 135), CX-072, CBT-502 (TQB2450), MSB-2311, SHR-1316, сугемалимаба (CS-1001; WBP3155), A167 (KL-A167, HBM 9167), STI-A1015 (IMC-001), FAZ-053, BMS-936559 (MDX1105), INCB086550, GEN-1046 (PD-L1/4-1BB), FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), M7824 (PD-L1/TGFβ-EC домен), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), INBRX-105 (4-1BB/PDL1) и GNS-1480 (PD-L1/EGFR) и дополнительно включают полученные от человека аллогенные натуральные киллерные клетки, сконструированные для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), нацеленного на PD-L1, например PD-L1 t-haNK.

[0905] В некоторых вариантах осуществления комбинируют или совместно вводят низкомолекулярный ингибитор CD274 или PDCD1, например, выбранный из группы, состоящей из GS-4224, GS-4416, INCB086550 и MAX10181. Дополнительные примеры низкомолекулярных ингибиторов PD-L1, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают описанные в публикациях США № US2018305315 (Gilead Sciences), US2020017471 (Gilead Sciences) и US2019270727 (Gilead Sciences). В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор CTLA4 содержит BPI-002.

[0906] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс

(например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с антителом к TIGIT, таким как этигилимаб, BMS-986207, тираголумаб (также известный как MTIG-7192A; RG-6058; RO 7092284), вибостолимаб (MK-7684), AGEN1307, AGEN1327, AGEN1777, COM-902, IBI-939, AB154, SGN-TGT, MG1131, BGB-A1217 и EOS884448 (EOS-448).

Ингибиторы регуляторных Т-клеток

[0907] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором регуляторных Т-клеток. Ингибирование активности регуляторных Т-клеток (Treg) или истощение Treg-клеток может уменьшать, преодолевать или обращать вспять подавление противовирусных или противоопухолевых иммунных ответов и оказывать противовирусное или противораковое действие. См., например, Plitas and Rudensky, *Annu. Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77; Tanaka and Sakaguchi, *Eur. J. Immunol.* (2019) 49:1140-1146. В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более ингибиторами активности Treg или агентом, истощающим Treg. Ингибирование или истощение Treg может усиливать эффект ингибиторов иммунных контрольных точек при противовирусной и противораковой терапии.

[0908] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более ингибиторами Treg. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Treg может подавлять миграцию Treg в микроокружение опухоли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Treg может снижать иммуносупрессивную функцию Treg. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Treg может модулировать клеточный

фенотип и индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов. Примеры ингибиторов Treg включают, без ограничений, антагонисты CCR4 (№ гена в NCBI: 1233) и деструкторы белков Ikaros с «цинковыми пальцами» (например, Ikaros (IKZF1; № гена в NCBI: 10320), Helios (IKZF2; № гена в NCBI: 22807), Aiolos (IKZF3; № гена в NCBI: 22806) и Eos (IKZF4; № гена в NCBI: 64375).

[0909] Примеры деструкторов Helios, которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, I-57 (Novartis) и соединения, описанные в WO2019038717, WO2020012334, WO20200117759 и WO2021101919.

[0910] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более агентами, истощающими Treg. В некоторых вариантах осуществления истощающий Treg агент представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, истощающее Treg, обладает антителозависимой цитотоксической активностью (ADCC). В некоторых вариантах осуществления изобретения истощающее Treg антитело представляет собой имеет сконструированную Fc для получения повышенной ADCC-активности. В некоторых вариантах осуществления истощающий Treg агент представляет собой конъюгат антитело — лекарственное средство (ADC). Иллюстративные мишени для истощающих Treg агентов включают, без ограничений, CD25 (IL2RA; № гена в NCBI: 3559), CTLA4 (CD152; № гена в NCBI: 1493); GITR (TNFRSF18; № гена в NCBI: 8784); 4-1BB (CD137; № гена в NCBI: 3604), OX-40 (CD134; № гена в NCBI: 7293), LAG3 (CD223; № гена в NCBI: 3902), TIGIT (№ гена в NCBI: 201633), CCR4 (№ гена в NCBI: 1233) и CCR8 (№ гена в NCBI: 1237).

[0911] В некоторых вариантах осуществления ингибитор Treg или истощающий Treg агент, который можно вводить совместно, содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который селективно связывается с рецептором клеточной поверхности, выбранным из группы, состоящей из следующего: C-C-хемокиновый рецептор 4 (CCR4), C-C-хемокиновый рецептор 7 (CCR7), C-C-хемокиновый рецептор 8 (CCR8), C-X-C-хемокиновый рецептор 4 (CXCR4; CD184), TNFRSF4 (OX40), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152), белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD-1), сиалил-Льюис x (CD15s), CD27,

эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (ENTPD1; CD39), рецептор протеинтирозинфосфатазы С-типа (PTPRC; CD45), нейрональная молекула клеточной адгезии 1 (NCAM1; CD56), селектин L (SELL; CD62L), альфа-Е-субъединица интегрина (ITGAE; CD103), рецептор интерлейкина-7 (IL7R; CD127), лиганд CD40 (CD40LG; CD154), фолатный рецептор альфа (FOLR1), фолатный рецептор бета (FOLR2), белок 32, содержащий богатый лейцином повтор, (LRRC32; GARP), белок с «цинковыми пальцами» 2 семейства IKAROS (IKZF2; HELIOS), индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS; CD278), белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3; CD223), трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1), клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2; CD366; TIM3), Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT), член 1В суперсемейства рецепторов TNF (CD120b; TNFR2), IL2RA (CD25) или их комбинация.

[0912] Примеры истощающих Treg антител к CCR8, которые можно вводить, включают, без ограничений, JTX-1811 (GS-1811) (Jounce Therapeutics, Gilead Sciences), BMS-986340 (Bristol Meyers Squibb), S-531011 (Shionogi), FPA157 (Five Prime Therapeutics), SRF-114 (Surface Oncology), HBM1022 (Harbor BioMed), IO-1 (Oncurious) и антитела, описанные в WO2021163064, WO2020138489 и WO2021152186.

[0913] Примеры истощающих Treg антител к CCR4, которые можно вводить, включают могамулизумаб.

[0914] Ингибирование, истощение или репрограммирование нестимуляторных миелоидных клеток в опухолевой микросреде может усиливать противовирусные или противораковые иммунные ответы (см., например, Binnewies, *et al., Nat. Med.* (2018) 24(5): 541–550; WO2016049641). Иллюстративные мишени для истощения или репрограммирования нестимуляторных миелоидных клеток включают инициирующие рецепторы, экспрессируемые на миелоидных клетках, TREM-1 (CD354, № гена в NCBI: 54210) или TREM-2 (№ гена в NCBI: 54209). В некоторых вариантах осуществления антитело и/или слитый белок, предложенные в настоящем документе, вводят с одним или более агентами, истощающими или репрограммирующими миелоидные клетки, такими как антитело к TREM-1 (например, PY159; антитела, описанные в WO2019032624) или антитело к TREM-2 (например, pY314; антитела, описанные в WO2019118513).

Ингибиторы киназа гемопоэтической клетки-предшественника 1 (HPK1)

[0915] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс

(например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы киназы киназы киназы 1 (MAP4K1, также известна как киназа 1 гемопоэтических предшественников (HPK1); № гена в NCBI: 11184). Примеры ингибиторов HPK1, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают, без ограничений, ZYF-0272 и ZYF-0057.

Агонисты или активаторы членов суперсемейства TNF (TNFSF) и членов суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF)

[0916] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агонистом одного или более членов суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF), например агонистом одного или более из TNFRSF1A (№ гена в NCBI: 7132), TNFRSF1B (№ гена в NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; № гена в NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; № гена в NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, № гена в NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, № гена в NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, № гена в NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, № гена в NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, № гена в NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, № гена в NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, № гена в NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, № гена в NCBI: 8793), TNFSF11 (CD254, RANKL; № гена в NCBI: 8600), TNFRSF11A (CD265, RANK, № гена в NCBI: 8792), TNFRSF11B (№ гена в NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, № гена в NCBI: 51330), TNFSF13 (APRIL, CD256; № гена в NCBI: 8741), TNFRSF13B (CD267, № гена в NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, № гена в NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, № гена в NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, № гена в NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, № гена в NCBI: 8784), TNFRSF19 (№ гена в NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, № гена в NCBI: 27242), и TNFRSF25 (DR3, № гена в NCBI: 8718).

[0917] Примеры агонистов рецепторов фактора некроза опухоли (TNF) (например, TNFRSF1A (№ гена в NCBI: 7132); TNFRSF1B (№ гена в NCBI: 7133), которые можно комбинировать или совместно вводить, включают тазонермин (рекомбинантный человеческий фактор некроза опухоли альфа-1a (TNFα)). Кроме того, можно комбинировать или совместно вводить слитый белок антиангиогенной генной терапии, содержащий внеклеточные и внутримембранные домены TNFRSF1A человека и

внутриклеточный домен рецептора смерти на клеточной поверхности FAS (FAS, также известный как CD95; № гена в NCBI: 355), такой как офранерген обаденовек (VB-111);

[0918] Примеры антител к TNFRSF4 (OX40), которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (таволиксизумаб), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, и те, которые описаны в WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281 и WO2018089628.

[0919] Примеры агонистов TNFRSF5 (CD40) (например, включая антитела-агонисты), которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, лукатумумаб, RG7876, SEA-CD40, APX-005M, ABBV-428 и MEDI5083 (слитый белок CD40L-Fc).

[0920] Нацеленные на лиганд CD40 (CD40LG, также известный как CD154, TNFSF5; № гена в NCBI: 959) CAR-DC клетки, такие как BPX-201 (аутологичные дендритные клетки, которые были генетически модифицированы для экспрессии индуцибельного костимулирующего рецептора CD40),

[0921] Примеры антител к TNFRSF7 (CD27), которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, варлилумаб (CDX-1127).

[0922] Примеры нацеленных на TNFRSF8 (CD30) CAR-T-клеток, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают, без ограничений, TT-11;

[0923] Примеры антител/агонистов к TNFRSF9 (4-1BB, CD137), которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, урелумаб, утомилумаб (PF-05082566), AGEN2373, ADG-106, BT-7480, QL1806.

[0924] Примеры агонистов TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, № гена в NCBI: 8797), которые можно комбинировать или совместно вводить, включают мапатумумаб (HGS-ETR1), ABBV-621 и (член 10 суперсемейства TNF (TNFSF10, также известный как TRAIL; № гена в NCBI: 8743)-тримерный слитый белок, такой как SCB-313.

[0925] Примеры антител к белку активации фибробластов альфа (FAP; № гена в NCBI: 2191) / антител к члену 10b суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF10B, также известный как CD262, DR5, TRAILR2; № гена в NCBI: 8795), которые можно комбинировать или вводить совместно, включает RG7386.

[0926] Пример TNFSF11 (CD254, RANKL) антител, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, деносумаб.

[0927] Примеры нацеленных на TNFSF13 (APRIL, CD256; № гена в NCBI: 8741) видов терапии, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают антитела, такие как BION-1301, и сконструированные CAR Т-клетки, такие как AUTO-2 (APRIL-CAR).

[0928] Примеры нацеленных на TNFRSF17 (BCMA, CD269, № гена в NCBI: 608) сконструированных CAR Т-клеток, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают bb-2121 (ide-cel), bb-21217, JCARH125, UCART-BCMA, ET-140, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, ET-140, P-BCMA-101, JNJ-68284528, CART-ddBCMA, BCMA-CS1 cCAR и Descartes-011.

[0929] Примеры антител к TNFRSF18 (GITR), которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, MK-4166, GWN-323 и антитела, описанные в WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 и WO2018089628. В некоторых вариантах осуществления совместно вводят антитело или его фрагмент, нацеленные на TNFRSF4 (OX40) и TNFRSF18 (GITR). Такие антитела описаны, например, в WO 2017/096179, WO 2017/096276, WO 2017/096189; и WO 2018/089628.

[0930] Биспецифические антитела, нацеленные на членов семейства TNFRSF, которые можно вводить совместно, включают PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), AFM-13 (CD16/CD30), одронекстамаб (REGN-1979; CD20/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), пламотамаб (XmAb-13676; CD3/CD20), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA) и IMM-0306 (CD47/CD20).

Агонисты толл-подобных рецепторов (TLR)

[0931] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агонистом Toll-подобного рецептора (TLR), например агонистом TLR1 (№ гена в NCBI: 7096), TLR2 (№ гена в NCBI: 7097), TLR3 (№ гена в NCBI: 7098), TLR4 (№ гена в NCBI: 7099), TLR5 (№ гена в NCBI: 7100), TLR6 (№ гена в NCBI: 10333), TLR7 (№ гена в NCBI: 51284), TLR8 (№ гена в NCBI: 51311), TLR9 (№ гена в NCBI: 54106), и/или TLR10 (№ гена в NCBI: 81793).

[0932] Иллюстративные антитела к Toll-подобному рецептору 2 (TLR2; № гена в NCBI: 7097), которые можно комбинировать или вводить совместно, включают OPN-305.

[0933] Иллюстративный агонист Toll-подобного рецептора 3 (TLR3; № гена в NCBI: 7098) / индукторы интерферона, которые можно комбинировать или вводить совместно, включает поли-ICLC (NSC-301463), ринтатолимод, RIBOXXON®, Apoxxim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 и ND-1.1.

[0934] Иллюстративные агонисты Toll-подобного рецептора (TLR4; № гена в NCBI: 7099), которые можно комбинировать или вводить совместно, включают G-100, GSK-179509 и PEPA-10.

[0935] Примеры агонистов Toll-подобного рецептора 7 (TLR7; № гена в NCBI: 51284), которые можно комбинировать или вводить совместно с одной или более мультиспецифическими антигенсвязывающими молекулами, описанными в настоящем документе, включают, без ограничений, AL-034, DSP-0509, GS-9620 (весатолимод), аналоги весатолимода, LHC-165, TMX-101 (имиквимод), GSK-2245035, резиквимод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, телратолимод (MEDI-9197), 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7854, RG-7795, RO-7011785, и соответствующее пролекарство RO-702053, и соединения, описанные в US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) и US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) и US20130251673 (Novira Therapeutics).

[0936] Иллюстративные агонисты Toll-подобного рецептора 8 (TLR8; № гена в NCBI: 51311), которые можно вводить совместно или комбинировать с одной или более мультиспецифическими антигенсвязывающими молекулами, описанными в настоящем документе, включают, без ограничений, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотолимод, резиквимод, селгантолимод (GS-9688), HRS-9950, SBT-8230, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, SBT6050 и соединения, описанные в US2016289229 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma),

US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) и US20130251673 (Novira Therapeutics).

[0937] Иллюстративные двойные агонисты TLR7/TLR8, которые можно комбинировать или совместно вводить, включают NKTR-262, телратолимод, BDB-001 и CV8102.

[0938] Иллюстративные агонисты TLR9, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, AST-008 (кавротолимод), кобитолимод, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, S-540956, литенимод, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолимод, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефитолимод (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10, тилсотолимод и PUL-042.

Агонисты цитокиновых или хемокиновых рецепторов

[0939] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более агонистами цитокиновых или хемокиновых рецепторов. Иллюстративные агонисты цитокиновых или хемокиновых рецепторов, которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, IL-10, IL-12, IL-18, зависимые от гамма-цепи цитокины (например, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21), лиганд связанной с fms тирозинкиназы 3 (FLT3) (FLT3LG), интерферон (IFN)-α, IFN-β, пегилированный интерферон (например, PEG-IFN-α2a и/или PEG-IFN-α2b), IFN-γ, CXCL9/Mig (монокин, индуцированный интерфероном-γ), CXCL10/IP10 (индуцируемый интерфероном-γ белок массой 10 кДа) и CXCL11/I-TAC (индуцируемый интерфероном α-хемоаттрактант Т-клеток), CXCL4/PF4 (фактор тромбоцитов 4), моноцитарный хемоаттрактантный белок 2 (MCP-2), макрофагальный белок воспаления 1 альфа (MIP-1α), макрофагальный белок воспаления 1 бета (MIP-1β) и белок, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками при активации (RANTES). Примеры агонистов рецептора IL-15 включают, без ограничений, ALT-803, NKTR-255 и hetIL-15, слитый белок интерлейкин-15/Fc, AM-0015, NIZ-985, SO-C101, синторин IL-15 (пегилированный IL-15), P-22339 и слитый белок IL-15-PD-1 N-809. Пример агониста рецептора IL-7, который можно вводить совместно, включает CYT-107.

Иллюстративные агонисты связанной с fms тирозинкиназы 3 (FLT3; № гена в NCBI: 2322; CD135, FLK-2, FLK2, STK1), которые можно вводить совместно, включают GS-3583 и CDX-301.

[0940] антитела к интерлейкину 1 бета (IL1B; № гена в NCBI: 3553), такие как канакинумаб (ACZ885), VPM087;

[0941] антитела к интерлейкину 3 (IL3; № гена в NCBI: 3562), такие как JNJ-56022473;

[0942] ингибиторы JAK3/JAK1/TANK-связывающей киназы 1 (TBK1; № гена в NCBI: 29110), такие как CS-12912; модуляторы рецептора интерлейкина-3 (IL-3R), например, SL-401;

[0943] нацеленная на рецептор интерлейкина 4 (IL4R; № гена в NCBI: 3566) иммунотерапия, например, MDNA-55;

[0944] ингибиторы рецептора интерлейкина 6 (IL6R; № гена в NCBI: 3570), такие как тоцилизумаб, атлизумаб, AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101);

[0945] агонисты рецептора IL-10 (например, IL10RA (№ гена в NCBI: 3587); IL10RB (№ гена в NCBI: 3588)), такие как пегилодекакин (AM-0010);

[0946] ингибиторы рецептора интерлейкина 6 IL6R (№ гена в NCBI: 3570) / регулятора апоптоза MCL1, члена семейства BCL2 (MCL1; № гена в NCBI: 4170) / члена семейства белков теплового шока A (Hsp70) (например, HSPA1A (№ гена в NCBI: 3303); HSPA1B (№ гена в NCBI: 3304); HSPA2 (№ гена в NCBI: 3306); HSPA4 (№ гена в NCBI: 3308); HSPA5 (№ гена в NCBI: 3309); HSPA6 (№ гена в NCBI: 3310); HSPA8 (№ гена в NCBI: 3312); HSPA9 (№ гена в NCBI: 3313), такие как SYLVANT® (ситуксимаб);

[0947] IL-12A (№ гена в NCBI: 3592) + IL-12B (№ гена в NCBI: 3593) мРНК, такие как MEDI1191;

[0948] стимуляторы гена IL-12, например EGEN-001, тавокиноген, телеплазмид;

[0949] дендритные клетки, трансдуцированные для экспрессии IL-12, такие как DC-RTS-IL-12;

[0950] аутологичные Т-клетки, генетически сконструированные для секреции IL-12 и нацеливания на муцин 16, ассоциированный с клеточной поверхностью (MUC16, также называется CA125; № гена в NCBI: 94025), такие как JCAR-020;

[0951] нацеленные на альфа-субъединицу 2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2; № гена в NCBI: 3598) CAR-T-клетки, такие как MB-101;

[0952] мРНК, кодирующая цитокины: одноцепочечный интерлейкин-12 (IL-12sc), интерлейкин-15 + sushi-домен IL15RA (IL-15sushi), интерферон альфа (IFNα) и гранулоцитарный и макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), такая как SAR441000 (BNT131);

[0953] агонист рецептора IL-15, такой как PRGN-3006, ALT-803; слитый белок интерлейкин-15/Fc (например, XmAb24306); рекомбинантный интерлейкин-15 (например, AM0015, NIZ-985); пегилированный IL-15 (например, NKTR-255) и hetIL-15;

[0954] антитела к интерлейкину 17A (IL17A; № гена в NCBI: 3605), такие как CJM-112;

[0955] ингибиторы альфа-субъединицы интерлейкина 23A (IL-23A; № гена в NCBI: 51561), такие как гуселкумаб;

[0956] агонисты рецептора IL-24 (например, IL-20RA (№ гена в NCBI: 53832), IL-20RB (№ гена в NCBI: 53833) или IL-22RA1 (№ гена в NCBI: 58985), такие как аденовирусный вектор, экспрессирующий IL-24 (Ad-IL-24/INGN241);

[0957] C-C-хемокиновый рецептор 2 (CCR2; № гена в NCBI: 729230) ингибиторы, например, PF-04136309, CCX-872, BMS-813160 (CCR2 / C-C-хемокиновый рецептор 5 (CCR5; № гена в NCBI: 1234) двойной ингибитор);

[0958] C-C-хемокиновый рецептор 4 (CCR4; № гена в NCBI: 1233), такие как POTELIGEO® (могамулизумаб);

[0959] C-C-хемокиновый рецептор 5 (CCR5, CD195; № гена в NCBI: 1234), такие как MK-7690 (викривирок);

[0960] опосредованные нуклеазой с «цинковыми пальцами» CCR5-модифицированные аутологичные CD4 T-клетки, такие как SB-728;

[0961] ингибитор гена CCR5/ген TAT/стимулятор гена TRIM5, такой как лентивирусный вектор CCR5 shRNA/TRIM5alpha/TAR, трансдуцированные приманкой, аутологичные CD34-положительные гемопоэтические клетки-предшественники;

[0962] C-C-хемокиновый рецептор 8 (CCR8; № гена в NCBI: 1237), такие как JTX-1811, I-309, SB-649701, HG-1013, RAP-310;

[0963] антагонисты C-X-C-хемокинового рецептора 1 (CXCR1; № гена в NCBI: 3577) / C-X-C-хемокинового рецептора 2 (CXCR2; № гена в NCBI: 3579), такие как SX-682;

[0964] антагонисты CXCR2, например, AZD-5069;

[0965] антагонисты C-X-C-хемокинового рецептора 4 (CXCR4; № гена в NCBI: 7852), такие как BL-8040, LY2510924, буриксафор (TG-0054), X4P-002, X4P-001-IO, плериксафор;

[0966] антитела к лиганду 8 C-X-C-хемокина (CXCL8, также известный как IL8; № гена в NCBI: 3576), такие как HuMax-Inflam;

[0967] ингибиторы лиганда 12 C-X-C-хемокина (CXCL12, также известный как SDF1; № гена в NCBI: 6387), такие как олаптесед пегол (NOX-A12);

Привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы

[0968] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с привлекающим Т-клетки биспецифическим активатором (например, не имеющим Fc) или биспецифическим антителом к CD3 (например, имеющим Fc). Иллюстративные биспецифичные антитела к CD3 или BiTEs, которые можно вводить совместно, включают дувортуксизумаб (JNJ-64052781; CD19/CD3), блинатумомаб (CD19/CD3), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3), PF-06671008 (кадгерины/CD3), APVO436 (CD123/CD3), флотетузумаб (CD123/CD3), одронекстамаб (REGN-1979; CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/гем), AMG-757 (DLL3-CD3), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3), IMCgp100 (CD3/gp100), XmAb-14045 (CD123/CD3), XmAb-13676 (CD3/CD20), тидутамаб (XmAb-18087; SSTR2/CD3), катумаксомаб (CD3/EpCAM), REGN-4018 (MUC16/CD3), мозунетузумаб (RG-7828; CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), GRB-1302 (CD3/Erbb2), GRB-1342 (CD38/CD3), GEM-333 (CD3/CD33). Соответственно, биспецифические молекулы, связывающиеся с CD3, могут иметь или не иметь Fc. Иллюстративные привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы, которые можно вводить совместно с CD3-мишенью и опухолеассоциированным антигеном, как описано в

настоящем документе, включая, например, CD19 (например, блинатумомаб); CD33 (например, AMG330); CEA (например, MEDI-565); орфанный рецептор 1, подобный рецепторной тирозинкиназе (ROR1) (Gohil, *et al.*, *Oncoimmunology*. (2017) May 17;6(7):e1326437); PD-L1 (Horn, *et al.*, *Oncotarget*. 2017 Aug 3;8(35):57964-57980); и EGFRvIII (Yang, *et al.*, *Cancer Lett*. 2017 Sep 10;403:224-230).

Привлекающие натуральные киллерные (NK) клетки биспецифические и триспецифические активаторы

[0969] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с привлекающим NK-клетки биспецифическим активатором (BiKE), или привлекающим NK-клетки триспецифическим активатором (TriKE) (например, не имеющим Fc), или биспецифическим антителом (например, имеющим Fc) к активирующему NK-клетки рецептору, например CD16A, лектиновым рецепторам C-типа (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H и NKG2F), рецепторам натуральной цитотоксичности (NKp30, NKp44 и NKp46), лектиноподобным рецепторам C-типа киллерных клеток (NKp65, NKp80), Fc-рецепторам FcγR (который опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность), рецепторам семейства SLAM (например, 2B4, SLAMF6 и SLAMF7), иммуноглобулиноподобным рецепторам киллерных клеток (KIR) (KIR-2DS и KIR-3DS), DNAM-1 и CD137 (41BB). Иллюстративные биспецифические антитела к CD16, BiKE или TriKE, которые можно вводить совместно, включают AFM26 (BCMA/CD16A) и AFM-13 (CD16/CD30). Соответственно, биспецифические молекулы, связывающиеся с CD16, могут иметь или не иметь Fc. Иллюстративные привлекающие NK-клеток биспецифические активаторы, которые можно вводить совместно с CD16-мишенью и одним или более опухолеассоциированными антигенами, как описано в настоящем документе, включая, например, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD123, EGFR, EpCAM, ганглиозид GD2, HER2/neu, HLA класса II и FOLR1. BiKE и TriKE описаны, например, в Felices, *et al.*, *Methods Mol Biol*. (2016) 1441:333-346; Fang, *et al.*, *Semin Immunol*. (2017) 31:37-54. Примеры привлекающих NK-клетки триспецифических активаторов (TRiKE),

которые можно вводить совместно, включают OXS-3550, HIV-TriKE и CD16-IL-15-B7H3 TriKe.

Стимуляция системы врожденного иммунитета

[0970] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более стимуляторами или агонистами системы врожденного иммунитета. Иллюстративные стимуляторы или агонисты системы врожденного иммунитета включают, без ограничений, лиганды рецепторов интерферона, стимуляторы агонистов генов интерферона (STING), агонисты RIG-I, а также ингибиторы LAG-3 и/или TIM-3.

Лиганды рецептора интерферона

[0971] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одним или более рецепторами интерферона (например, субъединица 1 рецептора интерферона альфа и бета (IFNAR1; № гена в NCBI: 3454); субъединица 2 рецептора интерферона альфа и бета (IFNAR2; № гена в NCBI: 3455); рецептор 1 интерферона гамма (IFNGR1; № гена в NCBI: 3459); рецептором 2 интерферона гамма (IFNGR2; № гена в NCBI: 3460) лиганды, которые могут быть рекомбинантными, пегилированными, слитыми белками и/или конъюгатами. Иллюстративные лиганды рецепторов интерферонов, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают интерферон альфа-1b, интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b, интерферон бета-1a и интерферон гамма. Иллюстративный интерферон альфа-1b, который можно комбинировать или совместно вводить, включает, без ограничений, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-1b, интерферон альфа-1b, пегилированный интерферон альфа-1b, интерферон альфа-1b (HAPGEN®). Иллюстративный интерферон альфа-2a, который можно комбинировать или совместно вводить, включает, без ограничений, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2a, ПЭГ-IFN-альфа, пегилированный интерферон альфа-2a (PEGASYS®), ИПЭГ-интерферон альфа-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), интерферон альфа-2a (Biogenomics), rHSA-IFN альфа-2a (слитый белок рекомбинантного

человеческого сывороточного альбумин-интерферона альфа-2a), воспроизведенный биопрепарат интерферона альфа-2a (Biosidus) (Inmutag, Inter 2A). Иллюстративный интерферон альфа-2b, который можно комбинировать или совместно вводить, включает, без ограничений, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, альфа-2b (INTRON A®), интерферон альфа-2b (из множества источников, включая, например, Amega, Axxo, IFN, Laboratorios Bioprofarma, Virchow, Zydus-Cadila, BioGeneric Pharma, Changchun Institute of Biological Products), ропегинтерферон альфа-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN alpha-2b), пегинтерферон альфа-2b (Amega), ипегинтерферон альфа-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), пегинтерферон альфа-2b (PEG-INTRON®), rHSA-IFN альфа-2b (слитый белок рекомбинантного человеческого сывороточного альбумин-интерферона альфа-2b), конъюгат велтузумаб-IFN альфа-2b, воспроизведенный биопрепарат интерферона альфа-2b (Biosidus — Bioferon, Citopheron, Ganapar, Beijing Kawin Technology — Kaferon). Дополнительные иллюстративные лиганды интерферона-альфа и бета-рецептора, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, Veldona, Infradure, Roferon-A, Algeron, Alfarona, Ingaron (интерферон-гамма), rSIFN-co (рекомбинантное суперсоединение интерферона), MOR-22, Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), MULTIFERON® (Alfanative, Viragen), интерферон альфа-n1(HUMOFERON®, SM-10500, Sumiferon), Shaferon, Alfaferone, интерферон альфа-2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Dynavax (SD-101), Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, Reaferon-EC, Roferon-A (Canferon, Ro-25-3036), Proquiferon, Uniferon, Urifron, Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, SFR-9216, Interapo (Interapa), GEPON®, NORMFERON™. Иллюстративный интерферон бета-1a, который можно комбинировать или вводить совместно, включает, без ограничений, интерферон бета-1a (AVONEX®). Иллюстративные лиганды рецептора интерферона гамма, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, интерферон гамма (OH-6000, Ogamma 100) и RPI-MN (модифицированный кобратоксин).

[0972] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с вакциной из аутологичных опухолевых клеток + системное введение CpG-B + IFN-альфа. См., например, Koster, *et al.*, *Cancer Immunol Immunother*. (2019) 68(6): 1025–1035.

Агонисты стимулятора генов интерферона (STING)

[0973] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агонистом cGAMP-интерактора 1 стимулятора интерферонового ответа (STING1; № гена в NCBI: 340061). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор рецептора STING выбран из группы, состоящей из ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, GSK3745417, 5,6-диметилксантенон-4-уксусной кислоты (DMXAA), циклического GAMP (cGAMP) и циклического ди-AMP.

Агонисты RIG-I

[0974] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с агонистом DExD/H-бокс геликазы 58 (DDX58; также называется RIG-I, RIG1, RIGI, RLR-1, SGMRT2; № гена в NCBI: 23586). В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе агенты комбинируют с модулятором RIG-I, таким как RGT-100, или модулятором NOD2, таким как SB-9200 (также известный как GS 9992; инаригивир сопроксил), и IR-103. Иллюстративным агонистом RIG-I является KIN1148, описанный в Hemann, *et al.*, J Immunol May 1, 2016, 196 (1 Supplement) 76.1. Дополнительные агонисты RIG-I описаны, например, в Elion, *et al.*, Cancer Res. (2018) 78(21):6183-6195; и Liu, *et al.*, J Virol. (2016) 90(20):9406-19. Агонисты RIG-I доступны в продаже, например, от Invivogen (invivogen.com).

Ингибиторы LAG-3 и TIM-3

[0975] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с антителом к TIM-3 (также известное как антитело к клеточному рецептору 2 вируса гепатита A

(HAVCR2; № гена в NCBI: 84868), таким как коболимаб (TSR-022), LY-3321367, сабатолимаб (MBG-453), INCAGN-2390, BMS-986258, BGB-A425, SHR-1702 и Sym-023. В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с антителом к активирующему лимфоциты белку 3 (LAG3, также известный как CD223; № гена в NCBI: 3902), таким как релатлимаб (ONO-4482), лерамилимаб (LAG-525), MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385.

15. Виды комбинированной терапии — усиление ответа на вакцину

[0976] Дополнительно предложены способы усиления, улучшения и/или повышения ответа на вакцинотерапию у субъекта, нуждающегося в этом, включающие совместное введение субъекту IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, и эффективного количества вакцины. В некоторых вариантах осуществления вакцина выбрана из группы, состоящей из противовирусной вакцины, антибактериальной вакцины и противораковой вакцины. Иллюстративные вакцины, которые можно вводить совместно с IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитыми белками Fc-IL-2v и их гомодимерами и гетеродимерами, полинуклеотидами, кодирующими такие полипептиды, векторами, липоплексами (например, LNP) и композициями, содержащими такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, включают, без ограничений, ДНК-вакцину, РНК-вакцину, живую-ослабленную вакцину, вакцину на основе белка и их комбинации. Вакцина может быть терапевтической или профилактической.

[0977] Что касается противовирусных вакцин, которые можно комбинировать или вводить совместно, в некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с противовирусной вакциной против вируса, выбранного из группы, состоящей из вируса гепатита А (ВГА), вируса гепатита В (ВГВ), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ),

вируса простого герпеса (HSV), вируса Эпштейна — Барр (EBV), ортопневмовируса человека или респираторно-синцитиального вируса человека (RSV), вируса папилломы человека (HPV), вируса ветряной оспы (VZV), вируса кори, вируса эпидемического паротита, вакцины против полиовируса, вируса гриппа, парамиксовируса, ротавируса, вируса Зика, вируса Денге, вируса Эбола и коронавируса (например, бетакоронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром коронавируса, например SARS-CoV2).

[0978] Что касается антибактериальных вакцин, которые можно комбинировать или вводить совместно, в некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с антибактериальной вакциной против бактерий, выбранных из группы, состоящей из палочки Коха (mycobacterium tuberculosis), бактерий коклюша, столбняка, дифтерии, менингококков, пневмококков, гемофильной палочки (Haemophilus influenza), холеры, тифа и сибирской язвы.

[0979] В различных вариантах осуществления способы включают цикл праймирование/стимуляция. В некоторых вариантах осуществления цикл праймирование/стимуляция включает введение праймирующей композиции в первый момент времени и введение одной или более усиливающих композиций в один или более последующих моментов времени. В различных вариантах осуществления введение праймирующей композиции и одной или более усиливающих композиций разнесены по меньшей мере на 1 неделю и до по меньшей мере 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев или 6 месяцев. В соответствующих случаях дозировка или частота введений IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующие такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут соответствовать праймирующей композиции и/или усиливающей композиции. Праймирующая композиция и усиливающая композиция могут быть одинаковыми или разными. В соответствующих случаях дозировка или частота введений IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующие такие

полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть скорректированы в ходе лечения по усмотрению лечащего врача.

Вакцины против ВГВ

[0980] В различных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одной или более вакцинами против ВГВ. Вакцины против ВГВ, которые можно комбинировать или вводить совместно (например, в цикле праймирование/стимуляция), включают как профилактические, так и терапевтические вакцины.

[0981] Примеры профилактических вакцин против ВГВ включают Vaxelis, гексаксим, Heplisav, Mosquirix, вакцину DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), вакцину DTwP-HepB-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, профилактическую вакцину против гепатита B (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX B®, PEDIARIX, HEPLISAV-B и RECOMBIVAX HB, рекомбинантную вакцину против гепатита B (внутримышечно, Kangtai Biological Products), рекомбинантную вакцину против гепатита B (дрожжи Hansenual polymorpha, внутримышечно, Hualan Biological Engineering), рекомбинантную вакцину поверхностного антигена гепатита B, Bimmugen, CARG-101, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvax, вакцину DTP-Hib-HBV, вакцину DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, вакцина DTwP-Hep B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B +, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan5, Shan6, вакцину rhHBsAG, пентавакцину HBI, LBVD, Infanrix HeXa, YS-HBV-001, TVAX-008 и вакцину DTaP-rHB-Hib.

[0982] Примеры терапевтических вакцин против ВГВ, которые можно комбинировать или вводить совместно (например, в цикле праймирование/стимуляция) включают комплекс HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Hep-B, abi-HB (внутривенный), ABX-203 (NASVAC), CP-BNPs, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, пептидная вакцина (эпсилон-PA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B +, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2 (HepTcell), NU-

500, HBVax, im/TriGrid/антигенная вакцина, адъювантная вакцина на основе Mega-CD40L, HepB-v, RG7944 (INO-1800), терапевтическая вакцина на основе рекомбинантной вирусоподобной частицы (инфекция HBV, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050, VVX-001, GSK-3528869A (ChAd155-hli-HBV + MVA-HBV +Hbc-HBs/AS01B-4), VBI-2601, VTP-300 (прайм ChAdOx1-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh и буст MVA-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh), Lm HBV и BM32 (Tulaeva, *et al.*, EBioMedicine (2020) 102953). Иллюстративные вакцины против ВГВ Arenavirus, которые можно комбинировать или вводить совместно, описаны, например, в WO2017076988 и WO2017198726. Дополнительные векторные вакцины против ВГВ, которые можно комбинировать или вводить совместно описаны, например, в WO 2018/189522 и WO 2019/115816.

Вакцины против ВИЧ

[0983] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с вакциной против ВИЧ. Вакцины против ВИЧ, которые можно комбинировать или вводить совместно (например, в цикле праймирование/стимуляция), включают как профилактические, так и терапевтические вакцины.

[0984] Примеры вакцин против ВИЧ включают пептидные вакцины, субъединичные вакцины на основе рекомбинантных белков, живые векторные вакцины, ДНК-вакцины, ДНК-вакцины HIV-MAG, пептидные вакцины на основе CD4, комбинации вакцин, вакцины на основе аденовирусных векторов (например, Ad5, Ad26 или Ad35), аденовирус обезьян (шимпанзе, гориллы, макаки-резуса, т. е. rhAd), вакцины на основе аденоассоциированного вируса, вакцины на основе аденовируса шимпанзе (например, ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, ChAd63, ChAd83, ChAd155, ChAd157, Pan5, Pan6, Pan7, Pan9), вакцины на основе вирусов Коксаки, вакцины на основе кишечных вирусов, вакцины на основе аденовируса горилл, вакцину на основе лентивирусного вектора, вакцины на основе двухсегментного или трехсегментного аренавируса (например, LCMV, Пичинде), вакцину против ВИЧ-1 на основе тримеров, вакцины на основе вируса кори, вакцины на основе флавивирусных векторов, вакцину на основе вируса табачной мозаики, вакцину на основе вируса ветряной оспы, вакцины на основе вируса парагриппа 3 (PIV3) человека, вакцину на основе поксвируса (модифицированный вирус осповакцины Анкара (MVA),

штаммы NYVAC, происходящие из ортопоксвируса, и штаммы ALVAC (вируса оспы канареек), происходящие из авипоксвируса); вакцину на основе вируса оспы домашней птицы, вакцины на основе рабдовируса, такого как вирус везикулярного стоматита (VSV) и марабавирус; вакцину на основе рекомбинантного CMV человека (rhCMV), вакцины на основе альфа-вирусов, таких как вирус леса Семлики, вирус венесуэльского лошадиного энцефалита и вирус Синдбис (см., например, Lauer, *et al.*, *Clin Vaccine Immunol.* (2017) 24(1): e00298-16); составленные в виде LNP терапевтические вакцины на основе мРНК; и составленные в виде LNP вакцины на основе самореплицирующейся РНК / самоамплифицирующейся РНК.

[0985] Примеры вакцин против ВИЧ включают, без ограничений, вакцину AAVLP-HIV, вакцину анти-CD40.Env-gp140, Ad4-EnvC150, адъювантную вакцину BG505 SOSIP.664 gp140, адъювантную вакцину BG505 SOSIP.GT1.1 gp140, вакцину ChAdOx1.tHIVconsv1, триплексную вакцину CMV-MVA, ChAdOx1.HTI, вакцину против ВИЧ от Chimigen, ConM SOSIP.v7 gp140, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцину на основе мономерного gp120 ВИЧ-1 подтипа C, липосомальную субъединичную вакцину MPER-656, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, рекомбинантный аденовирус-5 с мультикладной ДНК (rAd5), rAd5 вакцину на основе gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP, Pennvax-G/MVA-CMDR, вакцину на основе HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, поли-ICLC адъювантные вакцины, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), ChAdV63.HIVconsv, gp140[delta]V2.TV1 + MF-59, вакцину на основе rVSVIN HIV-1 gag, SeV-EnvF, вакцину на основе SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, N123-VRC-34.01 индуцирующую вакцину на основе эпитопов ВИЧ, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, GOVX-C55, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, ENOB-HV-11, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, MagaVax, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, вакцину на основе ДНК и Sev-векторов, экспрессирующих SCaVII, rcAD26.MOS1.HIV-Env, вакцину на основе Ad26.Mod.HIV, Ad26.Mod.HIV + вакцину на основе MVA и вируса мозаики + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, VIR-1111, IHV-001, и вакцины с вирусоподобными частицами, такие как псевдовирионная вакцина, CombiVICHvac, гибридную вакцину LFn-p24 B/C, ДНК-вакцину на основе GTU, ДНК вакцину против ВИЧ на основе gag/pol/nef/env, анти-TAT ВИЧ вакцину, вакцину с конъюгированными полипептидами, вакцины на основе

дендритных клеток (например, DermaVir), ДНК-вакцину на основе gag, GI-2010, вакцину на основе gp41 ВИЧ-1, вакцину против ВИЧ (адъювант PIKA), вакцину на основе гибридных пептидов i-key/эпитоп MHC класса II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, вакцину на основе мультикладового оболочечного белка, вакцину против MVA, Pennvax-GP, вакцину на основе дефицитного по pp71 вектора HCMV с gag ВИЧ, вакцину на основе rgp160 ВИЧ, вакцину против ВИЧ RNActive, SCB-703, вакцину Tat Oyi, TBC-M4, UBI ВИЧ gp120, Vacc-4x + ромидепсин, вакцину на основе вариантного полипептида gp120, вакцину на основе rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI и MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; вакцину на основе eOD-GT8 60mer, PD-201401, ДНК-вакцину env (A, B, C, A/E)/gag (C), белковую вакцину gp120 (A,B,C,A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, вакцину против ВИЧ-1 оболочечных белков EnvSeq-1 (с адъювантом GLA-SE), прайм-бустерную вакцину на основе плазмидной ДНК p24gag, нейтрализующую iglb12 ВИЧ-1 стимулирующую антитела VRC-01 вакцину на основе антител к CD4, вакцины на основе аренавирусных векторов (VaxWave®, TheraT®), схема вакцинации против ВИЧ-1 MVA-BN, UBI gp120 ВИЧ, профилактические вакцины на основе мРНК, VPI-211, TBL-1203HI, CH505 TF chTrimer, вакцину CD40.HIVRI.Env, Drep-HIV-PT-1, mRNA-1644 и mRNA-1574.

Вакцины против герпесвируса

[0986] В определенных вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с вакциной против вируса герпеса. Вакцины против вируса герпеса, которые можно комбинировать или вводить совместно (например, в цикле праймирование/стимуляция), включают как профилактические, так и терапевтические вакцины.

[0987] Иллюстративные вакцины против вируса герпеса, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают живые ослабленные вакцины (например, вакцина HSV с делециями в UL20 и UL53, такая как VC2; вакцина HSV, мутированная в кодирующем участке R2 в UL37, такая как R2; AuroVax; EXD-12; вирусные вакцины на основе дельта-gD2); инактивированные вакцины (например, живая инактивированная вакцина Theravax-HSV-2, инактивированная формалином (FI-HSV2) вакцина против вируса герпеса; VITAHERPAVAC®); трехвалентную субъединичную вакцину HSV-2 (содержащую gC2, gD2, gE2), такую как трехвалентная вакцина HSV-2;

репликационно-дефектную вакцину HSV-2 с удалением UL5 и UL29, такую как HSV-529; агонисты TLR-4, такие как вакцины IDC-G103; субъединичную вакцину на основе Т-клеток RBT-26; ДНК-вакцины, такие как векторная вакцина pDNA/rVSV; вакцину на основе агониста CD4/гликопротеина CD8 Т-клеточной поверхности, такую как GENO-2; модуляторы TAT-белка, такие как вакцины HerpesVaxTat®; агонист CD89 / модулятор хемокинового рецептора антигена Даффи / агонист иммуноглобулина G, такой как стимулирующая вакцина гликопротеин D + инкапсулированный в липосомы гликопротеин D; вакцину Protavax-HSV-2; мРНК-вакцину против HSV-2; вакцину с ДНК гликопротеина D; NE-gD2 интраназальную наноэмульсионную адъювантную вакцину HSV-2 на основе NE; NE-gD2 интраназальную наноэмульсионную адъювантную вакцину на основе NE; и CD4-модуляторную пептидную вакцину, такую как CEL-1000.

Вакцины против цитомегаловируса (CMV)

[0988] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с вакциной против CMV. Вакцины против CMV, которые можно комбинировать или вводить совместно (например, в цикле праймирование/стимуляция), включают как профилактические, так и терапевтические вакцины. Иллюстративные вакцины против цитомеговируса (CMV), которые можно комбинировать или вводить совместно, включают вакцины-модуляторы с гликопротеином B и гликопротеином H цитомегаловируса человека, такие как mRNA-1647; вакцины с фосфопротеином 65 кДа нижнего матрикса CMV, такие как IRB-12022; вакцины на основе мРНК; плазмидную ДНК-вакцину BD-03; вакцину V-212 на основе термообработанного вируса ветряной оспы; вакцины на основе белковых субъединиц, такие как VBI-1501A; вакцину с пентамером CMV-MVA (RhUL128C-MVA); триплексную вакцину CMV-MVA; стимулирующую вакцину с оболочечным гликопротеином D вируса герпеса, такую как HB-101; модуляторную вакцину с фосфопротеином 65 кДа нижнего матрикса CMV, такую как AVX-601; пептидные вакцины, такие как пептидная вакцина CMVpp65; V-160.

Вакцины против вируса ветряной оспы (VZV)

[0989] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс

(например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с вакциной против VZV. Вакцины против VZV, которые можно комбинировать или вводить совместно (например, в цикле праймирование/стимуляция), включают как профилактические, так и терапевтические вакцины. Иллюстративные вакцины против VZV, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают вакцину против ветряной оспы, живые ослабленные вирусные вакцины, такие как NBP-608, Suduvax® II, VZV-7D; тройные живые ослабленные вакцины, такие как M-M-RvaxPRO®; вакцину MMRV; вакцину против опоясывающего лишая; рекомбинантную вакцину против вируса ветряной оспы; рекомбинантную адъювантную вакцину против опоясывающего лишая; ProQuad®; Priorix-Tetra® (MeMuRu-OKA); вакцины на основе белковых субъединиц TLR-4, такие как CRV-101; вакцину на основе мутанта VZV ORF29; вакцину против ветряной оспы Sinovac; вакцину VARILRIX® (штамм VZV-OKA); ослабленную рекомбинантную субъединичную вакцину, содержащую gE, такую как GSK-137173A; белковые субъединичнные вакцины, такие как SP-0204; вакцины с конъюгатом пневмококков, такие как SP-0202; вакцину на основе аденовирусного вектора, такую как VTP-400; и EG-HZ.

Вакцины против вируса Эпштейна — Барр (EBV)

[0990] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с вакциной против EBV. Вакцины против EBV, которые можно комбинировать или вводить совместно (например, в цикле праймирование/стимуляция), включают как профилактические, так и терапевтические вакцины.

[0991] Примеры вакцин против EBV включают, без ограничений, модуляторы белка басигин, такие как вакцина с gH/gL/gp42 EBV; модулятор белка басигин / модулятор оболочечного гликопротеина GP350 / модулятор гликопротеина B цитомегаловируса человека/ модулятор гликопротеина H цитомегаловируса человека/модулятор гликопротеина L цитомегаловируса человека, такой как вакцина mRNA-1189; вакцина с gH/gL EBV; P-989; мРНК-вакцину; вакцину с EBV от рака (мРНК, наночастица LPP); стимуляторы с ядерным антигеном 1 Эпштейна — Барр / латентным мембранным белком 2, такие как вакцины на основе MVA; и вакцину EBV-VLP.

Вакцины против HPV

[0992] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с вакциной против HPV. Вакцины против HPV, которые можно комбинировать или вводить совместно (например, в цикле праймирование/стимуляция), включают как профилактические, так и терапевтические вакцины.

[0993] Примеры вакцин против HPV включают, без ограничений, церварикс, гардасил 9, Гардасил и KITE-439 (HPV16 E7).

Вакцины против коронавируса

[0994] IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с одной или более вакцинами, используемыми для индукции иммунного ответа против коронавирусной инфекции, например бетакоронавирусной инфекции, например сарбековирусной инфекции, например инфекции вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом (SARS), например инфекции вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) (например, приводящей к симптомам и/или заболеванию COVID-19). Вакцины, пригодные для индукции иммунного ответа против коронавирусной инфекции, которые можно комбинировать или вводить совместно (например, в цикле праймирование/стимуляция), включают как профилактические, так и терапевтические вакцины.

[0995] В некоторых вариантах осуществления вакцина против коронавируса представляет собой генетическую вакцину, например мРНК-вакцину или ДНК-вакцину. Иллюстративные мРНК-вакцины против коронавирусной инфекции включают mRNA-1273 (Moderna; National Institutes of Health (NIH)); BNT162b2 (COMIRNATY®; BioNTech; Pfizer; Fosun Pharma); вакцину против SARS-CoV-2 CVnCoV (CureVac); A006 (eTheRNA immunotherapies; EpiVax); мРНК-вакцину Exosome-SARS-CoV-2 (Capricor Therapeutics; Johns Hopkins University); LUNAR-COV19 (ARCT-021) (Arcturus Therapeutics; Duke-NUS Medical School; Catalent); mRNA-1730 (RNAimmune); ARCoV (Suzhou Abogen

Biosciences); LNP-nCoVsaRNA (Imperial College London); и ZIP-1642 (Ziphius Therapeutics). Иллюстративные ДНК-вакцины против коронавирусной инфекции включают GX-19 (Genexine; GeneNBio); INO-4700 или INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals; Beijing Advaccine Biotechnology; Ology Bioservices; International Vaccine Institute (IVI); Richter-Helm BioLogics); bacTRL-Spike (Symvivo Corporation); CORVax12 (OncoSec); bacTRL-Spike (Symvivo Corporation); COVID-eVax (Takis; Rottapharm); COVIDITY (Scancell); Covigenix (Entos Pharmaceuticals; EpiVax; PrecisionNanoSystems; Cytiva); ZyCoV-D (Zydus Cadila); AG0301-COVID19 (AnGes; Osaka University; Takara Bio; Brickell Biotechand); вакцина на основе линейной ДНК против COVID-19 (LineaRx; Takis Biotech).

[0996] В некоторых вариантах осуществления в вакцине против коронавируса используют белковый иммуноген. Иллюстративные вакцины на основе белка включают NVX-CoV2373 (Novavax; Emergent BioSolutions; AGC Biologics; PolyPeptide Group); SCB-2019 (COVID-19 S-Trimer) (Sichuan Clover Biopharmaceuticals; Dynavax); RBD219-N1 (Baylor College of Medicine; University of Texas Medical Branch; New York Blood Center; Fudan University); Chimigan SARS-CoV-2 (Akshaya; Cytovance (Shenzhen Hepalink)); Corona Subunit Vaccine (MIGAL Galilee Research Institute; MigiVax); Coronavirus VLP (Mitsubishi Tanabe (Medicago); Laval University); CoVepiT (OSE Immunotherapeutics); DPX-COVID-19 (IMV); EPV-CoV19 (EpiVax); Exosome-SARS-CoV-2 Display vaccine (Capricor Therapeutics; Johns Hopkins University); ExpreS2-CoV (ExpreS2ion Biotech Holding; AdaptVac; Bavarian Nordic; University of Tübingen; Leiden University Medical Center; University of Copenhagen; Wageningen University); FlowVax COVID-19 (Flow Pharma); IBIO-200 (iBio; Texas A&M University; Infectious Disease Research Institute); IBIO-201 (iBio); Ii-Key-SARS-2 (Generex Biotechnology; EpiVax); KBP-COVID-19 (British American Tobacco (Kentucky BioProcessing)); адъювантную вакцину Sclamp от SARS-CoV-2 с MF59 (University of Queensland; Seqiris; CSL; CEPI); MVC-COV1901 (Medigen; NIH; Dynavax); PDS0203 (PDS Biotechnology); PDS0204 (PDS Biotechnology; Farmacore Biotechnology); PittCoVacc (University of Pittsburgh); PolyPEPI-SCoV-2 (Treos Bio (PepTC Vaccines)); RBD SARS-CoV-2 HBsAg VLP Vaccine (SpyBiotech; Serum Institute of India); SCB-2019 (COVID-19 S-Trimer) (Sichuan Clover Biopharmaceuticals; Dynavax; GlaxoSmithKline; CEPI); TaliCoVax19 (InnoMedica); SARS-CoV-2 vaccine (Sanofi; GSK; BARDA); универсальную вакцину против коронавируса VBI-2901 (VBI Vaccines); VF-COVID-19 (Farmacore Biotecnologia); и VXL-301, VXL-302 и/или VXL-303 (Vaxil Bio).

[0997] В некоторых вариантах осуществления вакцина против коронавируса представляет собой вакцину с вирусным вектором, например AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-

19; Covishield; Vaxzevria; University of Oxford; AstraZeneca; Serum Institute of India); Ad5-nCoV (CanSino Biologics); Gam-Covid-Vac Lyo (Gamaleya Research Institute); AAVCOVID (Massachusetts Eye and Ear; Massachusetts General Hospital); Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson; Beth Israel Deaconess Medical Center; BARDA; Catalent; Emergent BioSolutions); Ad5 2nd Generation Adenovirus (ImmunityBio; NantKwest); AdCOVID (Altimmune; University of Alabama); NasoVAX (Altimmune); AVIDIO COVID-19 vaccine (CaroGen); CoroFlu (FluGen; Bharat Biotech; University of Wisconsin); OraPro-COVID-19 (Stabilitech); PeptiCRAd COVID-19 vaccine (Valo Therapeutics); Sputnik V (Gam-COVID-Vac) (Gamaleya Institute; Binnopharm; Dr. Reddy's Laboratories); Gam-COVID-Vac Lyo (Gamaleya Institute; Sechenov University); GRAd-COV2 (ReiThera; Leukocare; Univercells).

[0998] В некоторых вариантах осуществления вакцина против коронавируса представляет собой инактивированный коронавирус, например вакцина против COVID-19 (China National Biotech Group (Sinopharm)); CoronaVac (PiCoVacc) (Sinovac Biotech); Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Chinese Academy of Medical Sciences); BBIBP-CorV (Beijing Biological Products Institute (Sinopharm)); V-SARS (Immunitor); CORAVAX (Thomas Jefferson University); Covaxin (BBV152) Bharat Biotech; Indian Council of Medical Research (ICMR)); и VLA2001 (Valneva; Dynavax).

[0999] В некоторых вариантах осуществления вакцина, используемая для индукции иммунного ответа против коронавирусной инфекции, представляет собой живую ослабленную вакцину, например живые ослабленные бактерии или живые ослабленные вирусы. Иллюстративные живые ослабленные бактериальные вакцины, используемые для индукции иммунного ответа против коронавирусной инфекции, включают, без ограничений, вакцины против туберкулеза, например вакцина с бациллой Кальметта — Герена (БЦЖ) и VPM1002 (Vakzine Projekt Management; Serum Institute of India). Иллюстративные живые ослабленные вирусные вакцины, используемые для индукции иммунного ответа против коронавирусной инфекции, включают, без ограничений, вакцину против кори, паротита и краснухи (MMR), живую ослабленную вакцину против полиовируса (OPV или вакцину Сабина) и сконструированные живые ослабленные вакцины, например TMV-083 (Merck & Co.; Institut Pasteur; CEPI); CDX-005 (CDX-CoV) (Codagenix; Serum Institute of India); живая ослабленная вакцина против SARS-CoV-2 (Griffith University; Indian Immunologicals); rVSVΔG-SARS-CoV-2 (Merck; IAVI); и TNX-1800, TNX-1810, TNX-1820 и/или TNX-1830 (Tonix Pharmaceuticals).

[1000] В некоторых вариантах осуществления вакцина против коронавируса представляет собой клеточную вакцину (например, дендритно-клеточную (DC) вакцину),

например AV-COVID-19 (Aivita); DC-вакцина с химерным эпитопом COVID-19 (Shenzhen Third People's Hospital); LV-SMENP-DC + антигенспецифичные CTL (Shenzhen Genoimmune Medical Institute); патогенспецифичные aAPC (Shenzhen Genoimmune Medical Institute); и STI-6991 (Sorrento Therapeutics).

Другие противовирусные вакцины

[1001] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой живую ослабленную вакцину против RSV — MEDI-559, моноклональное антитело человека REGN2222 против RSV, паливизумаб, иммуноглобулин к респираторно-синцитиальному вирусу, иммуноглобулин к RSV для внутривенного введения [RSV-IGIV] и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против VZV, например зоставакс и варивакс. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса гриппа. Например, (i) одновалентная вакцина против гриппа A (например, одновалентная вакцина против вируса гриппа A [H5N1] и одновалентные вакцины против вируса гриппа A [H1N1] 2009), (ii) трехвалентная вакцина против вирусов гриппа A и B (например, Afluria, Agriflu, Fluad, Fluarix, Flublok, Flucelvax, FluLaval, Fluvirin и Fluzone) и (iii) четырехвалентная вакцина против вирусов гриппа A и B (FluMist, Fluarix, Fluzone и FluLaval). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против аденовируса человека (например, живую вакцину для перорального приема против аденовируса типа 4 и типа 7). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против ротавируса (например, Rotarix против ротавируса серотипов G1, G3, G4 или G9 и RotaTeq против ротавируса серотипов G1, G2, G3 или G4). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса гепатита A (например, Havrix и Vaqta). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцины против полиовируса (например, Kinrix, Quadracel и Ipol). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса желтой лихорадки (например, YF-Vax). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса японского энцефалита (например, Ixiaro и JE-Vax). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против кори (например, M-M-R II и ProQuad). В некоторых вариантах осуществления

дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против паротита (например, M-M-R II и ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против краснухи (например, M-M-R II и ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против ветряной оспы (например, ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против бешенства (например, Imovax и RabAvert). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса натуральной оспы (ACAM2000). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса гепатита E (ВГЕ) (например, HEV239).

Противораковые вакцины

[1002] В некоторых вариантах осуществления IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, комбинируют или вводят совместно с противораковой вакциной. Противораковые вакцины, которые можно комбинировать или вводить совместно (например, в цикле праймирование/стимуляция), включают как профилактические, так и терапевтические вакцины.

[1003] Иллюстративные противораковые вакцины, которые можно комбинировать или вводить совместно, включают, без ограничений, пептидную вакцину TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, нелипепимут-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, галинпепимут-S, SVN53-67/M57-KLH, IMU-131, пептидную субъединичную вакцину (острый лимфобластный лейкоз, University Children's Hospital Tübingen); бактериальные векторные вакцины, например, CRS-207/GVAX, аксалимоген филолисбак (ADXS11-001); вакцины на основе аденовирусных векторов, например, надофараген фираденовек; аутологичную вакцину Gp96; вакцины на основе дендритных клеток, такие как CVactm, тапулденсел-T, элтрапулденсел-T, SL-701, BSK01TM, рокапулденсел-T (AGS-003), DCVAC, CVactm, стапулденсел-T, элтрапулденсел-T, SL-701, BSK01TM, ADXS31-142, аутологичная дендритно-клеточная вакцина (метастатическая злокачественная меланома, внутридермальная/внутривенная, Universitätsklinikum Erlangen); онколитические вакцины, например, талимоген лагерпарепвек, пексастимоген девацирепвек, GL-ONC1, MG1-MA3, парвовирус H-1,

ProstAtak, энаденотуцирев, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); терапевтические вакцины, например, CVAC-301, CMP-001, CreaVax-BC, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, ProscaVax™; вакцины на основе опухолевых клеток, например, Vigil® (IND-14205), вакцина Oncoquest-L; живую аттенуированную рекомбинантную вакцину против полиовируса серотипа 1, такую как PVS-RIPO; адаглоксад симолеон; MEDI-0457; полученную из опухоли и обогащенную аутофагосомами противораковую вакцину DPV-001; РНК-вакцины, например, CV-9209, LV-305; ДНК-вакцины, например, MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; модифицированную вакцину против вируса осповакцины Анкара, экспрессирующую p53, такую как MVA-p53; DPX-Survivac; BriaVax™; GI-6301; GI-6207; GI-4000; IO-103; неоантигенные пептидные вакцины, например AGEN-2017, GEN-010, NeoVax, RG-6180, GEN-009, PGV-001 (агонист TLR-3), GRANITE-001, NEO-PV-01; пептидные вакцины, нацеленные на белки теплового шока, например, PhosphoSynVax™; Витеспен (HSPPC-96-C), вакцину против колоректального рака NANT, содержащую альдоксорубицин, аутологичную вакцину опухолевых клеток + системный CpG-B + IFN-альфа (рак), IO-120 + IO-103 (вакцины PD-L1/PD-L2), вакцины на основе HB-201, HB-202, HB-301, TheraT®*.

16. Наборы

[1004] Дополнительно предложены наборы, содержащие один или более контейнеров, содержащих одну или более единичных доз IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат две или более единичных доз IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, в двух или более контейнерах. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат две или более единичных доз IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитых белков Fc-IL-2v и их гомодимеров и гетеродимеров, полинуклеотидов, кодирующих такие полипептиды, векторов, липоплекса (например, LNP) и композиций, содержащих такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, и один или более (например, один, два, три, один или два или от одного до трех) дополнительных терапевтических

агентов в отдельных контейнерах. Один или более дополнительных терапевтических агентов (например, для вакцинации против и/или для лечения злокачественного новообразования или вирусной инфекции) являются такими, как описано выше и в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат две или более единичных доз, при этом единичные дозы одинаковы. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат две или более единичных доз, при этом единичные дозы отличаются.

[1005] В одном варианте осуществления набор содержит одну или более фармацевтических упаковок, содержащих один или более контейнеров (например, флаконов, ампул, предварительно заполненных шприцев), содержащих один или более ингредиентов фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, таких как IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующих такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. В некоторых случаях наборы содержат фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления набор содержит два или более контейнеров, содержащих IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующих такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, в водном растворе. В некоторых вариантах осуществления водный раствор содержит IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, в концентрации в диапазоне от 0,05 мг/мл до 50 мг/мл, например от 0,05 мг/мл до 20 мг/мл, например от 0,1 мг/мл до 40 мг/мл, например от 1,0 мг/мл до 30 мг/мл, например от 0,05 мг/мл до 0,06 мг/мл, 0,07 мг/мл, 0,08 мг/мл, 0,09 мг/мл, 0,1 мг/мл, 0,2 мг/мл, 0,3 мг/мл, 0,4 мг/мл, 0,5 мг/мл, 0,6 мг/мл, 0,7 мг/мл, 0,8 мг/мл, 0,9 мг/мл, 1,0 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2,0 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3,0 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4,0 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5,0 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 11 мг/мл, 12 мг/мл, 13 мг/мл, 14 мг/мл, 15 мг/мл, 16 мг/мл, 17 мг/мл, 18 мг/мл, 19 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл или 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления каждая единичная доза находится в диапазоне от 0,5 мкг/кг до 1000 мкг/кг, например в диапазоне от 1 мкг/кг до 500 мкг/кг,

например в диапазоне от 10 мкг/кг до 300 мкг/кг, например в диапазоне от 30 мкг/кг до 600 мкг/кг, например по меньшей мере 0,5 мкг/кг на дозу и вплоть до 0,2 мкг/кг, 0,3 мкг/кг, 0,4 мкг/кг, 0,5 мкг/кг, 0,6 мкг/кг, 0,7 мкг/кг, 0,8 мкг/кг, 0,9 мкг/кг, 1 мкг/кг, 1,5 мкг/кг, 2 мкг/кг, 2,5 мкг/кг, 3 мкг/кг, 3,5 мкг/кг, 4 мкг/кг, 4,5 мкг/кг, 5 мкг/кг, 6 мкг/кг, 7 мкг/кг, 8 мкг/кг, 9 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 40 мкг/кг, 50 мкг/кг, 60 мкг/кг, 70 мкг/кг, 80 мкг/кг, 90 мкг/кг, 100 мкг/кг, 110 мкг/кг, 120 мкг/кг, 130 мкг/кг, 140 мкг/кг, 150 мкг/кг, 200 мкг/кг, 250 мкг/кг, 300 мкг/кг, 400 мкг/кг, 500 мкг/кг, 600 мкг/кг, 700 мкг/кг, 800 мкг/кг, 900 мкг/кг, 1000 мкг/кг на дозу. В некоторых вариантах осуществления каждая единичная доза находится в диапазоне от около 0,02 мг до 100 мг, например от 0,04 мг до 80 мг, например от по меньшей мере 0,02 мг на дозу и вплоть до 0,03 мг, 0,04 мг, 0,05 мг, 0,1 мг, 0,5 mg, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 20 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг или 100 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления набор содержит два или более контейнеров, содержащих IL-2v, IL-2v с увеличенным периодом полужизни в сыворотке, например слитые белки Fc-IL-2v и их гомодимеры и гетеродимеры, полинуклеотиды, кодирующие такие полипептиды, векторы, липоплекс (например, LNP) и композиции, содержащие такие полипептиды или полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, в лиофилизированной форме.

ПРИМЕРЫ

[1006] Следующие примеры представлены лишь для иллюстрации, но не для ограничения заявленного изобретения.

Пример 1 Идентификация *in-silico* аминокислотных остатков IL-2, опосредующих связывание с IL-2Rα

[1007] В этом примере мы выполняли анализы *in-silico* структуры рентгеновской кристаллографии высокоаффинного рецепторного комплекса IL-2 (IL-2Rα (№ гена в NCBI: 3559; CD25), IL-2Rβ (№ гена в NCBI: 3560; CD122), IL-2Rγ (№ гена в NCBI: 3561; CD132)), связанного с цитокином IL-2. В результате этого анализа мы выбрали аминокислоты на IL-2, которые взаимодействуют с IL-2Rα, и мутация которых может привести к дестабилизации взаимодействия IL-2 — IL-2Rα.

Способы

[1008] Полученную методом рентгеновской кристаллографии структуру четвертичного комплекса высокоаффинного рецептора IL-2, содержащего субъединицы IL-2R α, β и γ со своим связанным лигандом (IL-2), разрешенную с разрешением 2,3 Å,

загружали из банка данных Protein Data Bank (PDB код: 2B5I, rcsb.org; Wang, *et al.*, *Science* (2005) 310(5751):1159-63; The Protein Data Bank (PDB; Berman, Westbrook *et al.* (2000), *Nucleic Acids Res.* 28, 235-242; pdb.org). Структура была получена с использованием инструмента для подготовки белка в Maestro (Schrödinger, LLC, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США, 2020), что включало назначение правильного типа атома, порядка связей, состояния протонирования и условную минимизацию. Интерфейс белок-белкового взаимодействия между IL-2 и IL-2Rα, который имеет площадь заглубленной поверхности > 1500 $Å^2$, анализировали на остатки с межзвеньевыми взаимодействиями, мутация которых может снижать аффинность связи между IL-2 и IL-2Rα (см., Stanton and Jurs, *Anal. Chem.* (1990) 62(21):2323–2329).

Результаты

[1009] На основании анализов *in-silico* был отобран набор из десяти остатков IL-2 для оценки в качестве слитых белков Fc вариант IL-2. Выбранные мутации представляли собой глицин или аланин. Остатки глицина или аланина, которые имеют небольшие незаряженные боковые цепи, были выбраны как аминокислоты для проведения замен, чтобы избежать внесения изменений, которые в противном случае могли бы привести к образованию больших, но сильно отличающихся от остатков дикого типа боковых цепей, поскольку это может привести к более высокой вероятности того, что варианты будут иммуногенными у людей. Остатки IL-2, которые были расположены в альфа-спирали (Glu61, Glu62, Glu68), были отобраны для мутирования на аланин. Остатки, расположенные в неструктурированной области (Leu72, Gln74), были выбраны для мутирования на глицин, а остатки, расположенные в полуструктурированной области (Arg38, Thr41, Phe42, Tyr45, Tyr107) были выбраны для мутирования и на аланин, и на глицин. Ключевые внутри- и межзвеньевые наблюдаемые для этих остатков IL-2 взаимодействия с рецепторным комплексом IL-2 показаны в таблице 1 и изображены на Фиг. 1.

Таблица 1

Аминокислоты IL-2, выбранные для оценки в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα на основе анализа in silico

Аминокислота IL-2	**Наблюдаемые аминокислотные взаимодействия с IL-2Rα**
Arg 38	Cys3 и Asp4 карбонильная H-связь с каркасом, Asp6, полярное взаимодействие с боковой цепью, His120 катион-π взаимодействие с боковой цепью
Thr 41	Asn27 полярное взаимодействие с боковой цепью
Phe 42	Leu42 гидрофобное взаимодействие, Tyr43, His120 π-π взаимодействие
Tyr 45	Arg35 катион-π взаимодействие, Arg36 π взаимодействие
Glu 61	Lys38 солевой мост, Ser39 H-связь с каркасом
Glu 62	Arg36 солевой мост
Glu 68	Ser41 боковая цепь и Leu42 H-связь с каркасом
Leu 72	Tyr43 и IL-2 Phe42 гидрофобное взаимодействие с боковыми цепями
Gln 74	Glu1 H-связь с боковой цепью
Tyr 107	Arg35 боковая цепь катион-π взаимодействие

Пример 2

Конструирование слитых белков Fc вариант IL-2

[1010] В дополнение к мутациям, которые нарушают связывание IL-2 с IL-2Rα, другими желаемыми характеристиками биотерапевтических средств с вариантами IL-2 являются улучшенные фармакокинетические свойства, которые позволят реже по сравнению с пролейкином вводить человеку дозу, а также благоприятные технологические свойства. С этой целью был разработан слитый конструкт, в котором молекула-вариант IL-2 была слита с C-концом одной цепи гетеродимерного варианта Fc из IgG4 человека. Применение гетеродимерного Fc «выступ-во-впадину» обеспечивает слияние одной копии IL-2v с димерным Fc. Эта слитая конструкция, таким образом, имитирует одновалентную природу нативного IL-2 и позволяет избегать возможности направляемого авидностью связывания с IL-2Rα несмотря на нарушение этого связывания

мутациями. В дополнение к модификациям «выступ-во-впадину» в область Fc для обеспечения гетеродимеризации были внесены и другие изменения относительно IgG4 дикого типа, чтобы предотвратить обмен полуцепями с другими молекулами IgG4, минимизировать возможность взаимодействия с Fc-гамма-рецепторами и нарушить связывание белка A с субъединицей Fc, содержащей впадину, чтобы избежать совместной очистки любых гомодимерных загрязняющих примесей впадина-впадина. Применение варианта Fc, полученного из IgG4 человека, предпочтительнее, чем из IgG1 из-за более низкого потенциала связывания с Fc-гамма-рецептором. Например, хорошо известно, что замена в Fc остатков 234 и 235 (нумерация EC) на аланин значительно снижает связывание с Fc-гамма-рецептором как на фоне IgG1, так и на фоне IgG4, но остаточное связывание с рецептором ниже в случае IgG4 (Xu *et. al. Cellular Immunology* (2000) 200, 16–26). Кроме того, IgG4 от природы лишен способности активировать рецептор комплемента, в отличие от IgG1 человека (Diebolder *et. al., Science,* (2014) Mar 14;343(6176):1260-3). Эти модификации Fc комбинировали с изменениями в IL-2v для улучшения технологичности, а именно с заменой Cys125 на Ser для предотвращения нежелательной агрегации или модификации, которая в ином случае может возникнуть при непарном остатке Cys, и делецией первых пяти остатков зрелой нативной последовательности IL-2 для устранения потенциального сайта O-гликозилирования в позиции Thr3 (Robb, *et. al., Proc Natl Acad Sci U S A*, (1984) 81(20):6486-90). Удаление первых пяти остатков зрелой нативной последовательности IL-2 представляет собой новый подход к биотерапевтическим средствам с вариантом IL-2, поскольку он не требует мутации положения Thr3 для устранения O-гликозилирования, тем самым сводя к минимуму возможную иммуногенность, которую в ином случае может ввести такая мутация. Наконец, гибкий линкер, содержащий 4 повтора мотива Gly-Gly-Gly-Gly-Ser, связывает IL-2v с партнером по слиянию — Fc. Краткое описание замен, присутствующих в сконструированных гетеродимерных слитых белках Fc-IL-2v, представлено в таблице 2, и молекула изображена на Фиг. 2. Иллюстративные гетеродимеры слитых белков Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, обобщены в таблице 3. Гетеродимеры названы в соответствии с SEQ ID NO слитого белка Fc-IL-2v и SEQ ID NO гетеродимерзирующегося пустого (ненацеленного, неслитого) домена Fc. Аминокислотные последовательности слитых белков Fc-IL-2v, описанные в настоящем документе, представлены в таблице D. Аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 46 представлена в таблице E.

Таблица 2

Перечень модификаций, присутствующих в шаблоне конструкции слитого белка Fc-IL-2v

Модификация*	**Область молекулы**	**Цель**	**Номер цепи§**
S228P	Fc	Предотвращение обмена полуцепями	1 и 2
F234A	Fc	Минимизация связывания с Fc-гамма-рецептором	1 и 2
L235A	Fc	Минимизация связывания с Fc-гамма-рецептором	1 и 2
T366W	Fc	Стимуляция гетеродимеризации Fc	1
T366S	Fc	Стимуляция гетеродимеризации Fc	2
L368A	Fc	Стимуляция гетеродимеризации Fc	2
Y407V	Fc	Стимуляция гетеродимеризации Fc	2
H435R	Fc	Нарушение связывания с белком A	2
Y436F	Fc	Нарушение связывания с белком A	2
Делеция K447	Fc	Удаление концевого остатка Fc для имитации природного процессинга IgG	1
4 x (GGGGS) (SEQ ID NO: 246)	линкер	Гибкая связь между Fc и IL-2v	1
C125S	IL-2v	Предотвращение нежелательной агрегации/модификации	1
Делеция остатков 1–5 зрелого IL-2 (APTSS; SEQ ID NO: 163); IL-2v Δ1–5)	IL-2v	Исключение потенциального сайта O-гликозилирования	1

* Нумерация области Fc соответствует схеме EC; нумерация IL-2 соответствует последовательности зрелого IL-2 человека (т. е. без сигнального пептида).

§ Цепь 1 представляет собой вариантную субъединицу Fc IgG4, слитую с IL-2v посредством гибкого полипептидного линкера. Цепь 2 представляет собой комплементарную вариантную субъединицу Fc IgG4, которая предпочтительно гетеродимеризуется с цепью 1.

Таблица 3

Иллюстративные гетеродимеры вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека

Название гетеродимера	**Элементы**
81.46	hIL-2v_Δ1-5_R38G_C125S
82.46	hIL-2v_Δ1-5_R38A_C125S

Название гетеродимера	Элементы
83.46	hIL-2v_Δ1-5_T41G_C125S
84.46	hIL-2v_Δ1-5_T41A_C125S
85.46	hIL-2v_Δ1-5_F42G_C125S
86.46	hIL-2v_Δ1-5_F42A_C125S
87.46	hIL-2v_Δ1-5_Y45G_C125S
88.46	hIL-2v_Δ1-5_Y45A_C125S
89.46	hIL-2v_Δ1-5_E61A_C125S
90.46	hIL-2v_Δ1-5_E62A_C125S
91.46	hIL-2v_Δ1-5_E68A_C125S
92.46	hIL-2v_Δ1-5_L72G_C125S
93.46	hIL-2v_Δ1-5_Q74G_C125S
94.46	hIL-2v_Δ1-5_Y107G_C125S
95.46	hIL-2v_Δ1-5_Y107A_C125S
96.46	hIL-2v_Δ1-5_Y45G_E61A_C125S
97.46	hIL-2v_Δ1-5_Y45G_E62A_C125S
98.46	hIL-2v_Δ1-5_R38G_Y45G_C125S
99.46	hIL-2v_Δ1-5_R38G_E61A_C125S
100.46	hIL-2v_Δ1-5_F42A_E61A_C125S
101.46	hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45G_C125S
102.46	hIL-2v_Δ1-5_Y45G_E61A_E62A_C125S
103.46	hIL-2v_Δ1-5_E61A_E62A_C125S
104.46	hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_C125S
105.46	hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45A_L72G_C125S
106.46	hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_Y45G_C125S
107.46	hIL-2v_Δ1-5_F42A_E62A_C125S
108.46	hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45G_E62A_C125S
109.46	hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45G_E61A_C125S
110.46	hIL-2v_Δ1-5_R38G_Y45G_E61A_C125S
111.46	hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_E61A_C125S
112.46	hIL-2v_Δ1-5_R38G_Y45G_E62A_C125S
113.46	hIL-2v_Δ1-5_R38G_E62A_C125S
114.46	hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_E62A_C125S

Название гетеродимера	Элементы
115.46	hIL-2v_Δ1-5_F42A_E61A_E62A_C125S
116.46	hIL-2v_Δ1-5_R38G_E61A_E62A_C125S
117.46	hIL-2v_Δ1-5_C125S
118.46*	hIL-2v_T3A_C125S

*Все слитые белки Fc-IL-2v соответствовали конструкции, описанной в примере 2, за исключением молекулы 118.46, в которой не было делеции остатков 1–5 IL-2 и присутствовала мутация T3A в пределах этой области.

Пример 3

Экспрессия и очистка вариантов IL-2 с одиночными аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2Rα в качестве слитых белков Fc

[1011] В этом примере мы оценивали выход экспрессии и очистки 17 вариантов слитого белка Fc-IL-2 человека. Варианты слитых белков Fc-IL-2 экспрессировали на временной основе в клетках Expi293™ и очищали с использованием белка A и анионообменной хроматографии.

Способы

[1012] Варианты слитых белков Fc-IL-2 получали на временной основе путем экспрессии в клетках Expi293™ с использованием системы Expifectamine293 в соответствии с протоколом производителя (ThermoFisher Scientific). На один мл клеток Expi293™ при трансфекции использовали один микрограмм общей ДНК. ДНК подвергали смещению кодонов для экспрессии в *Homo sapiens* и клонировали в вектор pcDNA3.1. Экспрессионный вектор 1 кодирует слитую последовательность Fc-IL-2, тогда как экспрессионный вектор 2 кодирует только последовательность Fc. Полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки Fc-IL-2 и гетеродимеризующийся Fc-домен, описанные в настоящем документе, представлены в таблицах F и G соответственно. Два вектора смешивали в соотношении 3 : 2 (масс. : масс.) соответственно и разбавляли в среде OptiMEM (ThermoFisher Scientific), после чего добавляли к разбавленному реагенту Expifectamine293 для обеспечения образования комплекса. Через 20 минут инкубации при комнатной температуре комплекс ДНК и реагента добавляли к клеткам, посеянным с плотностью 3 миллиона клеток/мл. Культуры инкубировали при 37 °C в 8% CO_2 при встряхивании в течение четырех дней. Бесклеточный супернатант культуры собирали и фильтровали через фильтр 0,2 мкм для очистки.

[1013] Бесклеточные супернатанты культуры очищали на хроматографической системе Bio-Rad NGC путем нанесения на колонку MabSelect SuRe (Cytiva). После аффинного захвата белка смолу промывали 25 мМ Tris-HCl, 25 мМ NaCl, pH 7,5, а затем элюировали с помощью 100 мМ ацетата Na с pH 3,7. Элюированные пулы нейтрализовали до pH 8,0 с помощью основания Tris и наносили на анионообменную колонку Q-HP (Cytiva) для удаления дополнительных примесей. Захваченный белок промывали 10 мМ фосфатом Na, pH 8,0, и элюировали повышающимся градиентом NaCl до 200 мМ. Все белки готовили в 1 x PBS, pH 7,4, с помощью диализа, стерильно фильтровали и хранили при 4 °C. Концентрацию приготовленного белка определяли по закону Бера — Ламберта, выполняя измерение поглощения образца при 280 нм и вычисляя молярный коэффициент экстинкции для этой длины волны на основе аминокислотной последовательности. Чистоту определяли с помощью аналитической эксклюзионной хроматографии размеров и выражали в виде процента от общей площади под пиком монодисперсного продукта.

Результаты

[1014] В общей сложности выполняли экспрессию и очистку 17 вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека, причем 15 из них имели одну мутацию в интерфейсе связывания с IL-2Rα, которые были гетеродимеризованы с Fc-доменом SEQ ID NO: 46, и двух контрольных слитых белков, которые сохраняли интерфейс связывания дикого типа (таблица 4). Два варианта слитого белка Fc-IL-2, содержащие Y107G (гетеродимер 94.46) и Y107A (гетеродимер 95.46) в IL-2, демонстрировали плохую экспрессию и были склонны к агрегации после очистки белком A, поэтому их не подвергали дополнительной очистке. Выходы после полной очистки для остальных вариантов слитых белков Fc-IL-2 варьировались от 2 до 238 мг на литр экспрессионной культуры, с конечными уровнями чистоты 95% или выше. Для большинства вариантов выходы после полной очистки находились в диапазоне от 70 до 180 мг/л, но варианты, содержащие мутации F42G (гетеродимер 85.46) или L72G (гетеродимер 92.46), имели особенно низкий выход. Наряду с вариантами Y107A и Y107G, эти четыре варианта с низким выходом, по-видимому, обладают плохой экспрессией и/или имеют склонность к агрегации.

Таблица 4

Выход и чистота для гетеродимеров вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека

Название гетеродимера	**Мутации в интерфейсе IL-2Rα**	**Выход после очистки (мг/л)**	**Чистота (%)**
81.46	R38G	68	98

Название гетеродимера	Мутации в интерфейсе IL-2Rα	Выход после очистки (мг/л)	Чистота (%)
82.46	R38A	129	99
83.46	T41G	178	98
84.46	T41A	183	99
85.46	F42G	3	95
86.46	F42A	92	98
87.46	Y45G	162	98
88.46	Y45A	126	98
89.46	E61A	70	96
90.46	E62A	117	98
91.46	E68A	150	95
92.46	L72G	2	99
93.46	Q74G	147	98
94.46	Y107G	Н/П*	Н/П
95.46	Y107A	Н/П	Н/П
117.46	нет	178	98
118.46§	нет	238	98

* Н/П: неприменимо

§Все слитые белки Fc-IL-2v соответствовали конструкции, описанной в примере 2, за исключением гетеродимера 118.46, в котором не было делеции остатков 1–5 IL-2 и присутствовала мутация T3A в пределах этой области.

Пример 4

Связывание *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 с одиночными аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα с IL-2Rα, IL-2Rβ и IL-2Rβγ

[1015] В этом примере мы определили *in vitro* аффинность связывания вариантов слитых белков Fc-IL-2 с одиночными аминокислотными заменами в интерфейсе связывания с IL-2Rα, гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO:46, с рекомбинантным рецептором α к IL-2, рецептором β к IL-2 и гетеродимерным рецептором βγ к IL-2. Для этого были выполнены анализы методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

Способы

[1016] Данные по связыванию вариантов слитых белков Fc-IL-2 с IL-2Rα, IL-2Rβ и гетеродимером IL-2Rβγ собирали на платформе Biacore с использованием чипов или C1, или CM5. Нейтравидин иммобилизовали с использованием стандартных способов иммобилизации по аминогруппе и использовали его для захвата биотинилированных рецепторов. Коммерчески распространяемые рецепторы IL-2Rα (R&D Systems, кат. №: 223-2A/CF) и IL-2Rβ (R&D Systems, кат. №: 224-2B-025/CF) биотинилировали с использованием sulfo-NHS-LC-LC-Biotin, обессоливали и затем захватывали на нейтравидиновых поверхностях. В случае гетеродимера IL-2Rβγ на месте был изготовлен специализированный реагент с биотинилированным с Fc слитым белком для чего совместно экспрессировали внеклеточные области IL-2Rβ человека (аминокислоты 27–240) и IL-2Rγ (аминокислоты 23–262), слитые с соответствующими субъединицами «выступ-во-впадину» IgG1 Fc-гетеродимера (SEQ ID NO: 255 и 256). К С-концу каждой цепи добавляли разные метки для очистки. Эпитопную метку FLAG (DYKDDDDK; SEQ ID NO: 257) добавляли к С-концу субъединицы IL-2Rβ, а затем добавляли С-концевую метку His_8 (HHHHHHHH; SEQ ID NO: 258). Мотив AviTag™ (GLNDIFEAQKIEWHE; SEQ ID NO: 259) на субъединице IL-2Rγ позволил провести сайт-специфическое биотинилирование гетеродимера.

IL-2Rβ человека (аминокислоты 27–240)-Fc-FLAG (SAV+RF; впадина):
AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQAS
WACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVV
HVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPD
TQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGAQDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGKGSGSDYKDDDDK (SEQ ID NO: 255)

IL-2Rγ человека (аминокислоты 23–262)-Fc-AviHis (W; выступ):
LNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQP
TNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQLQDPREPRR
QATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSW
TEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENP
FLFALEAGAQDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK

ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGKGSGSGLNDIFEAQKIEWHEHHHHHHHH (SEQ ID NO: 256)

[1017] Пролейкин использовали в качестве сравнительной молекулы, а гетеродимер Fc без присоединенного фрагмента IL-2 (SEQ ID NO: 260 и 261; название гетеродимера: 260:261) использовали в качестве отрицательного контроля.

Гетеродимер Fc без слияния с фрагментом IL-2:

Fc1 (hG4_FALA).
ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 260)

Fc2 (hG4 FALA_RF KiH):
ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 261)

[1018] Варианты слитого белка Fc-IL-2, Fc-белок и пролейкин наносили в различных концентрациях на эти поверхности. Данные кинетики, полученные при этих нанесениях, использовали для получения k_{on} и k_{off} и расчета KD ($KD = k_{off} / k_{on}$). Эксперименты проводили при 25 °C в подвижном буфере HBS-EP+ (10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 3 мМ EDTA, 0,05% Tween-20, pH 7,4, с 0,1 мг/мл BSA). Данные, представленные в таблице 5 для связывания вариантов слитого белка Fc-IL-2 с указанными поверхностями IL-2R, были получены при глобальной аппроксимации данных, полученных на 2–5 независимых поверхностях.

Результаты

[1019] Данные продемонстрировали диапазон аффинностей для вариантов слитого белка Fc-IL-2 человека SEQ ID NO: 81–93, гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46, связывающихся с IL-2Rα со значениями KD от 21 до 4900 нМ. Десять из этих вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека SEQ ID NO: 81–82, 84–90 и 92 характеризовались измеримым снижением аффинности к IL-2Rα по сравнению со слитым

белком Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117). Неожиданно было обнаружено, что замена R38G (гетеродимер 81.46; KD = 685 нМ) имела в 6 раз больший эффект в отношении снижения аффинности к IL-2Rα по сравнению с вариантом, содержащим R38A (гетеродимер 82.46; KD = 108 нМ). Все варианты слитого белка Fc-IL-2 с одиночными заменами IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 81–93) продемонстрировали сходную аффинность связывания с IL-2Rβ по сравнению со слитым белком Fc-IL-2 без какой-либо мутации в интерфейсе связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117) со значениями K_D от 5,9 до 8,8 мкМ. Шесть вариантов слитого белка Fc-IL-2 (SEQ ID NO: 81, 83, 86, 87, 89 и 90) также оценивали на предмет связывания с гетеродимером IL-2Rβγ, и они продемонстрировали сходную аффинность связывания по сравнению со слитым белком Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117) со значениями KD от 16 до 152 пМ. Контрольный белок Fc без слияния с IL-2 (SEQ ID NO: 260 и 261) не продемонстрировал определимого связывания с IL-2Rα, IL-2Rβ или IL-2Rβγ. Результаты обобщены в таблице 5.

Таблица 5

Аффинность слитых белков Fc-IL-2v с одиночными аминокислотными заменами в IL-2 при связывании с IL-2Rα, IL-2Rβ или IL-2Rβγ

Название гетеродимера	IL-2Rα K_D (нМ)	IL-2Rβ K_D (мкМ)	IL-2Rβγ K_D (пМ)
81.46	685	7,0	71
82.46	108	8,2	Н/О*
83.46	29	7,3	150
84.46	119	7,0	Н/О
85.46	4900	7,5	Н/О
86.46	2000	7,1	94
87.46	269	7,0	16
88.46	120	8,0	Н/О
89.46	419	8,8	65
90.46	2400	8,1	152
91.46	32	5,9	Н/О
92.46	503	8,0	Н/О
93.46	21	8,2	Н/О
117.46	15	7,0	142
260 : 261	NBD§	NBD	NBD
Пролейкин	15	2,3	Н/О*

*H/O: не определено; §NBD: связывание не обнаружено

Пример 5

Эффективность *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 с одиночными аминокислотными заменами IL-2

[1020] В этом примере мы сравнивали эффективность 13 вариантов слитых белков Fc-IL-2 с одиночными аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα, гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46. Для этого сравнения мы проверили эффективность *in vitro* с использованием репортерной линии клеток CTLL-2 STAT5. Клетки CTLL-2 представляют собой Т-клеточную лимфобластную линию, которая экспрессирует высокоаффинные рецепторы IL-2Rαβγ (Gillis and Smith, *Nature*. (1977) 268(5616):154-6). Сигнал IL-2 через IL-2Rαβγ оценивали путем измерения сигнала люциферазы, обусловленного репортерным геном STAT5-люциферазы, внедренным в линию клеток CTLL-2. Активация STAT5 представляет собой способ количественного определения сигнализации IL-2 по активации STAT5 через путь сигнальной трансдукции Янус-киназы (JAK)/STAT5, расположенный после IL-2R (Gilmour, *et al., Proc Natl Acad Sci U S A* (1995) 92(23):10772-6; Gaffen, *Cytokine* (2001) 14(2):63-77).

Способы

[1021] *Анализ репортера CTLL-2 STAT5*: клетки CTLL-2, в которые был внедрен репортерный люциферазный ген STAT5 (Promega), культивировали в среде для культивирования тканей (IMDM, 10% FBS, 1 x NEAA, 1 x L-глутамин, 1 x пируват натрия, гигромицин B) с добавлением IL-2, необходимого для роста. Для оценки эффективности варианта Fc-IL-2 клетки CTLL-2 дважды промывали в среде без IL-2 и высевали в белый 96-луночный планшет, обработанный для тканевого культивирования (Corning № 3917) с плотностью 40 000 клеток на лунку в полной среде без IL-2 в течение 16 часов при 37 °C. На следующий день клетки CTLL-2 обрабатывали последовательными разведениями вариантов Fc-IL-2 или пролейкином в качестве контроля и инкубировали в течение 4 часов при 37 °C. Затем, в соответствии с инструкциями производителя, планшет уравновешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут и затем добавляли люциферазный реагент Bio-Glo (Promega № G7940). После 15 минут инкубации измеряли люминесценцию с помощью аппарата для прочтения SpectorMax (Molecular Devices). Данные в таблице 6 представляют средние

значения для двух повторов, а данные на Фиг. 3 представляют средние значения для двух повторов ± стандартное отклонение.

Результаты

[1022] Данные продемонстрировали диапазон эффективности для 13 вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека с однократными аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα (SEQ ID NO: 81–93), гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46, в отношении активации STAT5 в клетках CTLL-2, экспрессирующих тримерный рецептор IL-2 мыши (IL-2Rα, IL-2Rβ и IL-2Rγ), со значениями EC50 от 0,001 до 5,5 нМ. Одиннадцать вариантов Fc-IL-2 человека (SEQ ID NO: 81–90 и 92) с одиночными заменами в IL-2 продемонстрировали 3–1833-кратное уменьшение активности STAT5 в клетках CTLL-2 по сравнению со слитыми белками Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117; 118). Четыре из пяти наименее активных в анализе CTLL-2 молекул представляли собой часть группы из пяти вариантов слитых белков Fc-IL-2 с наиболее существенным нарушением аффинности связывания с IL-2Rα, что показано в таблице 5 (SEQ ID NO: 85, 86, 90 и 92). Это продемонстрировало сильную корреляцию между связыванием с IL-2Rα человека и биоактивностью на клетках CTLL-2. Два варианта слитого белка Fc-IL-2 (SEQ ID NO: 91, 93; с EC50 = 0,001 и 0,002 нМ соответственно) с одиночными заменами в IL-2 продемонстрировали эффективность, сходную со слитыми белками Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117, 118; EC50 = 0,003, 0,002 нМ соответственно). Кроме того, эти данные продемонстрировали, что делеция первых пяти аминокислот с N-конца IL-2 в слитых белках Fc-IL-2 (SEQ ID NO: 117, EC50 = 0,003 нМ) не приводит к изменению эффективности по сравнению со слитым белком Fc-IL-2 с интактным N-концом (SEQ ID NO: 118; EC50 = 0,002 нМ). Результаты обобщены в таблице 6 и проиллюстрированы на Фиг. 3.

Таблица 6

Значения EC50 для активации STAT5 в клетках CTLL-2 вариантами Fc-IL-2 с одиночными заменами в IL-2

Название гетеродимера	**EC50 (нМ)**
81.46	0,02
82.46	0,01
83.46	0,04

Название гетеродимера	EC50 (нМ)
84.46	0,03
85.46	5,5
86.46	1,0
87.46	0,2
88.46	0,1
89.46	0,02
90.46	2,0
91.46	0,001
92.46	0,7
93.46	0,002
117.46	0,003
118.46	0,002
Пролейкин	0,006

Пример 6

Эффективность *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 с одиночными аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα в первичных CD8+ Т-клетках и клетках Treg

[1023] В этом примере мы сравнивали эффективность вариантов слитых белков Fc-IL-2 с одиночными аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα, гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46. В рамках этого сравнения мы оценивали эффективность *in vitro* с использованием анализа активации STAT5 в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) человека. Анализы активации STAT5 в PBMC позволяют оценивать активацию иммунных клеток после обработки PBMC при помощи IL-2 посредством измерения фосфорилирования сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 5 (STAT5) посредством проточной цитометрии. Фосфорилирование STAT5 представляет собой способ количественного определения сигнализации IL-2, поскольку активация STAT5 происходит через путь сигнальной трансдукции Янус-киназы (JAK)/STAT5, расположенный после IL-2R (Gilmour, *et al., Proc Natl Acad Sci U S A* (1995) 92(23):10772-6; Gaffen, *Cytokine* (2001) 14(2):63-77; Varker, *et al., Clin Cancer Res* (2006) 12(19):5850-8).

Способы

[1024] *Анализ STAT5 в PBMC*: криоконсервированные мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), взятые от нескольких доноров (Cellular Technology Limited), размораживали и дважды промывали культуральной средой (RPMI-1640, 10% HI FBS, 1 x PS, 1 x HEPES) для удаления DMSO. После 20 минутного периода покоя при 37 °C в культуральной среде PBMC высевали в 96-луночный круглодонный планшет (Corning № 9018) при плотности 250 000 клеток на лунку и обрабатывали последовательными разведениями вариантов слитого белка Fc-IL-2 или пролейкином в качестве контроля в течение 20 минут. После инкубации клетки фиксировали предварительно подогретым буфером Phosflow Fix Buffer (Becton Dickinson № 557870) в течение 20 минут при комнатной температуре. Клетки дважды промывали и пермеабилизировали предварительно охлажденным буфером Phosflow Perm Buffer III (Becton Dickinson № 558050) в течение 30 минут на льду с последующим окрашиванием для цитометрии посредством сортировки клеток с активацией флуоресценции (FACS), состоящим из панели антител к CD3, CD4, CD8, CD25, FoxP3 и фосфорилированного STAT5, для определения CD8+ Т-клеток (CD3+, CD8+) и Treg клеток (CD3+, CD4+, CD25hi, FoxP3 +). Через 60 минут клетки дважды промывали и анализировали с использованием LSRFortessa X-20 (BD Biosciences) на фосфорилирование STAT5 в различных субпопуляциях лимфоцитов. Данные в таблице 7 представляют средние значения по двум-шести повторам.

Результаты

[1025] Данные продемонстрировали диапазон эффективности вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека (SEQ ID NO: 117, 118, 81–93), гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46, в отношении активации STAT5 в клетках Treg (значения EC50 из от < 0,001 до 0,3 нМ) и в CD8+ Т-клетках (значения EC50 от 7,9 до 165,1 нМ). Шесть вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека (SEQ ID NO: 81, 85, 86, 87, 89 и 90) с одиночными заменами в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα, продемонстрировали приблизительно 30–300-кратное уменьшение активации STAT5 в клетках Treg по сравнению со слитыми белками Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117; 118). Семь вариантов слитых белков Fc-IL-2 (SEQ ID NO: 82, 83, 84, 88, 91, 92 и 93) с одиночными заменами в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα имели значения EC50 Treg < 0,001 нМ, которые были сходны с эффективностью слитых белков Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117 и 118; EC50 = < 0,001 нМ). Четыре из пяти молекул с наибольшим снижением активации STAT5 в клетках

Treg представляли собой подгруппу из пяти вариантов слитых белков Fc-IL-2 с наиболее значимым нарушением аффинности связывания с IL-2Rα, что показано в таблице 5 (гетеродимеры 81.46, 85.46, 86.46 и 90.46). Это продемонстрировало сильную корреляцию между связыванием с IL-2Rα человека и эффективностью активации STAT5 в клетках Treg. Неожиданно было обнаружено, что гетеродимер 92.46, который содержит мутацию L72G в интерфейсе связывания с IL-2Rα, не проявляет измеримого снижения активации STAT5 в клетках Treg по сравнению с контрольным гетеродимером 117.46, несмотря на то что он демонстрирует измеримые снижения аффинности связывания с IL-2Rα (таблица 5) и биоактивности в CTLL-2 (таблица 6). Кроме того, неожиданно было обнаружено, что замена R38G (гетеродимер 81.46) имела значительно большую эффективность в отношении снижения активации STAT5 в клетках Treg (0,07 нМ), чем замена R38A (< 0,001 нМ, гетеродимер 82.46). Двенадцать вариантов слитых белков Fc-IL-2 с одиночными заменами в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα (SEQ ID NO: 81–92) имели активацию STAT5 в CD8+ Т-клетках (значения EC50 9,0–33,7 нМ) сходной эффективности со слитыми белками Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117, 118; EC50 = 15,5 нМ и 7,9 нМ соответственно). Только вариант слитого белка Fc-IL-2 SEQ ID NO: 93 продемонстрировал сниженную эффективность в отношении CD8+ Т-клеток со значением EC50 165,1 нМ. Кроме того, эти данные продемонстрировали, что делеция первых пяти аминокислот с N-конца IL-2 в слитых белках Fc-IL-2 (SEQ ID NO: 117; EC50 = 15,5 нМ) приводила к минимальному изменению активации CD8+ Т-клеток или клеток Treg по сравнению со слитым белком Fc-IL-2 с интактным N-концом (SEQ ID NO: 118; EC50 = 7,9 нМ). Результаты обобщены в таблице 7.

Таблица 7

Значения EC50 для активации STAT5 в клетках Treg и CD8+ Т-клетках вариантами Fc-IL-2 с одиночными заменами в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα

Название гетеродимера	Treg EC50 (нМ)	$CD8^+$ Т-клетки, EC50 (нМ)
81.46	0,07	17,9
82.46	< 0,001	33,7
83.46	< 0,001	9,0
84.46	< 0,001	15,1
85.46	0,06	19,1
86.46	0,3	12,6

Название гетеродимера	Treg EC50 (нМ)	$CD8^+$ Т-клетки, EC50 (нМ)
87.46	0,03	11,5
88.46	< 0,001	13,2
89.46	0,04	11,8
90.46	0,08	21,6
91.46	< 0,001	16,9
92.46	< 0,001	17,0
93.46	< 0,001	165,1
117.46	< 0,001	15,5
118.46	< 0,001	7,9
Пролейкин	< 0,001	4,2

Пример 7

Конструирование, экспрессия и очистка вариантов IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα в качестве слитых белков Fc

[1026] Для дополнительного улучшения профиля активности вариантного белка Fc-IL-2 отдельные точечные мутации в интерфейсе связывания с IL-2Rα были изучены на предмет возможной комбинации. На основании биохимического и клеточного профилирования вариантных белков, содержащих одну замену в интерфейсе связывания с IL-2Rα, были выявлены предпочтительные мутации R38G, F42A, F42G, Y45G, E61A и E62A. Однако гораздо более низкий выход продукции для варианта, содержащего F42G, (гетеродимер 88.46) и варианта, содержащего L72G (гетеродимер 92.46), по сравнению с другими кандидатами в этом наборе, и отрицательное влияние, которое это может оказывать на технологичность биотерапевтического средства, привело к их исключению из дальнейшего рассмотрения. Кроме того, ранее в контексте слитого белка IL-2 наблюдали, что протеолитическое расщепление происходило в положении T37, т. е. между остатками T37 и R38 (Schneider, *et al., Biotechnol Bioeng*. (2019) 116(10):2503-2513). Таким образом, мутация в положении R38 также может улучшить технологичность путем снижения потенциала протеолиза в данном сайте. Соответственно, был разработан набор из 20 вариантов слитых белков Fc-IL-2, содержащих комбинацию двух или трех мутаций, выбранных из R38G, F42A, Y45G, E61A и E62A, с другими отличительными признаками конструкции, которые описаны в примере 2 (слитые белки Fc-IL-2v SEQ ID NO: 96–115,

гетеродимеризованные с Fc-доменом SEQ ID NO: 46). Был добавлен один дополнительный вариант, имеющий три мутации в интерфейсе связывания с IL-2Rα: F42A/Y45A/L72G (гетеродимер 105.46). Экспрессию и очистку этих вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека проводили согласно тем же процедурам, которые описаны выше в примере 3.

Результаты

[1027] Набор из 21 варианта слитых белков Fc-IL-2 человека, содержащего две или три мутации в интерфейсе связывания с IL-2Rα, экспрессировали и очищали, и сводка по этим данным представлена в таблице 8. Выходы после полной очистки вариантов белков Fc-IL-2, содержащих множество мутаций в интерфейсе связывания с IL-2Rα, находились в диапазоне от 24 до 172 мг/л, с конечной чистотой 97% или выше для всех образцов.

Таблица 8

Выходы экспрессии и чистота для гетеродимеров вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека, содержащих две или три аминокислотные замены в интерфейсе связывания с IL-2Rα

Название гетеродимера	Мутации в интерфейсе связывания с IL-2Rα	Выход после очистки (мг/л)	Чистота (%)
104.46	R38G/F42A	92	99,7
98.46	R38G/Y45G	76	99,9
99.46	R38G/E61A	29	98,6
113.46	R38G/E62A	52	99,3
101.46	F42A/Y45G	60	98,7
100.46	F42A/E61A	43	99,5
107.46	F42A/E62A	74	99,6
96.46	Y45G/E61A	172	98,3
97.46	Y45G/E62A	154	99,7
103.46	E61A/E62A	73	99,1
106.46	R38G/F42A/Y45G	139	98,7
111.46	R38G/F42A/E61A	24	99,8
114.46	R38G/F42A/E62A	94	99,6
110.46	R38G/Y45G/E61A	77	99,6
112.46	R38G/Y45G/E62A	77	99,7

Название гетеродимера	Мутации в интерфейсе связывания с IL-2Rα	Выход после очистки (мг/л)	Чистота (%)
116.46	R38G/E61A/E62A	35	98,6
109.46	F42A/Y45G/E61A	125	99,8
108.46	F42A/Y45G/E62A	108	99,7
115.46	F42A/E61A/E62A	65	99,5
102.46	Y45G/E61A/E62A	71	99,6
105.46	F42A/Y45A/L72G	129	97,0

Пример 8

Связывание с IL-2Rα и IL-2Rβγ *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα

[1028] В этом примере мы определяли аффинность связывания *in vitro* 21 варианта слитых белков Fc-IL-2, имеющего две или три аминокислотные замены в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα, с рекомбинантным α-рецептором IL-2 и гетеродимерным βγ-рецептором IL-2, гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46. Для этого были выполнены анализы методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

Способы

[1029] Данные о связывании вариантов Fc-IL-2 получали на платформе Biacore с использованием чипа CM4. Нейтравидин иммобилизовали с использованием стандартных способов иммобилизации по аминогруппе и использовали его для захвата биотинилированных рецепторов. Источник, подготовка и иммобилизация биотинилированного IL-2Rα и гетеродимера IL-2Rβγ были такими, как описано в примере 4. Пролейкин использовали в качестве сравнительной молекулы. Варианты Fc-IL-2 и пролейкин наносили в различных концентрациях на эти поверхности. Данные кинетики, полученные при этих нанесениях, использовали для получения k_{on} и k_{off} и расчета K_D ($K_D = k_{off}/ k_{on}$). Эксперименты проводили при 25 °C в подвижном буфере HBS-EP+ (10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 3 мМ EDTA, 0,05% Tween-20, pH 7,4, с 0,1 мг/мл BSA). Значения K_D, приведенные в таблице 9, были получены в результате глобальной аппроксимации данных, полученных на 3–5 независимых поверхностях.

Результаты

[1030] Данные о связывании вариантов Fc-IL-2 обобщены в таблице 9. Эти данные продемонстрировали сниженную аффинность связывания с IL-2Rα для всех вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 (SEQ ID NO: 96–115), гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46, со значениями K_D в диапазоне от 39 мкМ до более 60 мкМ. Это сопоставимо с результатами измерения аффинности к IL-2Rα для слитого белка Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117; KD = 0,06 мкМ) и пролейкина (K_D = 0,08 мкМ). По сравнению с вариантами слитых белков Fc-IL-2 человека, содержащими единичную замену в интерфейсе связывания с IL-2Rα (таблица 5), у вариантов, которые объединяли две-три из этих замен, наблюдались аддитивные эффекты снижения связывания с IL-2Rα. Для многих вариантов с комбинацией остаточное связывание с IL-2Rα было чрезвычайно слабым или по существу неопределимым при самой высокой испытанной концентрации, которая варьировалась от 12 до 20 мкМ в зависимости от образца. Соответственно, данные для многих из этих вариантов с комбинацией не позволяют рассчитать константы связывания с IL-2Rα, хотя небольшие ответы в данных по изотермам связывания указывают на различия в аффинности среди некоторых членов подгруппы вариантов, для которых значения K_D было невозможно рассчитать, как показано на Фиг. 4A–4R. Например, вариант, содержащий R38G/F42A/E62A (гетеродимер 114.46), и вариант, содержащий F42A/E62A (гетеродимер 107.46), не демонстрируют измеримых ответов в данных по изотермам связывания для IL-2Rα по сравнению с наблюдаемыми данными по изотермам остаточного связывания для варианта, содержащего F42A/Y45A/L72G (гетеродимер 105.46), как показано на Фиг. 4G, 4I и 4P. В отличие от связывания с IL-2Rα все варианты слитых белков Fc-IL-2 с двумя или тремя заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα (SEQ ID NO: 96–115) продемонстрировали сходную аффинность связывания с гетеродимером IL-2Rβγ по сравнению со слитым белком Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117) и пролейкином со значениями K_D в диапазоне от 52 до 115 пМ.

Таблица 9

Связывание *in vitro* слитых белков Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами с IL-2Rα и IL-2Rβγ

Название гетеродимера	IL-2Rα K_D (мкМ)	IL-2Rβγ K_D (пМ)
96.46	56	64
97.46	> 60	65
98.46	59	56

Название гетеродимера	IL-2Rα K_D (мкМ)	IL-2Rβγ K_D (пМ)
99.46	39	65
100.46	> 60	61
101.46	> 60	54
102.46	> 60	73
103.46	> 60	96
104.46	> 60	61
105.46	> 60	63
106.46	> 60	60
107.46	> 60	69
108.46	> 60	62
109.46	> 60	56
110.46	> 60	59
111.46	> 60	69
112.46	> 60	66
113.46	> 60	72
114.46	> 60	76
115.46	> 60	93
116.46	> 60	115
117.46	0,06	56
Пролейкин	0,08	52

Пример 9

Эффективность *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα

[1031] В этом примере мы сравнивали эффективность вариантов слитых белков Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα, гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46. Для этого сравнения мы оценивали эффективность *in vitro* с использованием репортерной линии клеток CTLL-2 STAT5. Способы описаны в примере 4.

Результаты

[1032] Данные продемонстрировали диапазон эффективности вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека (SEQ ID NO: 96–115), гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46, в отношении активации STAT5 в клетках CTLL-2, экспрессирующих тримерный рецептор IL-2 мыши (IL-2Rα, IL-2Rβ и IL-2Rγ), со значениями EC50 от 0,03 до 67,1 нМ. Этот диапазон эффективности (EC50) в отношении активации STAT5 для вариантных белков Fc-IL-2 уменьшился приблизительно в 15–33 550 раз по сравнению со слитыми белками Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117). Пролейкин и слитый белок Fc-IL-2 SEQ ID NO: 117 продемонстрировали сходные значения EC50 в этом анализе (EC50 = 0,002 нМ). Гетеродимеры 107.46, 108.46, 109.46, 114.46 и 115.46 продемонстрировали самые низкие значения общей эффективности в этом анализе (EC50 = 25,5–67,1 нМ) и имели более слабую эффективность по сравнению с гетеродимером 105.46 (F42A, Y45G, L72G; EC50 = 7,7 нМ). Данные поверхностного плазмонного резонанса (SPR) показали, что вариант, содержащий R38G/F42A/E62A (гетеродимер 114.46), и вариант, содержащий F42A/E62A (гетеродимер 107.46) не обладали остаточным связыванием с IL-2Rα (пример 8), но неожиданно было обнаружено, что в этом клеточном анализе вариант, содержащий R38G/F42A/E62A (гетеродимер 114.46), обладал более слабой общей эффективностью по сравнению с вариантом, содержащим F42A/E62A (гетеродимер 107.46) в отношении опосредованной IL-2Rαβγ активации pSTAT5. Таким образом, анализ pSTAT5 в CTLL-2, где клетки экспрессируют очень высокие уровни IL-2Rα, представляет собой более чувствительный анализ для измерения остаточного связывания с IL-2Rα и указывает на то, что некоторые из наших вариантов IL-2, включая вариант, содержащий F42A/E62A (гетеродимер 107.46), сохраняют остаточное связывание с IL-2Rα. Результаты обобщены в таблице 10 и представляют собой средние значения для двух-трех повторов. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 5, где данные представляют собой средние значения для двух-трех повторов ± стандартное отклонение.

Таблица 10

Эффективность *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 с двумя-тремя аминокислотными заменами на клетках CTLL-2

Название гетеродимера	**STAT5 EC50 (нМ)**
96.46	0,4
97.46	3,4

Название гетеродимера	STAT5 EC50 (нМ)
98.46	0,2
99.46	0,03
100.46	1,6
101.46	7,7
102.46	6,1
103.46	2,7
104.46	1,4
105.46	7,7
106.46	19,6
107.46	25,5
108.46	41,4
109.46	36,2
110.46	1,5
111.46	11,0
112.46	13,1
113.46	3,1
114.46	61,2
115.46	67,1
116.46	16,3
117.46	0,002
Пролейкин	0,002

Пример 10

Эффективность *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα на CD8+ Т-клетках и клетках Treg

[1033] В этом примере мы сравнивали эффективность 21 варианта слитых белков Fc-IL-2 с двойными или тройными аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα, гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46. В рамках этого сравнения мы оценивали эффективность *in vitro* с использованием анализа активации STAT5 в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) человека. Способы описаны в примере 5.

Результаты

[1034] Данные продемонстрировали диапазон эффективности вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека (SEQ ID NO: 96–115), гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46, для активации STAT5 в клетках Treg со значениями EC50 от 0,090 до 4,2 нМ. Это представляет собой приблизительно 90–4200-кратное снижение активации STAT5 в клетках Treg для всех из 21 варианта белков Fc-IL-2 с двумя или тремя заменами по сравнению со слитым белком Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117; EC50 < 0,001). Гетеродимеры 107.46, 108.46, 113.46, 114.46, 115.46 и 116.46 продемонстрировали самые низкие значения общей эффективности в этом анализе (EC50 = 1,6–4,2 нМ). Все из 21 варианта слитых белков Fc-IL-2 продемонстрировали активацию STAT5 в CD8+ Т-клетках (значения EC50 от 4,7 до 20 нМ), сходную со слитым белком Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117; EC50 = 8,0 нМ). Средние значения для двух-десяти биологических повторов (n = от 2 до 10 людей-доноров PBMC) обобщены в таблице 11, а на Фиг. 6 проиллюстрированы данные по средним значениям ± стандартное отклонение для технических повторов репрезентативного донора-человека.

Таблица 11

Значения EC50 для активации STAT5 в клетках Treg и CD8+ Т-клетках вариантами Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα

Название гетеродимера	**Treg EC50 (нМ)**	**$CD8^+$ Т-клетки, EC50 (нМ)**
96.46	0,09	6,2
97.46	0,2	6,2
98.46	0,2	7,9
99.46	0,3	10,6
100.46	0,4	6,7
101.46	0,5	7,2
102.46	0,8	7,9
103.46	0,6	15,5
104.46	0,7	7,4
105.46	1,2	9,8
106.46	0,9	4,7

Название гетеродимера	Treg EC50 (нМ)	$CD8^+$ Т-клетки, EC50 (нМ)
107.46	1,6	10,8
108.46	2,6	8,0
109.46	1,0	6,6
110.46	1,1	5,7
111.46	1,1	7,9
112.46	1,1	6,8
113.46	4,2	16,4
114.46	3,0	10,7
115.46	1,8	12,7
116.46	3,2	20,0
117.46	< 0,001	8,0
Пролейкин	< 0,001	0,71

Пример 11

Эффективность *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα в отношении NK-клеток KHYG-1

[1035] В этом примере мы оценивали эффективность четырех вариантов слитых белков Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα, гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46. Для этого сравнения мы оценивали эффективность *in vitro* путем измерения пролиферации NK-клеток KHYG-1. KHYG-1 представляет собой линию клеток лейкоза натуральных киллерных (NK) клеток, которая экспрессирует IL-2Rαβγ и ее пролиферация зависит от внеклеточного IL-2 (Yagita, *et al.*, *Leukemia* (2000) 14(5):922-30). Таким образом, активность IL-2, обусловленную сигнализацией через рецептор IL-2Rαβγ, можно оценивать в клетках KHYG-1 путем измерения их IL-2-опосредованной пролиферации.

Способы

[1036] Линию клеток NK-клеточного лейкоза человека (KHYG-1), которая экспрессирует IL-2Rα, β и γ, культивировали в среде для тканевого культивирования (RPMI-1640, 10% FBS) с добавлением IL-2, необходимого для роста. Для оценки

эффективности варианта Fc-IL-2 клетки KHYG-1 дважды промывали в среде без IL-2 и высевали в черный 96-луночный планшет, обработанный для тканевого культивирования (Corning № 3603) с плотностью 15 000 клеток на лунку в полной среде без IL-2. Клетки KHYG-1 обрабатывали вариантами слитых белков Fc-IL-2 в течение 48 часов при 37 °C. Для измерения пролиферации к клеткам добавляли alamarBlue в конечной концентрации 10% и инкубировали в течение 3 часов при 37 °C. После инкубации измеряли флуоресценцию с помощью аппарата для прочтения SpectroMax (Molecular Devices). Данные в таблице 12 представляют средние значения для двух повторов, а данные на Фиг. 7 представляют средние значения для двух повторов ± стандартное отклонение.

Результаты

[1037] Данные продемонстрировали сходный диапазон эффективности вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека (SEQ ID NO: 107, 108, 113 и 114), гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46, для пролиферации KHYG-1 со значениями EC50 от 0,191 до 0,344 нМ. Это представляет собой приблизительно 12–22-кратное снижение пролиферации по сравнению со слитым белком Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117; EC50 = 0,016 нМ). Результаты обобщены в таблице 12 и проиллюстрированы на Фиг. 7.

Таблица 12

Значения EC50 для пролиферации NK-клеток KHYG-1 под действием вариантов Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα

Название гетеродимера	EC50 (нМ)
107.46	0,235
108.46	0,191
113.46	0,344
114.46	0,336
117.46	0,016

Пример 12

Эффективность *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα в отношении пролиферации CD8+ Т-клеток и NK-клеток

[1038] В этом примере мы оценивали эффективность пяти вариантов слитых белков Fc-IL-2 с двойными или тройными аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα, гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46. В рамках этого сравнения мы оценивали эффективность *in vitro* с использованием анализа пролиферации мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) человека.

Способы

[1039] Криоконсервированные мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), взятые от нескольких доноров (Cellular Technology Limited), размораживали и дважды промывали культуральной средой (RPMI-1640, 10% термоинактивированной FBS, 1x Pen/Strep, 1 x HEPES) для удаления DMSO. После выдерживания клеток в течение ночи при 37 °C в культуральной среде, PBMC высевали в 96-луночный круглодонный планшет (Corning № 9018) при плотности 250 000 клеток на лунку и обрабатывали возрастающими концентрациями вариантных белков Fc-IL-2 в течение 5 дней. На пятый день клетки дважды промывали PBS и инкубировали с красителем на жизнеспособность (Molecular Probes № L34966) в течение 30 минут. Затем клетки промывали буфером для FACS (1% FBS в PBS) и окрашивали панелью антител к CD3, CD8, CD16 и CD56 для проточной цитометрии в течение 40 минут при комнатной температуре для определения CD8+ Т-клеток как CD3+ CD8+ и NK-клеток как CD3-, CD16+, CD56+. После окрашивания поверхности клетки фиксировали (BD № 554722) в течение 20 минут с последующим внутриклеточным окрашиванием антителом к Ki67 в течение 1 часа в присутствии буфера для пермеабилизации (BD № 554723). Клетки дважды промывали в буфере для FACS и анализировали с использованием LSR Fortessa X-20 (BD Biosciences) для окрашивания Ki67 на пролиферацию в различных субпопуляциях лимфоцитов.

Результаты

[1040] Данные показали, что варианты слитых белков Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 (SEQ ID NO: 105, 107, 108 и 114), гетеродимеризованные с Fc-доменом SEQ ID NO: 46, приводят к сходной пролиферации CD8+ Т-клеток (значения EC50 7,2–10,5 нМ) и NK-клеток (значения EC50 0,9–1,8 нМ) по сравнению со слитым белком Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117; CD8+ EC50 = 9,5 нМ; NK-клетки EC50 = 0,9 нМ). Средние значения для

семи-девяти биологических повторов (n = от 7 до 9 людей-доноров PBMC) обобщены в таблице 13, а на Фиг. 8 проиллюстрированы средние значения ± стандартное отклонение для технических повторов репрезентативного донора.

Таблица 13

Значения EC50 для пролиферации CD8+ Т-клеток и NK-клеток под действием вариантов Fc-IL-2 с двумя или тремя аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα

Название гетеродимера	$CD8^+$ Т-клетки, EC50 (нМ)	NK-клетки, EC50 (нМ)
105.46	9,7	0,9
107.46	9,5	1,0
108.46	7,2	1,8
113.46	10,5	1,1
114.46	10,4	1,5
117.46	9,5	0,9

Пример 13

Эффективность *in vitro* вариантов слитых белков Fc-IL-2 в отношении CD8+ Т-клеток и клеток Treg яванского макака

[1041] В этом примере мы определили эффективность *in vitro* четырех вариантов слитых белков Fc-IL-2, гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46, в отношении клеток яванского макака. Для этого сравнения мы оценивали активацию STAT5 мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) яванского макака.

Способы

[1042] *Анализ STAT5 в PBMC*: Криоконсервированные PBMC яванского макака, взятые от нескольких животных (BioIVT), размораживали и дважды промывали культуральной средой (RPMI-1640, 10% HI FBS, 1 x PS, 1x NEAA, 25 мМ HEPES) для удаления DMSO. PBMC высевали в 96-луночный круглодонный планшет (Corning № 9018) при плотности 250 000 клеток в культуральной среде на лунку. После периода покоя 30 минут при 37 °C PBMC обрабатывали последовательными разведениями вариантов слитых белков Fc-IL-2 в течение 30 минут. После инкубации клетки фиксировали предварительно подогретым буфером Phosflow Fix Buffer I (Becton Dickinson № 557870) в течение 20 минут при комнатной температуре. Клетки дважды

промывали и пермеабилизировали предварительно охлажденным буфером Phosflow Perm Buffer III (Becton Dickinson № 558050) в течение 30 минут на льду с последующей инкубацией с панелью антител к CD3, CD4, CD8, CD25, FoxP3 и фосфорилированным STAT5 (pSTAT5) в течение 60 минут для определения CD8+ Т-клеток как CD3+, CD8+ и Treg клеток как CD3+, CD4+, CD25hi, FoxP3+. Затем клетки дважды промывали в буфере для FACS и анализировали с использованием LSR Fortessa X-20 (BD Biosciences) на предмет активации STAT5 (т. е. фосфорилирования STAT5) в субпопуляциях PBMC. Для определения значений EC50 для слитых вариантов Fc-IL-2 использовали геометрическое среднее интенсивности флуоресценции (MFI) pSTAT5. Данные в таблице 14 и на Фиг. 9 представляют собой средние значения EC50 по семи яванским макакам. Планки погрешностей на Фиг. 9 представляют собой среднюю стандартную ошибку.

Результаты

[1043] Данные продемонстрировали сходную эффективность вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека (SEQ ID NO: 107, 108, 113 и 114), гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 46, для активации STAT5 в клетках Treg яванского макака со значениями EC50 в диапазоне от 2,7 до 4,8 нМ. Это представляет собой 1350–2400-кратное снижение активации STAT5 в клетках Treg для всех четырех вариантов белков Fc-IL-2 по сравнению со слитыми белками Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117; EC50 = 0,002 нМ). Все четыре варианта слитых белков Fc-IL-2 продемонстрировали активацию STAT5 в Т-клетках CD8+ (значения EC50: от 3,9 нМ до 5,9 нМ), сопоставимую со слитым белком Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 117; EC50 = 2,9 нМ). Результаты обобщены в таблице 14 и проиллюстрированы на Фиг. 9.

Таблица 14

Значения EC50 для активации STAT5 в клетках Treg и CD8+ Т-клетках яванского макака с помощью вариантных белков Fc-IL-2

Название гетеродимера	Treg EC50 (нМ)	CD8+ Т-клетки, EC50 (нМ)
107.46	4,3	4,9
108.46	4,8	5,9
113.46	3,7	5,4

114.46	2,8	3,9
117.46	0,002	2,9

Пример 14

Конструирование, экспрессия и очистка мышиных суррогатных вариантов IL-2 в качестве слитых белков Fc

[1044] Для облегчения исследований *in vivo* вариантов слитых белков Fc-IL-2 на мышах был разработан ряд суррогатных молекул с той же архитектурой, как описано в примере 2, но при этом последовательности, составляющие IL-2 и Fc, были мышиного, а не человеческого происхождения. Соответственно, все суррогатные варианты слитых белков Fc-IL-2 содержали модифицированный мышиный гетеродимер IgG2a Fc «выступ-во-впадину» с заменами F234A/L235A/P329G (нумерация EC) в обеих цепях для устранения эффекторной функции, как описано ранее (Lo et. al., J. Biol. Chem., 292, 3900–3908, 2017), и варианты мышиного IL-2, слитые с содержащим «выступ» плечом Fc. Эти модификации Fc комбинировали с изменениями в области IL-2 для улучшения технологичности, а именно с заменой Cys140 на Ser для предотвращения нежелательной агрегации или модификации, которая в ином случае может возникнуть при непарном остатке Cys, и делецией первых 23 остатков зрелой нативной последовательности IL-2 для устранения неструктурированной polyGln-содержащей N-концевой вставки, присутствующей в мышином IL-2. Как и в случае молекул с человеческой последовательностью, гибкий линкер, содержащий 4 повтора мотива Gly-Gly-Gly-Gly-Ser, связывает IL-2 с партнером по слиянию — Fc. Были сконструированы суррогатные молекулы с одной или более заменами в интерфейсе связывания с IL-2Rα, соответствующие R38G, F42A, Y45G, E62A и L72G человеческого IL-2, которые сопоставляются с R52G, F56A, Y59G, E76A и L86G в мышиной последовательности IL-2. Иллюстративные мышиные суррогатные гетеродимеры Fc-IL-2v представлены в виде слитых белков Fc-IL-2v одной из SEQ ID NO: 165–171, гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 250 (сводные данные представлены в таблице 15).

Таблица 15

Иллюстративные гетеродимеры мышиных суррогатных вариантов слитых белков Fc-IL-2

Название гетеродимера	**Элементы**
165.250	IL2v_C140A

Название гетеродимера	Элементы
166.250	IL2v_F56A_Y59A_L86G_C140A
167.250	IL2v_F56A_C140A
168.250	IL2v_F56A_E76A_C140A
169.250	IL2v_F56A_Y59G_E76A__C140A
170.250	IL2v_R52G_E76A_C140A
171.250	IL2v_R52G_F56A_E76A_C140A

Экспрессия и способы очистки

[1045] Рекомбинантную экспрессию суррогатных молекул проводили согласно той же процедуре, которая была описана ранее в примере 3 для молекул с человеческими последовательностями. Очистку и итоговую количественную оценку суррогатных молекул также проводили согласно тем же процедурам, которые были описаны для молекул с человеческими последовательностями, за исключением того, что элюирование из анионообменной колонки Q-HP требовало градиента, доходящего до 300 мМ NaCl, и был добавлен конечный этап эксклюзионной хроматографии размеров (SEC) для удаления остаточной агрегации и гомодимерных загрязняющих примесей, присутствующих в анионообменном пуле. Этот заключительный этап проводили путем нанесения материала анионообменного пула на колонку для препаративной SEC Superdex 200 Prep Grade 16/600 (Cytiva), предварительно уравновешенную подвижной фазой 20 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, pH 7,5. Поскольку подвижная фаза была такой же, как буфер для конечного состава, диализ не требовался.

Результаты

[1046] Всего было экспрессировано и очищено семь вариантов слитых белков Fc-IL-2 мыши, содержащих модификации последовательности IL-2 мыши (таблица 16). Выходы после полной очистки для семи вариантных белков Fc-IL-2 мыши варьировали от 6 до 28 мг на литр экспрессионной культуры с конечными уровнями чистоты, равными или превышающими 97%.

Таблица 16

Выход и чистота для гетеродимеров вариантов мышиных суррогатных слитых белков Fc-IL-2

Название гетеродимера	Мутации в интерфейсе связывания с IL-2Rα	Выход после очистки (мг/л)	Чистота (%)
165.250	нет	9	99
166.250	F56A/Y59A/L86G	6	97
167.250	F56A	28	98
168.250	F56A/E76A	8	98
169.250	F56A/Y59G/E76A	6	98
170.250	R52G/E76A	9	100
171.250	R52G/F56A/E76A	8	97

Пример 15

Эффективность *in vitro* суррогатных мышиных вариантов слитых белков Fc-IL-2 в отношении клеток CTLL-2

[1047] В этом примере мы оценивали эффективность шести вариантов мышиных суррогатных слитых белков Fc-IL-2 с различными аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα, гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 250. Для этого сравнения мы проверили эффективность *in vitro* с использованием репортерной линии клеток CTLL-2 STAT5. Способы описаны в примере 4.

Результаты

[1048] Данные продемонстрировали диапазон эффективности мышиных суррогатных вариантов слитых белков Fc-IL-2 (SEQ ID NO: 166–171), гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 250, в отношении активации STAT5 в клетках CTLL-2, экспрессирующих тримерный рецептор IL-2 (IL-2Rα, IL-2Rβ и IL-2Rγ), со значениями EC50 от 0,12 до 88,7 нМ. Мышиные суррогатные белки продемонстрировали приблизительно 60–44 000-кратное уменьшение активности STAT5 в клетках CTLL-2 по сравнению со слитыми белками Fc-IL-2 с нативным интерфейсом связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 165; EC50 = 0,002). Результаты обобщены в таблице 17 и представляют собой средние значения для двух-четырех повторов. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 10, где данные представляют собой средние значения для двух-четырех повторов ± стандартное отклонение.

Таблица 17

Значения EC50 для активации STAT5 в клетках CTLL-2 с помощью мышиных суррогатных вариантов Fc-IL-2

Название гетеродимера	pSTAT5 EC50 (нМ)
165.250	0,002
166.250	5,4
167.250	0,120
168.250	63,1
169.250	51,4
170.250	9,6
171.250	88,7

Пример 16

Эффективность *in vitro* мышиных суррогатных слитых белков Fc-IL-2 в отношении клеток Ba/F3, экспрессирующих IL-2Rβ/γ

[1049] В этом примере мы оценивали эффективность четырех мышиных суррогатных вариантов слитых белков Fc-IL-2 с аминокислотными заменами в IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2/IL-2Rα, гетеродимеризованных с Fc-доменом SEQ ID NO: 250. Для этого сравнения мы проверили эффективность *in vitro* посредством оценки пролиферации клеток Ba/F3.

Способы

[1050] Сконструировали клетки Ba/F3 для экспрессии мышиных IL-2Rβ и культивировали в среде для тканевого культивирования (RPMI-1640, 10% термоинактивированной FBS и 1 мкг/мл пуромицина, 10 нг/мл IL-3). Для оценки эффективности варианта слитого белка Fc-IL-2 клетки Ba/F3 дважды промывали в среде без IL-3 и высевали в черный 96-луночный планшет, обработанный для тканевого культивирования (Corning №3603) с плотностью 15 000 клеток на лунку в полной среде без IL-3. Клетки Ba/F3 обрабатывали возрастающими концентрациями вариантов слитых белков Fc-IL-2 в течение 48 часов при 37 °C. Для измерения пролиферации к клеткам добавляли alamarBlue в конечной концентрации 10% и инкубировали в течение 3 часов при 37 °C. После инкубации измеряли флуоресценцию с помощью аппарата для прочтения SpectroMax (Molecular Devices). Результаты обобщены в таблице 18 и представляют собой средние значения от трех повторностей, а также проиллюстрированы

на Фиг. 11, где данные представляют собой средние значения для трех повторностей ± стандартное отклонение.

Результаты

[1051] Мышиные суррогатные варианты слитых белков Fc-IL-2 (SEQ ID NO: 166, 167, 168 и 171), гетеродимеризованные с Fc-доменом SEQ ID NO: 250, продемонстрировали сходную эффективность в клетках Ba/F3, экспрессирующих IL-2Rβ и IL-2Rγ, со значениями EC50 для пролиферации клеток от 5,2 до 20,6 нМ. Эти значения были сходны с пролиферацией, вызванной слитым белком Fc-IL-2 мыши с нативной последовательностью IL-2 в интерфейсе связывания с IL-2Rα (SEQ ID NO: 165; EC50 = 4,1 нМ). Результаты обобщены в таблице 18 и проиллюстрированы на Фиг. 11.

Таблица 18

Значения EC50 для пролиферации клеток Ba/F3, вызванной суррогатными мышиными вариантами Fc-IL-2

Название гетеродимера	**EC50 для пролиферации (нМ)**
165.250	4,1
166.250	9,5
167.250	5,2
168.250	20,6
171.250	13,0

Пример 17

Фармакокинетика однократной дозы вариантов Fc-IL-2 после в/в введения яванским макакам

[1052] В этом примере мы сравнивали фармакокинетику (ФК) однократной дозы четырех различных вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека, вводимой яванским макакам.

Способы

[1053] Четыре варианта гетеродимеров вариантов Fc-IL-2 (107.46, 108.46, 113.46 и 114.46) вводили яванским макакам n = 3/группа (Covance, WI, США) в дозе 0,1 мг/кг посредством однократной внутривенной (в/в) болюсной инфузии для характеризации их базовых ФК-профилей. Образцы плазмы, последовательно взятые у обезьян,

анализировали с использованием селективного биоаналитического метода, имеющего достаточную чувствительность для определения профилей зависимости концентрации в сыворотке от времени и средних ФК-параметров в сыворотке с помощью некомпартментного анализа (NCA). В этом биоаналитическом методе использовали антитело к человеческому IL-2 (R&D, MN, США) в качестве захватывающего реагента и конъюгированные с биотином козьи антитела к IgG человека (Southern Biotech, AL, США) в качестве вторичного реагента с меченым SULFO-TAG™ стрептавидином (MesoScale Discovery, MD, США) для электрохемилюминисцентного (ECL) обнаружения на планшетном сканере Mesoscale Discovery Quickplex SQ 120. Для калибровочной кривой использовали соответствующие отдельные варианты слитых белков Fc-IL-2 в качестве эталонных стандартов в матрикс макак с пиками, аппроксимированной для 4-параметрической логистической модели с весовой функцией 1/Y2. Концентрации аналита определяли по ECL-сигналам, аппроксимированным к калибровочной кривой. Профили зависимости концентрации в плазме от времени использовали для расчета среднего значения ± стандартное отклонение ФК-параметров сыворотки с помощью некомпартментного анализа (NCA).

Результаты

[1054] Анализ ФК показал, что все четыре варианта слитых белков Fc-IL-2 имели IgG-подобную ФК со значениями клиренса (Cl) в диапазоне от 31,16 до 41,17 мл/д/кг после в/в введения яванским макакам. Гетеродимеры Fc-IL-2v 114.46 и 108.46, содержащие модификации R38G/F42A/E62A и F42A/Y45G/E62A соответственно, имели сниженный Cl относительно гетеродимеров 113.46 и 107.46 Fc-IL-2v, которые имели модификации R38G/E62A или F42A/E62A соответственно. Таким образом, гетеродимеры Fc-IL-2v, содержащие три мутации в интерфейсе IL-2/IL-2Rα, имели улучшенный Cl по сравнению с гетеродимерами Fc-IL-2v, содержащими две мутации в интерфейсе IL-2/IL-2Rα. Результаты обобщены в таблице 19 и проиллюстрированы на Фиг. 12.

Таблица 19

Значения ФК однократной дозы для гетеродимеров Fc-IL-2v у яванских макак

Название гетеродимера	**$AUC_{0\text{-послед.}}$ (мкг*д/мл)**	**Cl (мл/день/кг)**
113.46	2,86 ± 0,22	34,04 ± 3,14
107.46	2,48 ± 15,6	41,17 ± 7,76
114.46	2,82 ± 0,42	32,89 ± 4,76
108.46	3,03 ± 0,67	31,16 ± 8,00

AUC0-послед. — площадь под кривой от нулевого момента времени до времени последней измеримой концентрации

Пример 18

Фармакокинетика многократных доз вариантов Fc-IL-2 после п/к введения яванским макакам

[1055] В этом примере мы сравнивали ФК при многократных доз двух рекомбинантных вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека, вводимых яванским макакам.

Способы

[1056] Рекомбинантные гетеродимеры Fc-IL-2v человека 107.46 и 114.46) вводили в яванским макакам n = 4/группа (Covance, WI, США) в дозах 30, 100 и 300 мкг/кг посредством трех подкожных введений для характеризации базовых профилей ФК. Последовательно собранные у макак образцы плазмы анализировали с использованием биоаналитического метода, в котором использовали антитело к человеческому IL-2 (R&D, MN, США) в качестве захватывающего реагента и конъюгированные с биотином козьи антитела к IgG человека (Southern Biotech, AL, США) в качестве вторичного реагента с меченым SULFO-TAG™ стрептавидином (MesoScale Discovery, MD, США) для электрохимического обнаружения на планшетном сканере Mesoscale Discovery Quickplex SQ 120. Для калибровочной кривой использовали соответствующие отдельные варианты слитых белков Fc-IL-2 в качестве эталонных стандартов в матрикс макак с пиками, аппроксимированной для 4-параметрической логистической модели с весовой функцией 1/Y2. Концентрации аналита определяли по ECL-сигналам, аппроксимированным к калибровочной кривой. Концентрации аналита определяли по ECL-сигналам, аппроксимированным к калибровочной кривой. Профили зависимости концентрации в плазме от времени использовали для расчета среднего значения ± стандартное отклонение ФК-параметров плазмы с помощью некомпартментного анализа (NCA).

Результаты

[1057] Анализ ФК после многократного подкожного введения яванским макакам продемонстрировал, что варианты слитых белков Fc-IL-2 (SEQ ID NO: 107.46 и 114.46) показали почти пропорциональную дозе ФК при Cmax с признаками опосредованного мишенью распределения лекарственного средства в терминальной фазе. Вариант Fc-IL-2,

содержащий мутации R38G/F42A/E62A (гетеродимер 114.46), имел улучшенные значения AUC и Cmax по сравнению с вариантом Fc-IL-2, содержащим мутации F42A/E62A (гетеродимер 107.46). Меньшее различие в AUC при дозе 3 и сниженный коэффициент накопления (AR) согласуется с более высоким Cl, опосредованным IL-2-рецептором. Также имелись признаки появления антител к лекарственному средству (ADA) из-за человеческих последовательностей IL-2 и Fc, которые могут способствовать уменьшению уровня воздействия после введения дозы 2. Результаты ФК многократных доз обобщены в таблице 20 и проиллюстрированы на Фиг. 13.

Таблица 20

Значения ФК многократных доз гетеродимеров Fc-IL-2v после многократных подкожных введений яванским макакам

Название гетеродимера	Доза (мкг/кг)	$Cmax_{0–14д}$ (мкг/мл)	$AUC_{0-14д}$ (мкг*день/мл)	$AUC_{28-42д}$ (мкг*день/мл)	Среднее AR	ADA
107.46	30	0,11 ± 0,03	0,31 ± 0,03	0,05*	0,16	3/3
	100	0,41 ± 0,01	1,11 ± 0,18	0,92 ± 0,025	0,83	0/3
	300	1,61 ± 0,18	3,78 ± 0,30	2,69 ± 0,07	0,71	1/3
114.46	30	0,12 ± 0,02	0,26 ± 0,03	0,16 ± 0,01	0,60	3/3
	100	0,68 ± 0,03	1,64 ± 0,60	0,94 ± 0,06	0,57	1/3
	300	1,81 ± 0,19	4,27 ± 0,29	3,57 ± 1,12	0,83	1/3

CO — стандартное отклонение; AR — коэффициент накопления;

*Данные для одного животного с положительным по ADA состоянием на основе аномального снижения ФК и подтверждения мостовым анализом на ADA

Пример 19

Размножение CD8+ Т-клеток и регуляторных Т-клеток яванского макака после подкожного введения многократных доз вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека

[1058] В этом примере мы оценивали *in vivo* фармакодинамику вариантов слитых белков Fc-IL-2 человека. Для этой оценки мы отслеживали количество CD8+ Т-клеток периферической крови и клеток Treg с использованием проточной цитометрии.

Способы

[1059] Рекомбинантные гетеродимеры Fc-IL-2v человека 107.46 и 114.46 вводили в яванским макакам n = 4/группа (Covance, WI, США) в дозах 30, 100 и 300 мкг/кг посредством трех подкожных введений для характеризации фармакодинамики. Образцы периферической крови собирали для иммунофенотипирования посредством проточной цитометрии. Каждый образец цельной крови инкубировали в пробирках Trucount (BD Biosciences № 340334) в течение 30 минут с панелью антител, включающей CD45, CD3, CD4, CD8, CD25, для идентификации CD8+ Т-клеток и клеток Treg. Выполняли внутриклеточное окрашивание антителами к FoxP3 после инкубации клеток с буфером FoxP3 / буфером для транскрипции (Invitrogen № 0-5523-00). Абсолютное количество клеток на микролитр крови определяли с использованием гранул Trucount. Образцы пропускали через проточный цитометр BD™ LSR II (BD Biosciences, San Jose, CA, США) и анализировали с использованием FlowJo (версия 10.3, FlowJo LLC, Ashland, OR, США). Кратность изменения числа клеток в различные моменты времени рассчитывали от количества клеток до обработки. На Фиг. 14 показаны средние изменения кратности ± стандартная ошибка для указанных типов клеток.

Результаты

[1060] Подкожное введение гетеродимеров Fc-IL-2v 107.46 и 114.46 приводило к дозозависимому увеличению размножения CD8+ Т-клеток и клеток Treg с пиком размножения около дня 5 после каждой дозы. Гетеродимер 114.46 (вариант, содержащий R38G/F42A/E62A) вызывал снижение размножения клеток Treg в более чем 4 раза или ниже по сравнению с гетеродимером 107.46 (вариант, содержащий F42A/E62A). Наблюдали 6,4-кратное размножение Treg под действием 114.46 по сравнению с 27,3-кратным размножением Treg под действием 107.46 при дозе 300 мкг/кг. Значения кратности увеличения абсолютного числа клеток на мкл крови по сравнению с количеством клеток до обработки представлены на Фиг. 14 и показаны в таблицах 21 и 22 соответственно.

Таблица 21

Кратность изменения количества $CD8^+$ Т-клеток на день 5 после повторного подкожного введения гетеродимеров Fc-IL-2v 107.46 и 114.46 яванским макакам

Название гетеродимера	Доза (мкг/кг)	Доза 1	Доза 2	Доза 3
107.46	30	1,2 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,0 ± 0,1
	100	1,8 ± 0,1	3,4 ± 0,8	2,5 ± 1,1
	300	5,3 ± 1,1	9,2 ± 2,2	4,9 ± 1,4

114.46	30	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,2
	100	2,6 ± 1,0	4,3 ± 1,7	2,4 ± 1,1
	300	5,8 ± 2,6	14,9 ± 6,1	5,3 ± 0,9

Кратность изменения рассчитана относительно уровней до дозы. Показано среднее значение ± стандартное отклонение

Таблица 22

Кратность изменения количества клеток Treg на день 5 после повторного подкожного введения гетеродимеров Fc-IL-2v 107.46 и 114.46 яванским макакам

Название гетеродимера	Доза (мкг/кг)	Доза 1	Доза 2	Доза 3
107.46	30	2,6 ± 1,3	1,7 ± 0,8	1,4 ± 0,1
	100	11,0 ± 8	12,3 ± 11,1	8,7 ± 5,5
	300	27,3 ± 4,2	29,3 ± 6,4	24,7 ± 2,3
114.46	30	2,6 ± 0,8	2,4 ± 1,4	2,7 ± 1,5
	100	4,9 ± 1,7	3,9 ± 1,1	3,3 ± 0,3
	300	6,4 ± 2,3	8,3 ± 1,1	10,8 ± 3,1

Кратность изменения рассчитана относительно уровней до дозы. Показано среднее значение ± стандартное отклонение

Пример 20

Активация CD8+ Т-клеток от субъектов с хроническим ВГВ вариантным белком Fc-IL-2

[1061] В этом примере мы оценивали воздействие *in vitro* варианта слитого белка Fc-IL-2 человека на специфичный к антигену ВГВ ответ CD8+ Т-клеток. Для этой оценки мы использовали анализ вторичного ответа на антиген мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) субъектов с хроническим ВГВ (ХВГ).

Способы

[1062] Криоконсервированные мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), взятые от ХВГ-субъектов (n = 8 доноров; BioIVT), размораживали и дважды промывали культуральной средой (RPMI-1640, 10% HI FBS, 1 x PS, 1x NEAA, 25 мМ HEPES) для удаления DMSO. PBMC высевали в 96-луночный круглодонный планшет (Corning № 9018) при плотности 250 000 клеток в культуральной среде на лунку и

стимулировали в течение 6 дней ядерными пептидами ВГВ (15-мерный перекрывающий пул пептидов, покрывающий всю последовательность корового антигена ВГВ) или контрольными актиновыми пептидами (JPT Peptide Technologies № PM-ACTS) при 100 нг/мл в присутствии или в отсутствие гетеродимера Fc-IL-2v 114.46 в концентрации 8 нМ. На день 6 PBMC повторно стимулировали в течение ночи пептидами и затем окрашивали панелью антител к CD3, CD4 и CD8 для проточной цитометрии в течение 45 минут при комнатной температуре. После окрашивания поверхности клетки фиксировали буфером для фиксации (Invitrogen № 00-8222-49), пермеабилизировали 1 х буфером для пермеабилизации (Invitrogen № 00-8333) и окрашивали антителами к внутриклеточным маркерам IFN-γ и Ki67. Затем клетки промывали и анализировали с использованием прибора LSR Fortessa X-20 (BD). Частоты CD8+ Т-клеток (среднее значение ± стандартное отклонение), положительных по IFN-γ и Ki67, использовали для сравнения групп обработки. Статистическую значимость определяли с использованием однопараметрического дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорным критерием Тьюки.

Результаты

[1063] Данные показали, что стимуляция PBMC от субъектов с хроническим ВГВ гетеродимером Fc-IL-2v 114.46 приводила к увеличению процента экспрессии IFN-γ и Ki67 в CD8+ Т-клетках в ответ на пептиды ВГВ. По сравнению с группой, не обработанной вариантом Fc-IL-2 (+ ядерный пептид ВГВ), обработка вариантом Fc-IL-2 увеличивала частоту IFN-γ+ CD8+ Т-клеток в среднем в 3,3 раза среди клеток, обработанных контрольными актиновыми пептидами, и в 5,1 раза среди клеток, обработанных ядерными пептидами ВГВ. Обработка вариантом Fc-IL-2 также увеличивала частоту Ki67+ CD8+ Т-клеток в 7,9 раза среди обработанных актином клеток и в 9,6 раза среди клеток, обработанных ядерным пептидом ВГВ. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 15.

[1064] Таким образом, оценки примеров 1–20, включая биофизические данные, данные клеточных анализов *in vitro*, данные анализов фармакодинамики и фармакокинетики *in vivo* по приматам, не являющимся человеком, продемонстрировали несколько преимуществ молекулы Fc-IL-2v, содержащей три мутации R38G, F42A, E62A в IL-2 (гетеродимер 114.46), по сравнению с другими исследованными IL-2v. Что касается биофизических данных, гетеродимер 114.46 продемонстрировал отсутствие измеримой аффинности связывания или определимой изотермы связывания с IL-2Rα по данным анализа SPR (пример 8, K_D > 60 мкМ) и нарушенную аффинность связывания с IL-2Rα,

важную для снижения эффективности Treg посредством тримерного IL-2Rαβγ, конститутивно экспрессированного на клетках Treg. Кроме того, молекула 114.46 сохраняла свое связывание с Fc-IL-2Rβγ по данным анализа SPR (пример 8, K_D = 76 пМ), что важно для активации эффекторных клеток (например, CD8+ Т-клеток). Что касается клеточных анализов *in vitro*, гетеродимер 114.46 значительно снижал эффективность по сравнению с пролейкином на клетках CTLL-2 (более чем в 30 000 раз), которые экспрессируют высокие уровни IL-2Rα в составе тримерного рецептора IL-2 (IL-2Rα, IL-2Rβ и IL-2Rγ), и, таким образом, служат чувствительным анализом активации посредством тримерного IL-2Rαβγ. Кроме того, анализы первичных клеток PBMC показали, что активация Treg гетеродимером 114.46 была снижена примерно в 3000 раз по сравнению с пролейкином, тогда как активация и пролиферация CD8+ Т-клеток и NK-клеток не была затронута (примеры 10 и 12). Что касается данных фармакокинетики (ФК), полученных на моделях приматов, не являющихся человеком, гетеродимер 114.46 имел улучшенные ФК-параметры площади под кривой (AUC) и клиренса (Cl) (примеры 17 и 18) по сравнению с другими исследованными молекулами Fc-IL-2v, такими как содержащие только две мутации в интерфейсе IL-2/IL-2Rα (например, гетеродимерами 113.46 (R38G, E62A) и 107.46 (F42A, E62A)). Кроме того, размножение Treg *in vivo* под действием гетеродимера 114.46 было снижено более чем в 4 раза по сравнению с гетеродимером 107.46, который содержал только две мутации в интерфейсе IL-2/IL-2Rα (пример 19).

Пример 21

Противовирусное и иммунное действие мышиных суррогатных гетеродимеров Fc-IL-2 в моделях трансгенных по ВГВ мышей

[1065] В этом примере мы дополнительно подтверждаем *in vivo* противовирусную эффективность, а также иммунологическую активность мышиного варианта слитого белка Fc-IL-2. Для этой оценки использовали трансгенную по ВГВ мышиную модель и измеряли периферические уровни ДНК ВГВ, а также количество и функцию лейкоцитов, включая специфичные к ВГВ CD8+ Т-клетки в печени после лечения.

Способы

[1066] Мыши для применения в данном исследовании представляли собой компетентных по репликации ВГВ трансгенных мышей (линия 1.3.32 на фоне C57BL/6; описаны в Guidotti, *et al.*, *J. Virol.* (1995) 69(10):6158--69). Все мыши получали 2 x 10^4 – 5 x 10^6 специфичных к ядру ВГВ наивных $CD8^+$ Т-клеток (Cor93 TCR) в день 0, как описано в Benechet, *et al. Nature*, (2019) 574(7777):200-205. Мышей либо не лечили

(отрицательный контроль), либо лечили посредством введения от 0,05 до 0,5 мг/кг мышиных суррогатных молекул Fc-IL-2 (например, SEQ ID NO: 167.250 или 165.250) через 24 часа после переноса Cor93 TCR. Цельную кровь собирали в определенные моменты времени (дни -21, 1, 3, 5) и сыворотку, выделенную из образцов цельной крови, анализировали на ДНК ВГВ. Через три-пять дней после переноса Cor93 TCR мышей умерщвляли, и лейкоциты выделяли из печени и селезенки. Количество и функцию лейкоцитов, включая ВГВ-специфические Т-клетки, оценивали как описано в Guidotti, *et al., Cell* (2015) 161(3):486-500. Проводили гистологическую оценку печени (окрашивание H&E и иммунофлуоресценция или иммуногистохимия на HBcAg) на фиксированных образцах.

Пример 22

Противоопухолевая активность мышиного суррогатного гетеродимера Fc-IL-2v

[1067] В этом примере мы оценивали противоопухолевую активность мышиного суррогатного гетеродимера Fc-IL-2v 168.250 на мышиной модели опухоли.

Способы

[1068] Самкам мышей C57BL/6 (The Jackson Laboratory) инокулировали подкожно 2 x 10^5 клеток B16-F10. Мышей на день 0 рандомизировали, когда средний объем опухоли достигал 94,8 мм ^{3} (вариабельность 1,8%) в 10 животных/группу лечения. Мышиный суррогатный гетеродимер Fc-IL-2v 168.250 или контрольные белки мышиного Fc из IgG2a вводили внутрибрюшинно один раз в неделю в дозе 0,5 мг/кг, начиная с дня 4. Размеры опухоли измеряли три раза в неделю для всех животных с использованием формулы: объем опухоли (мм^3) = (длина × ширина^2 × π) / 6. Статистическую значимость различия в выживаемости между группами определяли с помощью логрангового критерия Кокса — Мантеля. Клиническое состояние животных оценивали ежедневно, а также оценивали потерю массы тела и опухолевую нагрузку в соответствии с этическими рекомендациями. Опухолевую нагрузку, превышающую 2000 мм^3, или тяжелое изъязвление опухоли, каверны или кровотечения в течение нескольких дней считали критериями для выполнения эвтаназии.

Результаты

[1069] Данные показали, что лечение мышиным суррогатным гетеродимером Fc-IL-2v 168.250 значительно увеличивало выживаемость (медианная выживаемость: 14 дней; $p \leq 0,05$) по сравнению с контрольным лечением белком Fc (медианная выживаемость: 8,5 дня) мышей с опухолями B16-F10. Также оценивали ингибирование

роста опухоли, и он продемонстрировал, что мышиный суррогатный вариант Fc-IL-2 приводил к умеренному ингибированию роста опухоли на день 7 по сравнению с лечением контрольным белком Fc (среднее ингибирование роста опухоли = 33,90% и 36,95%). На день 12 после лечения объем опухоли у выживших животных в группе варианта Fc-IL-2 был уменьшен по сравнению с несколькими выжившими животными в группе лечения контрольным белком Fc. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 16 и 17.

Пример 23

Противоопухолевая активность мышиного суррогатного гетеродимера Fc-IL-2v отдельно и в комбинации с антителом к PD-1 на модели опухоли CT26

[1070] В этом примере оценивали противоопухолевую активность мышиного суррогатного гетеродимера Fc-IL-2v 171.250 отдельно и в комбинации с антителом к PD-1 мыши в модели мышиной сингенной опухоли аденокарциномы толстой кишки CT26. Отслеживали опухолевую нагрузку, а также выживаемость животных.

[1071] Самкам мышей C57BL/6 (Taconic Biosciences) инокулировали подкожно 0,8 x 10^6 клеток CT26. На день 0, когда объем опухоли достигал среднего значения 80–100 $мм^3$ у 10 животных/группу лечения, мышей рандомизировали. Мышиный суррогатный гетеродимер Fc-IL-2v 171.250 или контрольные белки мышиного Fc из IgG2a вводили внутрибрюшинно один раз в неделю в дозе 0,50 мг/кг или 0,25 мг/кг, начиная с дня 0. Антитело к PD-1 (BioXcell; клон RMP 1–14) или изотипический контроль IgG2a крысы вводили внутрибрюшинно два раза в неделю в дозе 10 мг/кг, начиная с дня 0. Размеры опухоли измеряли три раза в неделю для всех животных с использованием формулы: объем опухоли ($мм^3$) = 0,5 ×длина × $ширина^2$. Статистические сравнения данных об объеме опухоли выполняли с использованием измерений, выполненных на день 15 исследования, когда во всех группах оставалось 10 животных. Попарное сравнение групп проводили на основе t-критерия с поправкой Бонферрони. Значение $p \leq 0,05$ считали значимым. Статистическую значимость различия в выживаемости между группами определяли с помощью логрангового критерия Кокса — Мантеля. Оценивали клиническое состояние животных, а также потерю массы тела и опухолевую нагрузку в соответствии с этическими рекомендациями. Опухолевую нагрузку, превышающую 2000 $мм^3$, или тяжелое изъязвление опухоли, каверны или кровотечения в течение нескольких дней считали критериями для выполнения эвтаназии. Рассчитывали средние объемы опухоли ± станд. ош. среднего.

Результаты

[1072] Данные продемонстрировали, что лечение мышиным суррогатным гетеродимером Fc-IL-2v 171.250 отдельно или в комбинации с антителом к PD-1 значительно ингибировало рост опухоли CT26 (t-критерий на день 15; $p \leq 0,05$). Кроме того, лечение гетеродимером Fc-IL-2v 171.250 в дозе 0,50 мг/кг или в комбинации с антителом к PD-1 в дозе 0,25 и 0,50 мг/кг значительно увеличивало выживаемость (логранговый критерий Кокса — Мантеля; $p = <0,0001$), увеличивая медианную выживаемость до 28 дней (171.250 при 0,50 мг/кг + антитело к PD-1), по сравнению с лечением контрольным белком Fc (медианная выживаемость 16 дней). Результаты проиллюстрированы на Фиг. 18 и 19.

Пример 24

Противовирусное действие мышиного суррогатного гетеродимера Fc-IL-2v и антитела к PD-L1 в мышиной модели хронической инфекции LCMV

[1073] В этом примере мы оценивали *in vivo* противовирусную эффективность мышиного варианта слитого белка Fc-IL-2 отдельно и в комбинации с антителом к PD-L1. Для этой оценки использовали мышиную модель хронической инфекции вирусом лимфоцитарного хориоменингита (LCMV) и измеряли титр вируса в сыворотке, а также титр вируса в печени и количество CD8+ Т-клеток после лечения.

Способы

[1074] Мышей C57BL/6 инфицировали LCMV, клон 13, в количестве $2,0 \times 10^6$ бляшкообразующих единиц (БОЕ) посредством инъекции в хвостовую вену. В дни 16 и 23 после инфицирования мышам (n = 5–7 мышей/группа) вводили по 0,4 мг/кг только Fc-контроля (mIgG2a_LALA_PG Fc KiH; SEQ ID NO: 172 и 173), 0,4 мг/кг мышиного гетеродимера Fc-IL-2v 171.250, 10 мг/кг мышиного антитела к PD-L1 или комбинацию 0,4 мг/кг мышиного гетеродимера Fc-IL-2v 171.250 и 10 мг/кг мышиного антитела к PD-L1 и оценивали титр вируса в печени. Для оценки титра вируса в сыворотке мышам (n = 6–8 мышей/группа) вводили только 0,4 мг/кг Fc-контроля, 0,4 мг/кг мышиного гетеродимера Fc-IL-2v 171.50, 10 мг/кг мышиного антитела к PD-L1 или комбинацию 0,4 мг/кг мышиного гетеродимера Fc-IL-2v 171.250 и 10 мг/кг мышиного антитела к PD-L1 в дни 21, 27 и 37 после инфицирования.

GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWF VNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTI SKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKN TEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 172)

GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWF VNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTI SKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLSCAVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNT EPVLDSDGSYFMVSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 173)

[1075] Мышей умерщвляли на день 28 после инфицирования и определяли титр вируса в гомогенизированных тканях печени с использованием анализа бляшкообразования. Мышей умерщвляли на день 40 после инфицирования и определяли титр вируса в сыворотке с использованием анализа бляшкообразования. Для иммунного фенотипирования посредством проточной цитометрии часть образцов ткани печени обрабатывали с использованием набора Liver Dissociation Kit (Miltenyi Biotec №130-105-807) и получали суспензию одиночных клеток с использованием гомогенизатора тканей gentleMACS (Miltenyi Biotec). Клетки окрашивали панелью антител, включающей TCRβ, CD4, CD8 и CD44. Абсолютное количество CD8+ Т-клеток рассчитывали на основании объема образца, полученного с помощью проточного цитометра MACSQuant Analyzer 10. Образцы анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo (версия 10.3, FlowJo LLC, Ashland, OR, США). Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка. Статистическую значимость определяли с использованием ANOVA с апостериорным критерием Тьюки.

Результаты

[1076] По сравнению с лечением только Fc-контролем (mIgG2a_LALA_PG Fc KiH; SEQ ID NO: 172 и 173), монотерапия гетеродимером Fc-IL-2v 171.250 или антителом к PD-L1 снижала титр LCMV в печени приблизительно в 9 раз в каждой группе на день 28. Лечение гетеродимером Fc-IL-2v в комбинации с антителами к PD-L1 снижало титры LCMV в печени в 20 раз. По сравнению с лечением только Fc-контролем (mIgG2a_LALA_PG Fc KiH; SEQ ID NO: 172 и 173), монотерапия гетеродимером Fc-IL-2v 171.250 или антителом к PD-L1 также снижала титр вируса в сыворотке приблизительно в 15 раз и в 4 раза соответственно на день 40. Лечение гетеродимером Fc-IL-2v в комбинации с антителами к PD-L1 снижало титры LCMV в сыворотке приблизительно в 32 раза на день 40. Снижение титра LCMV в печени по сравнению с группой лечения только Fc сопровождалось увеличением частоты CD44+ CD8+ Т-клеток памяти в 3 раза в группе лечения вариантом слитого белка Fc-IL-2, в 4 раза в группе лечения антителом к PD-L1 и в 5 раз в группе лечения комбинацией. Результаты приведены на Фиг. 20.

Пример 25

Противовирусный эффект варианта мышиного слитого белка Fc-IL-2 и антитела против PD-L1 в мышиной модели инфекции AAB-ВГВ

[1077] В этом примере оценивали *in vivo* противовирусную эффективность мышиного суррогатного слитого белка Fc-IL-2, гетеродимеризованного с Fc-доменом SEQ ID NO: 250, отдельно и в комбинации с лечением антителом к PD-L1, с использованием мышиной модели персистентной инфекции AAB-ВГВ.

Способы

[1078] Мышей C57BL/6 инфицировали рекомбинантным аденоассоциированным вирусом (AAB), несущим геном ВГВ rAAV8-1.3HBVayw, в количестве 4,0 x 10^{10} копий вирусного генома на мышь путем внутривенной инъекции. Начиная с пяти недель после инфицирования, мышам (n = 8/группа) еженедельно вводили 0,5 мг/кг только белка Fc (mIgG2a_LALA_PG Fc KiH; SEQ ID NO: 172 и 173), 0,5 мг/кг мышиного варианта слитого белка Fc-IL-2 (SEQ ID NO: 167), 10 мг/кг моноклонального антитела к PD-L1 или комбинацию 0,5 мг/кг мышиного варианта Fc-IL-2 (SEQ ID NO: 167) и 10 мг/кг мышиного антитела к PD-L1 посредством внутрибрюшинной инъекции вплоть до дня 45. Через три дня после каждой дозы собирали образцы плазмы и измеряли уровни HBsAg, HBeAg и ДНК ВГВ. Уровни HBsAg и HBeAg в плазме определяли с помощью прибора ARCHITECT i2000 (Abbott Laboratories, Lake Bluff, IL, США). ДНК ВГВ в плазме анализировали с помощью системы ПЦР реального времени ABI7500 (Applied Biosystems, Foster City, CA, США) и набора для обнаружения (Sansure Biotech Inc., Changsha, Hunan, Китай). Уровни HBsAg и ДНК ВГВ в плазме представлены на Фиг. 21A и 21C в международных единицах (МЕ) на мл, а уровень HBeAg на Фиг. 21B — в единицах института Пауля Эрлиха (Paul Ehrlich Institute Unit, PEIU) на мл.

[1079] На день 56 всех мышей умерщвляли и образцы селезенки обрабатывали для получения суспензии отдельных клеток посредством механического разрушения и лизиса эритроцитов (с использованием лизирующего буфера ACK; Invitrogen № A1049201). Продуцирующие IFN-γ Т-клетки в спленоцитах мыши количественно определяли после стимуляции в течение ночи 2 x 10^5 клеток одной средой или 2 мкг/мл HBsAg или пептидных пулов корового антигена ВГВ (HBcAg) (15-мерные пептиды, покрывающие всю последовательность HBsAg или HBcAg) с использованием набора мышиного IFN-γ ELISpotPLUS (Mabtec № 3321-4APW-10). IFN-γ пятнообразующие единицы (ПОЕ) обнаруживали с использованием стрептавидин-ALP и хромогенного субстрата BCIP/NBT, входящего в набор. ПОЕ подсчитывали с использованием аппарата для прочтения AID iSpot ELISpot (Autoimmun Diagnostika GmbH, Strasburg, Германия). Ответы считали

положительными, если среднее значение для лунок с антигеном составляло более 15 ПОЕ /10^6 спленоцитов и превышало в 3 раза фоновое значение в лунках, содержащих только среду (плюс DMSO). Фоновые значения ПОЕ, полученные только в среде, вычитали из значений в лунках, обработанных пептидами, и данные представляли как среднее значение ПОЕ ± стандартная ошибка. Статистическую значимость различий между группами лечения вариантами Fc-IL-2 определяли с использованием критерия Краскелла — Уоллиса со сравнениями Данна.

Результаты

[1080] По сравнению с уровнями HBsAg, HBeAg и ДНК ВГВ до лечения, лечение мышиным суррогатным вариантом Fc-IL-2 отдельно или в комбинации с антителом к PD-L1 уменьшало уровни HBsAg, HBeAg и ДНК ВГВ на 0,5–4,5 log у всех мышей (n = 8 в каждой группе). В случае варианта Fc-IL-2 и группы с комбинацией с антителом к PD-L1, уровни HBsAg, HBeAg и ДНК ВГВ продемонстрировали тенденцию к более быстрой кинетике снижения по сравнению с лечением только вариантом Fc-IL-2. Это было наиболее очевидно для уровней HBeAg в группе комбинации, которые были на 5,4–16,7% ниже, чем в группе лечения вариантом Fc-IL-2 во все моменты времени после дня 17. На день 56 уровни HBeAg составляли 2,16 log PEIU/мл в группе варианта Fc-IL-2 и 1,80 log PEIU/мл в группе комбинации. Данные представлены на Фиг. 21.

[1081] ВГВ-специфичные Т-клеточные ответы измеряли на день 56 после начала лечения у инфицированных AAB-ВГВ мышей с помощью анализа IFN-γ ELISpot. По сравнению с контрольной группой мышей, получавших только Fc (19 ПОЕ/10^6 спленоцитов), группы лечения только вариантом Fc-IL-2 и лечения комбинацией Fc-IL-2 и PD-L1 имели повышенную продукцию IFN-γ Т-клетками (среднее значение 303 и 143 ПОЕ на 10^6 спленоцитов) после стимуляции пулом пептидов HBcAg. Аналогичным образом после стимуляции пулом пептидов HBsAg, группы лечения вариантом Fc-IL-2 и комбинацией Fc-IL-2 и PD-L1 показали более высокий ответ IFN-γ (1084 и 496 ПОЕ на 10^6 спленоцитов соответственно) по сравнению с группой Fc (69 ПОЕ на 10^6 спленоцитов). Результаты представлены на Фиг. 22.

[1082] Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, приведены только в иллюстративных целях и что различные модификации или изменения в них будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в объем и сферу применения данной заявки и в объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патентные и патентные заявки,

процитированные в настоящем документе, настоящим включены путем ссылки в полном объеме для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Вариант интерлейкина-2 (IL-2v), причем IL-2v:
   i. усечен на N-конце на по меньшей мере 5 аминокислот относительно IL-2 дикого типа; и
   ii. связывается с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA; CD25) с пониженной аффинностью связывания по сравнению с IL-2 дикого типа (wt IL-2).

2. IL-2v по п. 1, причем IL-2v связывается с IL-2RA с равновесной константой диссоциации (K_D) по меньшей мере 60 мкМ (например, 60 мкМ или выше).

3. IL-2v по любому из пп. 1–2, причем IL-2v связывается с комплексом бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) и гамма-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RG; CD132) с K_D менее 150 нМ, например менее 1,5 нМ, например менее 120 пМ, например менее 100 пМ, например менее 80 пМ, например менее 75 пМ, например менее 70 пМ.

4. IL-2v по любому из пп. 1–3, причем IL-2v способствует эквивалентной или большей пролиферации CD8+ Т-клеток по сравнению с IL-2 дикого типа (wt) или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44.

5. IL-2v по любому из пп. 1–4, причем концентрация, при которой IL-2v вызывает 50% максимальной (EC50) активации сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 5 (STAT5) или сигнализации регуляторных Т-клеток (Treg), по меньшей мере в 1000 раз, например по меньшей мере в 1500 раз, например по меньшей мере в 1700 раз, например по меньшей мере в 2000 раз, например по меньшей мере в 2500 раз больше, чем EC50 для активации или сигнализации STAT5 у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44.

6. IL-2v по любому из пп. 1–5, причем концентрация, при которой IL-2v вызывает EC50 опосредованной IL-2Rαβγ активации или сигнализации STAT5 (например, при измерении в качестве активации STAT5 в клетках CTLL2), по меньшей мере в 2500 раз, например по меньшей мере в 5000 раз, например по меньшей мере в 7500 раз, например по меньшей мере в 10 000 раз, например по меньшей мере в 15 000 раз, например по меньшей мере в 20 000 раз выше, чем EC50 для активации или сигнализации STAT5 у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44.

7. IL-2v по любому из пп. 1–6, причем концентрация, при которой IL-2v вызывает 50% максимальной (EC50) пролиферации натуральных киллерных (NK) клеток, по меньшей мере в 10 раз, например по меньшей мере в 12 раз, например по меньшей мере в 15 раз, например по меньшей мере в 16 раз, например по меньшей мере в 18 раз, например по меньшей мере в 20 раз выше, например, при измерении с использованием клеток KHYG-1, чем EC50 для пролиферации у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44.

8. IL-2v по любому из пп. 1–7, причем IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три замены в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42, Y45, E61 и E62, при этом номера положений соответствуют IL-2v SEQ ID NO: 44.

9. IL-2v по любому из пп. 1–8, причем IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три замены в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42, Y45 и E62, при этом номера положений соответствуют IL-2v SEQ ID NO: 44.

10. IL-2v по любому из пп. 1–9, причем IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три замены в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42 и E62, при этом номера положений соответствуют IL-2v SEQ ID NO: 44.

11. IL-2v по п. 10, причем IL–2v не содержит аминокислотных замен в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из Y45, E61, E68 и L72.

12. IL-2v по любому из пп. 1–11, причем IL-2v не содержит аминокислотной замены в одном или более или всех положениях, выбранных из группы, состоящей из D20, Y45, E61, E68, V69, L72, A73, L80, R81, L85, L86, I87, I92 и Q126.

13. IL-2v по любому из пп. 1–11, причем IL-2v не содержит аминокислотной замены в одном или более или всех положениях, выбранных из группы, состоящей из H16, D20, E61, N88 и V91.

14. IL-2v по любому одному из пп. 1–13, причем IL-2v является пегилированным.

15. Слитый белок, содержащий: полипептид, увеличивающий период полужизни в сыворотке, функционально связанный с вариантом интерлейкина-2 (IL-2v), причем IL-2v:

i. усечен на N-конце на по меньшей мере 5 аминокислот относительно IL-2 дикого типа; и

ii. связывается с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA; CD25) с пониженной аффинностью связывания по сравнению с IL-2 дикого типа (wt IL-2).

16. Слитый белок по п. 15, в котором полипептид, увеличивающий период полужизни в сыворотке, выбран из группы, состоящей из: кристаллизуемой области фрагмента иммуноглобулина (области Fc), сывороточного альбумина, белка, связывающего альбумин или пептид, IgG, полипептида XTEN, богатого пролином/аланином/серином полипептида (PAS), эластин-подобного полипептида.

17. Слитый белок по любому из пп. 15–16, в котором полипептид, увеличивающий период полужизни в сыворотке, представляет собой кристаллизуемую область фрагмента иммуноглобулина (область Fc).

18. Слитый белок по любому из пп. 15–17, причем слитый белок связывается с IL-2RA с равновесной константой диссоциации (K_D) по меньшей мере 60 мкМ (например, 60 мкМ или выше).

19. Слитый белок по любому из пп. 15–18, причем IL-2v связывается с комплексом бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) и гамма-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RG; CD132) с K_D менее 150 нМ, например менее 1,5 нМ, например менее 120 пМ, например менее 100 пМ, например менее 80 пМ, например менее 75 пМ, например менее 70 пМ.

20. Слитый белок по любому из пп. 15–19, причем слитый белок способствует эквивалентной или большей пролиферации CD8+ Т-клеток по сравнению с IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44, слитым белком, содержащим Fc, функционально связанный с wt IL-2, или слитым белком любой из SEQ ID NO: 117, 118, 161 и 162.

21. Слитый белок по любому из пп. 15–20, причем концентрация, при которой слитый белок IL-2v вызывает 50% максимальной (EC50) активации сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 5 (STAT5) или сигнализации регуляторных Т-

клеток (Treg), по меньшей мере в 1000 раз, например по меньшей мере в 1500 раз, например по меньшей мере в 1700 раз, например по меньшей мере в 2000 раз, например по меньшей мере в 2500 раз, больше, чем EC50 для активации или сигнализации STAT5 у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44, слитого белка, содержащего Fc, функционально связанный с wt IL-2, или слитого белка любой из SEQ ID NO: 117, 118, 161 или 162.

22. Слитый белок по любому из пп. 15–21, причем концентрация, при которой слитый белок IL-2v вызывает EC50 опосредованной IL-2Rαβγ активации или сигнализации STAT5 (например, при измерении в качестве активации STAT5 в клетках CTLL2), по меньшей мере в 2500 раз, например по меньшей мере в 5000 раз, например по меньшей мере в 7500 раз, например по меньшей мере в 10 000 раз, например по меньшей мере в 15 000 раз, например по меньшей мере в 20 000 раз выше, чем EC50 для активации или сигнализации STAT5 у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44, слитого белка, содержащего Fc, функционально связанный с wt IL-2, или слитого белка любой из SEQ ID NO: 117, 118, 161 или 162.

23. Слитый белок по любому из пп. 15–22, причем концентрация, при которой слитый белок IL-2v вызывает 50% максимальной (EC50) пролиферации натуральных киллерных (NK) клеток, по меньшей мере в 10 раз, например по меньшей мере в 12 раз, например по меньшей мере в 15 раз, например по меньшей мере в 16 раз, например по меньшей мере в 18 раз, например по меньшей мере в 20 раз выше, например, при измерении с использованием клеток KHYG-1, чем EC50 для пролиферации у wt IL-2 или IL-2v любой из SEQ ID NO: 43 и 44, слитого белка, содержащего Fc, функционально связанный с wt IL-2, или слитого белка любой из SEQ ID NO: 117, 118, 161 или 162.

24. Слитый белок по любому из пп. 15–23, причем IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три замены в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42, Y45, E61 и E62, при этом номера положений соответствуют IL-2v SEQ ID NO: 44.

25. Слитый белок по любому из пп. 15–24, причем IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три замены в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42, Y45 и E62, при этом номера положений соответствуют IL-2v SEQ ID NO: 44.

26. Слитый белок по любому из пп. 15–25, причем IL-2v содержит серин в положении 125 (C125) и по меньшей мере две или по меньшей мере три замены в аминокислотных положениях, выбранных из группы, состоящей из R38, F42 и E62, при этом номера положений соответствуют IL-2v SEQ ID NO: 44.

27. Слитый белок по п. 26, причем IL-2v не содержит аминокислотных замен в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из Y45, E61, E68 и L72.

28. Слитый белок по любому из пп. 15–27, причем IL-2v не содержит аминокислотную последовательность APTSS (SEQ ID NO: 163).

29. Слитый белок по любому из пп. 15–28, причем IL-2v получен из человеческого IL-2 дикого типа.

30. Слитый белок по любому из пп. 15–29, причем IL-2v содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1–42, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1–42.

31. Слитый белок по любому из пп. 15–30, причем область Fc получена из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека.

32. Слитый белок по любому из пп. 15–31, причем область Fc получена из IgG1 или IgG4 человека.

33. Слитый белок по любому из пп. 15–32, причем область Fc содержит изотип IgG1 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: N297A, N297G, N297Q, N297G, D265A, L234A, L235A, C226S, C229S, P238S, E233P, L234V, P238A, A327Q, A327G, P329A, P329G, K322A, L234F, L235E, P331S, T394D, A330L, M252Y, S254T, T256E, M428L, N434S, T366W, T366S, L368A, F405L, Y407V, K409R, H435R, Y436F и любой их комбинации, при этом нумерация остатков соответствует нумерации EC.

34. Слитый белок по п. 33, причем область Fc содержит изотип IgG1 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: L234A, L234V, L234F, L235A, L235E, D265A, P329G, P331S и любой их комбинации, при этом нумерация остатков соответствует нумерации EC.

35. Слитый белок по любому из пп. 15–32, причем область Fc содержит изотип IgG4 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: E233P, F234V, F234A, L235A, G237A, E318A, S228P, L235E, T394D, M252Y, S254T, T256E, N297A, N297G, N297Q, T366W, T366S, L368A, F405L, Y407V, K409R, M428L, N434S, H435R, Y436F и любой их комбинации, при этом нумерация остатков соответствует нумерации EC.

36. Слитый белок по п. 35, причем область Fc содержит изотип IgG4 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: F234V, F234A, L235A, L235E, S228P и любой их комбинации, при этом нумерация остатков соответствует нумерации EC.

37. Слитый белок по любому из пп. 15–36, причем область Fc содержит следующие аминокислоты в указанных положениях (нумерация по индексу EC):

i. тирозин в положении 252, треонин в положении 254 и глутаминовая кислота в положении 256 (YTE); или

ii. лейцин в положении 428 и серин в положении 434 (LS).

38. Слитый белок по любому из пп. 15–37, причем область Fc содержит следующие аминокислоты в указанных положениях (нумерация по индексу EC): аргинин в положении 435 и фенилаланин в положении 436.

39. Слитый белок по любому из пп. 15–38, причем концевой аминокислотный остаток Fc (например, K447) удаляют или устраняют.

40. Слитый белок по любому из пп. 15–39, причем область Fc содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45–72, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична

аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45–72.

41. Слитый белок по любому из пп. 15–40, причем область Fc содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45, 47, 49, 52, 54, 56, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69 и 71, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45, 47, 49, 52, 54, 56, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69 и 71.

42. Слитый белок по любому из пп. 15–41, содержащий в последовательном порядке от N-конца к C-концу область Fc и IL-2v.

43. Слитый белок по любому из пп. 15–42, содержащий гибкий линкер между областью Fc и IL-2v.

44. Слитый белок по п. 43, причем линкер имеет длину от 4 до 50 аминокислот, например от 5 аминокислот до 25 аминокислот, например от 15 аминокислот до 25 аминокислот.

45. Слитый белок по любому из пп. 43–44, причем линкер содержит от 1 до 10 звеньев, например от 1 до 5 звеньев, например от 3 до 5 звеньев полиглицин-серинового линкера, выбранного из GGGS (SEQ ID NO: 265), GGGGS (SEQ ID NO: 264) и их комбинаций.

46. Слитый белок по любому из пп. 15–45, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 75–116 и 119–160, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 75–116 и 119–160.

47. Слитый белок, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 166–171, или содержащий аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 166–171.

48. Слитый белок по любому из пп. 15–47, причем слитый белок не связывается специфически с каким-либо антигеном, отличным от рецептора Fc или комплекса бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) и гамма-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RG; CD132).

49. Слитый белок по любому из пп. 15–48, содержащий N-концевой сигнальный пептид или лидерную последовательность.

50. Слитый белок по любому из пп. 15–49, причем IL-2v не является пегилированным.

51. Гомодимер, содержащий два слитых белка Fc-IL-2v по любому из пп. 15–50.

52. Гетеродимер, содержащий: (i) первый слитый белок Fc-IL-2v по любому из пп. 15–50, содержащий первый Fc-домен, и (ii) второй слитый белок Fc-IL-2v по любому из пп. 15–50, содержащий второй Fc-домен.

53. Гетеродимер, содержащий: (i) слитый белок (т. е. один) Fc-IL-2v по любому из пп. 15–50, содержащий первый Fc-домен, и (ii) второй Fc-домен.

54. Гетеродимер по любому из пп. 52–53, в котором первый Fc-домен и второй Fc-домен содержат следующие аминокислотные замены (нумерация EC) соответственно:

a) T366W и T366S/L368A/Y407V;
b) T366S/L368A/Y407V и T366W;
c) T366W/S354C и T366S/L368A/Y407V/Y349C;
d) T366S/L368A/Y407V/Y349C и T366W/S354C;
e) S364H/F405A и Y349T/T394F;

f) Y349T/T394F и S364H/F405A;

g) T350V/L351Y/F405A/Y407V и T350V/T366L/K392L/T394W;

h) T350V/T366L/K392L/T394W и T350V/L351Y/F405A/Y407V;

i) K360D/D399M/Y407A и E345R/Q347R/T366V/K409V;

j) E345R/Q347R/T366V/K409V и K360D/D399M/Y407A;

k) K409D/K392D и D399K/E356K;

l) D399K/E356K и K409D/K392D;

m) K360E/K409W и Q347R/D399V/F405T;

n) Q347R/D399V/F405T и K360E/K409W;

o) K360E/K409W/Y349C и Q347R/D399V/F405T/S354C;

p) Q347R/D399V/F405T/S354C и K360E/K409W/Y349C;

q) K370E/K409W и E357N/D399V/F405T; или

r) E357N/D399V/F405T и K370E/K409W.

55. Гетеродимер по любому из пп. 52–54, в котором один или оба из первого Fc-домена и второго Fc-домена содержат следующие аминокислоты в указанных положениях (нумерация по индексу EC):

i. тирозин в положении 252, треонин в положении 254 и глутаминовая кислота в положении 256 (YTE); или

ii. лейцин в положении 428 и серин в положении 434 (LS).

56. Гетеродимер по любому из пп. 52–55, в котором один или оба из первого Fc-домена и второго Fc-домена содержат следующие аминокислоты в указанных положениях (нумерация по индексу EC): аргинин в положении 435 и фенилаланин в положении 436.

57. Гетеродимер по любому из пп. 52–56, в котором один или оба из первого Fc-домена и второго Fc-домена содержат изотип IgG4 человека и содержат одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: F234V, F234A, L235A, L235E, S228P и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EC.

58. Гетеродимер по любому из пп. 52–56, в котором один или оба из первого Fc-домена и второго Fc-домена содержат изотип IgG1 человека и содержат одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: L234A, L234V, L234F, L235A, L235E, P331S и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EU.

59. Гетеродимер по любому из пп. 52–58, причем концевой аминокислотный остаток Fc (например, K447) удаляют или устраняют из одного или обоих из первого Fc-домена и второго Fc-домена.

60. Гетеродимер по любому из пп. 52–59, в котором первый Fc-домен и второй Fc-домен содержат указанные соответственно ниже аминокислотные последовательности или содержат аминокислотные последовательности, которые на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичны указанным ниже аминокислотным последовательностям соответственно:

a) SEQ ID NO: 45 и 46;
b) SEQ ID NO: 47 и 48;
c) SEQ ID NO: 49 и 46;
d) SEQ ID NO: 45 и 51;
e) SEQ ID NO: 49 и 51;
f) SEQ ID NO: 52 и 48;
g) SEQ ID NO: 47 и 53;
h) SEQ ID NO: 52 и 53;
i) SEQ ID NO: 54 и 46;
j) SEQ ID NO: 45 и 55;
k) SEQ ID NO: 54 и 55;
l) SEQ ID NO: 56 и 48;
m) SEQ ID NO: 47 и 50;
n) SEQ ID NO: 56 и 50;
o) SEQ ID NO: 57 и 58;
p) SEQ ID NO: 59 и 60;
q) SEQ ID NO: 61 и 58;
r) SEQ ID NO: 57 и 62;
s) SEQ ID NO: 63 и 64;
t) SEQ ID NO: 65 и 60;
u) SEQ ID NO: 59 и 66;
v) SEQ ID NO: 67 и 68;
w) SEQ ID NO: 69 и 58;

x) SEQ ID NO: 57 и 70;

y) SEQ ID NO: 69 и 70;

z) SEQ ID NO: 71 и 60;

aa) SEQ ID NO: 59 и 72; или

bb) SEQ ID NO: 71 и 72.

61. Гетеродимер по любому из пп. 52–60, содержащий человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 75–116, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 75–116; и вторую область Fc, которая содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 46, 51 и 55, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 46, 51 и 55.

62. Гетеродимер по п. 61, содержащий человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v, содержащий (i) первую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична указанной ниже первой аминокислотной последовательности; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична второй указанной ниже аминокислотной последовательности соответственно:

1) SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 46;

2) SEQ ID NO: 76 и SEQ ID NO: 46;

3) SEQ ID NO: 77 и SEQ ID NO: 46;

4) SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 46;

5) SEQ ID NO: 79 и SEQ ID NO: 46;

6) SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 46;

7) SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 46;

8) SEQ ID NO: 82 и SEQ ID NO: 46;

9) SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 46;

10) SEQ ID NO: 84 и SEQ ID NO: 46;

11) SEQ ID NO: 85 и SEQ ID NO: 46;

12) SEQ ID NO: 86 и SEQ ID NO: 46;

13) SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 46;

14) SEQ ID NO: 88 и SEQ ID NO: 46;

15) SEQ ID NO: 89 и SEQ ID NO: 46;

16) SEQ ID NO: 90 и SEQ ID NO: 46;

17) SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 46;

18) SEQ ID NO: 92 и SEQ ID NO: 46;

19) SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 46;

20) SEQ ID NO: 94 и SEQ ID NO: 46;

21) SEQ ID NO: 95 и SEQ ID NO: 46;

22) SEQ ID NO: 96 и SEQ ID NO: 46;

23) SEQ ID NO: 97 и SEQ ID NO: 46;

24) SEQ ID NO: 98 и SEQ ID NO: 46;

25) SEQ ID NO: 99 и SEQ ID NO: 46;

26) SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 46;

27) SEQ ID NO: 101 и SEQ ID NO: 46;

28) SEQ ID NO: 102 и SEQ ID NO: 46;

29) SEQ ID NO: 103 и SEQ ID NO: 46;

30) SEQ ID NO: 104 и SEQ ID NO: 46;

31) SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 46;

32) SEQ ID NO: 106 и SEQ ID NO: 46;

33) SEQ ID NO: 107 и SEQ ID NO: 46;

34) SEQ ID NO: 108 и SEQ ID NO: 46;

35) SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 46;

36) SEQ ID NO: 110 и SEQ ID NO: 46;

37) SEQ ID NO: 111 и SEQ ID NO: 46;

38) SEQ ID NO: 112 и SEQ ID NO: 46;

39) SEQ ID NO: 113 и SEQ ID NO: 46;

40) SEQ ID NO: 114 и SEQ ID NO: 46;

41) SEQ ID NO: 115 и SEQ ID NO: 46; или

42) SEQ ID NO: 116 и SEQ ID NO: 46.

63. Гетеродимер по любому из пп. 52–62, содержащий человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v, содержащий (i) первую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична указанной ниже первой аминокислотной последовательности; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична второй указанной ниже аминокислотной последовательности соответственно:

1) SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 46;

2) SEQ ID NO: 107 и SEQ ID NO: 46; или

3) SEQ ID NO: 114 и SEQ ID NO: 46.

64. Гетеродимер по любому из пп. 52–62, содержащий человеческий слитый белок IgG4 Fc-IL-2v, содержащий (i) первую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична SEQ ID NO: 114; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%,

по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична SEQ ID NO: 46.

65. Гетеродимер по любому из пп. 52–60, содержащий человеческий слитый белок IgG1 Fc-IL-2v, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 119–160, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 119–160; и вторую область Fc, которая содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 58, 62 и 70, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 58, 62 и 70.

66. Гетеродимер по п. 65, содержащий человеческий слитый белок IgG1 Fc-IL-2v, содержащий (i) первую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична указанной ниже первой аминокислотной последовательности; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична второй указанной ниже аминокислотной последовательности соответственно:

1) SEQ ID NO: 119 и SEQ ID NO: 58;
2) SEQ ID NO: 120 и SEQ ID NO: 58;
3) SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 58;
4) SEQ ID NO: 122 и SEQ ID NO: 58;

5) SEQ ID NO: 123 и SEQ ID NO: 58;

6) SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 58;

7) SEQ ID NO: 125 и SEQ ID NO: 58;

8) SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 58;

9) SEQ ID NO: 127 и SEQ ID NO: 58;

10) SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 58;

11) SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 58;

12) SEQ ID NO: 130 и SEQ ID NO: 58;

13) SEQ ID NO: 131 и SEQ ID NO: 58;

14) SEQ ID NO: 132 и SEQ ID NO: 58;

15) SEQ ID NO: 133 и SEQ ID NO: 58;

16) SEQ ID NO: 134 и SEQ ID NO: 58;

17) SEQ ID NO: 135 и SEQ ID NO: 58;

18) SEQ ID NO: 136 и SEQ ID NO: 58;

19) SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 58;

20) SEQ ID NO: 138 и SEQ ID NO: 58;

21) SEQ ID NO: 139 и SEQ ID NO: 58;

22) SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 58;

23) SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 58;

24) SEQ ID NO: 142 и SEQ ID NO: 58;

25) SEQ ID NO: 143 и SEQ ID NO: 58;

26) SEQ ID NO: 144 и SEQ ID NO: 58;

27) SEQ ID NO: 145 и SEQ ID NO: 58;

28) SEQ ID NO: 146 и SEQ ID NO: 58;

29) SEQ ID NO: 147 и SEQ ID NO: 58;

30) SEQ ID NO: 148 и SEQ ID NO: 58;

31) SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 58;

32) SEQ ID NO: 150 и SEQ ID NO: 58;

33) SEQ ID NO: 151 и SEQ ID NO: 58;

34) SEQ ID NO: 152 и SEQ ID NO: 58;

35) SEQ ID NO: 153 и SEQ ID NO: 58;

36) SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 58;

37) SEQ ID NO: 155 и SEQ ID NO: 58;

38) SEQ ID NO: 156 и SEQ ID NO: 58;

39) SEQ ID NO: 157 и SEQ ID NO: 58;

40) SEQ ID NO: 158 и SEQ ID NO: 58;

41) SEQ ID NO: 159 и SEQ ID NO: 58; или

42) SEQ ID NO: 160 и SEQ ID NO: 58.

67. Гетеродимер по любому из пп. 65–66, содержащий человеческий слитый белок IgG1 Fc-IL-2v, содержащий (i) первую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична указанной ниже первой аминокислотной последовательности; и (ii) вторую область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, указанную ниже, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична второй указанной ниже аминокислотной последовательности соответственно:

1) SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 58;

2) SEQ ID NO: 151 и SEQ ID NO: 58; или

3) SEQ ID NO: 158 и SEQ ID NO: 58.

68. Гетеродимер по любому из пп. 52–67, причем полипептид, содержащий первый Fc-домен, содержит первый N-концевой сигнальный пептид или лидерную последовательность, а полипептид, содержащий второй Fc-домен, содержит второй N-концевой сигнальный пептид или лидерную последовательность.

69. Гетеродимер по п. 68, причем первый N-концевой пептид или лидерная последовательность и второй N-концевой сигнальный пептид или лидерная последовательность являются одинаковыми.

70. Гетеродимер по п. 68, причем первый N-концевой пептид или лидерная последовательность и второй N-концевой сигнальный пептид или лидерная последовательность являются разными.

71. Гетеродимер по любому из пп. 52–70, причем гетеродимер не связывается специфически с каким-либо антигеном, отличным от рецептора Fc или

комплекса бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RB; CD122) и гамма-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2RG; CD132).

72. Гетеродимер по любому из пп. 52–71, в котором второй Fc-домен не слит с антигенсвязывающим доменом.

73. Гетеродимер по любому из пп. 52–72, в котором ни первый Fc-домен, ни второй Fc-домен не слиты с антигенсвязывающим доменом.

74. Гетеродимер по любому пп. 52–73, причем гетеродимер имеет период полужизни в сыворотке крови человека по меньшей мере 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 часа, например по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,12, 13, 14 дней или более.

75. Гетеродимер по любому из пп. 52–71, в котором второй Fc-домен слит с антигенсвязывающим доменом.

76. Гетеродимер по п. 75, причем антигенсвязывающий домен связывается с CD8.

77. Гетеродимер по п. 75, причем антигенсвязывающий домен связывается с белком иммунной контрольной точки.

78. Гетеродимер по п. 77, причем белок иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из следующего: CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160 (NK1, NK28, BY55), MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с B- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF);

TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I (MICA); последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок 4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита A (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); UL16-связывающий белок 1 (ULBP1); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); CD160; лектиноподобный рецептор киллерных клеток B1 (KLRB1, CD161); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектиноподобный рецептор киллерных клеток K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C3 (KLRC3, NKG2E); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C4 (KLRC4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9).

79. Гетеродимер по п. 77, причем белок иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из следующего: CD274 (CD274, PDL1, PD-L1) и белка 1 запрограммированной гибели клеток (PDCD1, PD1, PD-1).

80. Гетеродимер по п. 75, причем антигенсвязывающий домен связывается с мишенью, выбранной из группы, состоящей из: асиалогликопротеинового рецептора 1 (ASGR1), асиалогликопротеинового рецептора 2 (ASGR2), переносчика семейства АТФ-связывающих кассет (ABC) (например, член 1 подсемейства B АТФ-связывающих кассет (ABCB1; P-GP), член 4 подсемейства B АТФ-связывающих кассет (ABCB4; MDR3), член 1 подсемейства C АТФ-связывающих кассет (ABCC1; MRP1), член 2 подсемейства C АТФ-связывающих кассет (ABCC2; MRP2), член 3 подсемейства C АТФ-связывающих кассет (ABCC3; MRP3), член 4 подсемейства C АТФ-связывающих кассет (ABCC4; MRP4), член 2 подсемейства G АТФ-связывающих кассет (группа крови Junior; ABCG2; BCRP) и член 11 подсемейства B АТФ-связывающих кассет (ABCB11; также известный как белок-переносчик солей желчных кислот (BSEP)); переносчика семейства переносчиков растворенных веществ (SLC) (например, член 1 семейства 10 переносчиков растворенных веществ (SLC10A1; также известный как полипептид-котранспортер натрия таурохолата (NTCP)); член 1 семейства 16 переносчиков растворенных веществ (SLC16A1; MCT1), член 1 семейства 22 переносчиков растворенных веществ (SLC22A1; OCT1), член 3 семейства 22 переносчиков растворенных веществ (SLC22A3; OCT3), член 7 семейства 22 переносчиков растворенных веществ (SLC22A7; OAT2), член 5 семейства 27 переносчиков растворенных веществ (SLC27A5; FATP5), члена 1B1 семейства переносчиков растворенных веществ-органических анионов (SLCO1B1; OATP1B1), член 1B3 семейства переносчиков растворенных веществ-органических анионов (SLCO1B3; OATP1B3) и член 2B1 семейства переносчиков растворенных веществ-органических анионов (SLCO2B1; OATP2B1)), рецептора 2 трансферрина (TFR2, TFRC2) и эпитопа вируса гепатита B (ВГВ) (например, ВГВ core18–27; env181–193; env335–343; pol575–583), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC) (pMHC).

81. Гетеродимер по п. 75, причем антигенсвязывающий домен связывается с мишенью, выбранной из группы, состоящей из белка gp120 вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), gp41 ВИЧ, CD4 человека и рецептора интерлейкина 7 человека (IL7R; CD127).

82. Гетеродимер по п. 75, причем антигенсвязывающий домен связывается с мишенью, выбранной из группы, состоящей из гликопротеина B (gB), гликопротеина C (gC), гликопротеина D (gD) и гликопротеина E (gE) вируса простого герпеса (HSV).

83. Гетеродимер по п. 75, причем антигенсвязывающий домен связывается с мишенью или опухолеассоциированным антигеном (TAA), выбранным из группы, состоящей из следующего: CD19; член A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами (MS4A1; CD20); CD22 (SIGLEC2); CD27 (TNFRSF7); TNFRSF8 (CD30); CD33 (SIGLEC3); CD37; CD38; CD40 (TNFRSF5), CD44; CD47; CD48 (SLAMF2); CD52; CD70 (TNFSF7; CD27L); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E; CD73), эктонуклеозид-трифосфат-дифосфогидролаза 1 (CD39), CD74; CD79B; CD80; CD86; альфа-субъединица рецептора интерлейкина-3 (IL3RA), проминин 1 (PROM1; CD133); TNFRSF9 (CD137); синдекан 1 (SDC1; CD138); молекула CD200 (CD200); альфа-фетопротеин (AFP), BAG-кошаперон 6 (BAG6); протоонкоген MET, рецепторной тирозинкиназы (MET); протоонкоген KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT); член A семейства лектиновых доменов C-типа 12 (CLEC12A; CD371); член 9A семейства лектиновых доменов C-типа (CLEC9A; CD370); кадгерин 3 (CDH3); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1); фактор свертывания крови III, тканевый фактор (F3); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10; CLL1); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин A1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; ERBB; HER1); вариант III EGFR (EGFRvIII); EPH-рецептор A2 (EPHA2); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER-2/neu); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1); фолатный рецептор 1 (FOLR1); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB; остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C); E6 вируса папилломы человека (HPV); E7 HPV; презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса I неоантигены, презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса II неоантигены, главный комплекс

гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G); последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I (MICA); последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I (MICB); бета-субъединица 7 интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B1 (LILRB1; ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2 (LILRB2; ILT4); белок 3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член C3 семейства MAGE (MAGEC3); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, включая MUC1/A, C, D, X, Y, Z и REP); муцин 16 (MUC16; CA125); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1; B7-H6); некдин, член семейства MAGE (NDN); молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); белок промиелоцитарного лейкоза (PML); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR); член 6 семейства SLAM (SLAMF6); член 7 семейства SLAM (SLAMF7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10 (SIGLEC10); член 2 семейства 34 переносчиков растворенных веществ (фосфат натрия) сигнальных регуляторных белков-альфа (SIRPA) (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6); член 1 семейства Stap (STEAP1); белок 2 подавления туморогенности (ST2); член 4 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF4; OX40); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNFRSF10A (DR4, TRAILR1); TNFRSF10B (DR5, TRAILR2); TNFRSF13B (BAFF); TNFRSF17 (BCMA); TNFRSF18 (GITR); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1) и его изоформы; инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2); трофобластический гликопротеин (TPBG); трофинин (TRO); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюиса Y.

84. Гетеродимер по п. 75, причем антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (TAA), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC).

85. Гетеродимер по п. 84, причем TAA представляет собой раково-тестикулярный антиген.

86. Гетеродимер по п. 85, причем раково-тестикулярный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: акрозин-связывающий белок (ACRBP), альфа-фетопротеин (AFP), заякоривающий А-киназу белок 4 (AKAP4), содержащий домен AAA семейства АТФаз белок 2 (ATAD2), каркасный белок кинетохора 1 (KNL1; также известный как CASC5), центросомный белок 55 (CEP55), раково-тестикулярный антиген 1A (CTAG1A; также известный как ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 1B (CTAG1B; также известный как CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 2 (CTAG2; также известный как CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B), подобный CCCTC-связывающему фактору белок (CTCFL), катенин-альфа 2 (CTNNA2), раково-тестикулярный антиген 83 (CT83), циклин А1 (CCNA1), DEAD-бокс-геликаза 43 (DDX43), ассоциированный с развитием плюрипотентности белок 2 (DPPA2), экспрессируемый в яичках плода и взрослого белок 1 (FATE1), антиген саркомы FMR1 (FMR1NB), белок 1, содержащий домен HORMA, (HORMAD1), белок 3, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2, (IGF2BP3), белок лейциновой застежки 4 (LUZP4), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K), белок Maelstrom (MAEL), член А1 семейства MAGE (MAGEA1); член А3 семейства MAGE (MAGEA3); член А4 семейства MAGE (MAGEA4); член А11 семейства MAGE (MAGEA11); член С1 семейства MAGE (MAGEC1); член С2 семейства MAGE (MAGEC2); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2), член 20B семейства кинезинов (KIF20B; также известный как MPHOSPH1), компонент NUF2 кинетохорного комплекса NDC80 (NUF2), фактор экспорта ядерной РНК 2 (NXF2), содержащий домен PAS репрессор 1 (PASD1), PDZ-связывающая киназа (PBK), piwi-подобный белок РНК-опосредованного сайленсинга генов 2 (PIWIL-2), предпочтительно экспрессируемый при меланоме антиген (PRAME), ассоциированный со спермой антиген 9 (SPAG9), член А1 семейства белков спермы, ассоциированных с ядром в Х-хромосоме, (SPANXA1), член А2 семейства SPANX (SPANXA2), член С семейства SPANX (SPANXC), член D семейства SPANX (SPANXD), член 1 семейства SSX (SSX1), член 2 семейства SSX (SSX2), белок 3 синаптонемного комплекса (SYCP3), экспрессируемый семенниками

белок 14, фактор формирования межклеточного мостика (TEX14), член 3 семейства факторов транскрипции Dp (TFDP3), сериновая протеаза 50 (PRSS50, также известный как TSP50), протеинкиназа TTK (TTK) и белок с «цинковыми пальцами» 165 (ZNF165).

87. Конъюгат, содержащий: IL-2v по любому из пп. 1–14, слитый белок по любому из пп. 15–50, гомодимер по п. 51 или гетеродимер по любому из пп. 52–86; присоединенный к терапевтическому агенту.

88. Конъюгат по п. 87, причем терапевтический агент является ковалентно связанным.

89. Конъюгат по любому из пп. 87–88, причем терапевтический агент представляет собой низкомолекулярное органическое соединение.

90. Конъюгат по п. 89, причем терапевтический агент выбран из GS-4224 и GS-4416.

91. Конъюгат по любому из пп. 87–90, причем терапевтический агент представляет собой агонист или активатор рецептора распознавания паттернов (PRR), например, Toll-подобного рецептора (TLR), RIG-I-подобного рецептора (RLR), NOD-подобных рецепторов (NLR), AIM2-подобных рецепторов (ALR), лектиновых рецепторов C-типа (CLR), рецептора ДНК или рецептора РНК.

92. Конъюгат по любому из пп. 87–91, причем терапевтический агент представляет собой агонист или активатор Toll-подобного рецептора (TLR), DExD/H-box геликазы 58 (DDX58; также известный как RIG-I) или рецептора стимулятора генов интерферона (STING).

93. Конъюгат по п. 92, причем агонист или активатор TLR выбран из группы, состоящей из агониста TLR2, агониста TLR3, агониста TLR4, агониста TLR5, агониста TLR7, агониста TLR8 и агониста TLR9.

94. Конъюгат по п. 93, причем агонист TLR7 выбран из группы, состоящей из весатолимода (GS-9620), DS-0509, LHC-165, TMX-101 (имиквимода), RO7020531 и JNJ-4964, и/или при этом агонист TLR8 выбран из группы, состоящей из селгантолимода (GS-9688) и NKTR-262 (двойной агонист TLR7/TLR8).

95. Полинуклеотид, кодирующий IL-2v по любому из пп. 1–11, или слитый белок по любому из пп. 15–50, или гомодимер по п. 51.

96. Полинуклеотид по п. 95, содержащий нуклеиновую кислоту, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 175–212, или нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 175–212.

97. Полинуклеотид или множество полинуклеотидов, кодирующих слитый белок Fc-IL-2v и вторую область Fc гетеродимера по любому из пп. 52–86.

98. Полинуклеотид или полинуклеотиды по п. 97, причем полинуклеотид, кодирующий слитый белок Fc-IL-2v, содержит нуклеиновую кислоту, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 175–212, или нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 175–212.

99. Полинуклеотид или полинуклеотиды по любому из пп. 97–98, причем полинуклеотид, кодирующий вторую область Fc, содержит нуклеиновую кислоту, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 214–215, или нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 214–215.

100. Полинуклеотид или полинуклеотиды по любому из пп. 95–99, причем полинуклеотид или полинуклеотиды выбраны из группы, состоящей из ДНК, кДНК, РНК или мРНК.

101. Экспрессионная кассета или множество экспрессионных кассет, содержащих одну или более регуляторных последовательностей, функционально связанных с полинуклеотидом или полинуклеотидами по любому из пп. 95–100.

102. Вектор, содержащий полинуклеотид или полинуклеотиды по любому из пп. 95–100 или экспрессионную кассету по п. 101.

103. Вектор по п. 102, причем вектор представляет собой плазмидный вектор или вирусный вектор.

104. Вектор по п. 103, причем вирусный вектор содержит онколитический вирусный вектор.

105. Вектор по любому из пп. 103–104, причем вирусный вектор содержит ДНК-вирус или РНК-вирус.

106. Вектор по любому из пп. 103–105, причем вирусный вектор получают из семейства вирусов, выбранного из группы, состоящей из: *Adenoviridae* (например, аденовирус), *Arenaviridae* (например, вирус лимфоцитарного хориоменингита, *Cali mammarenavirus* (также известный как вирус Пичинде), *Poxviridae* (например, вирус осповакцины), *Herpesviridae* (например, герпесвирус, например HSV-1), *Parvoviridae* (например, парвовирус H1), *Reoviridae* (например, реовирус), *Retroviridae* (например, лентивирус), *Picornaviridae* (например, вирус Коксаки, вирус долины Сенека, полиовирус), *Paramyxoviridae* (например, вирус кори, вирус болезни Ньюкасла (NDV)), *Rhabdoviridae* (например, вирус везикулярного стоматита (VSV)), *Togaviridae* (например, альфавирус, вирус Синдбис) и *Enteroviridae* (например, эховирус).

107. Липоплекс, например, липидная наночастица (LNP), содержащая полинуклеотид или полинуклеотиды по любому из пп. 95–100, экспрессионную кассету по п. 101 или вектор по любому из пп. 102–106.

108. Клетка или популяция клеток, содержащая полинуклеотид или полинуклеотиды по любому из пп. 95–100, экспрессионную кассету по п. 101 или вектор по любому из пп. 102–106, причем клетка или популяция клеток экспрессирует IL-2v по любому из пп. 1–11, слитый белок по любому из пп. 15–50, гомодимер по п. 51 или гетеродимер по любому из пп. 52–86.

109. Клетка или популяция клеток по п. 108, причем клетка или популяция клеток представляет собой эукариотическую клетку.

110. Клетка или популяция клеток по любому из пп. 108–109, причем клетка или популяция клеток включает клетку млекопитающего, клетку насекомого, растительную клетку или дрожжевую клетку.

111. Клетка или популяция клеток по любому из пп. 108–110, причем клетка млекопитающего представляет собой клетку яичника китайского хомячка (CHO).

112. Клетка или популяция клеток по любому из пп. 108–110, причем клетка млекопитающего представляет собой клетку человека.

113. Клетка или популяция клеток по п. 112, причем клетка представляет собой эмбриональную клетку почки человека.

114. Способ получения гетеродимера слитого белка Fc-IL-2, при этом способ включает этапы, на которых:

a) культивируют клетку или популяцию клеток по любому из пп. 108–113, трансформированных полинуклеотидом или полинуклеотидами по любому из пп. 95–100 или экспрессионной кассетой или множеством экспрессионных кассет по п. 101, в клеточной культуре в условиях, достаточных для экспрессии гетеродимерных молекул слитого белка Fc-IL-2; и

b) выделяют или очищают гетеродимерные молекулы слитого белка Fc-IL-2 из клеточной культуры.

115. Способ по любому из п. 114, причем слитый полипептид Fc-IL-2 и полипептид Fc экспрессируются и собираются в одной и той же клетке.

116. Способ по любому из пп. 114–115, в котором этап выделения или очистки включает хроматографию с белком A.

117. Способ по п. 116, в котором этап выделения или очистки дополнительно включает нейтрализацию pH в потоке или немедленную нейтрализацию pH элюата хроматографии с белком A.

118. Способ по любому из пп. 116–117, в котором этап выделения или очистки дополнительно включает анионообменную хроматографию.

119. Способ по любому из пп. 114–118, в котором выделяют или очищают по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более гетеродимерных молекул слитого белка Fc-IL-2.

120. Способ по любому из пп. 114–119, в котором клетку или популяцию клеток культивируют в объеме культуры по меньшей мере 2 л, например по меньшей мере 5 л, 10 л, 50 л, 100 л, 150 л, 200 л, 250 л или более.

121. Способ по любому из пп. 114–120, дополнительно включающий приготовление гетеродимерных молекул слитого белка Fc-IL-2 в стерильной фармацевтической композиции, приемлемой для введения человеческому индивиду.

122. Фармацевтическая композиция, содержащая IL-2v по любому из пп. 1–14, слитый белок по любому из пп. 15–50, гомодимер по п. 51, гетеродимер по любому из пп. 52–86, конъюгат по любому из пп. 87–94, полинуклеотид или полинуклеотиды по любому из пп. 95–100, экспрессионную кассету по п. 101, вектор по любому из пп. 102–106 или липоплекс (например, LNP) по п. 107 и фармацевтически приемлемый носитель.

123. Фармацевтическая композиция 122, причем композиция содержит водный состав.

124. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 122–123, содержащая слитый белок, гомодимер, гетеродимер и/или конъюгат в концентрации в диапазоне от 0,05 мг/мл до 50 мг/мл, например от 0,05 мг/мл до 20 мг/мл, например от 0,1 мг/мл до 40 мг/мл, например от 1,0 мг/мл до 30 мг/мл, например от 0,05 мг/мл до 0,06 мг/мл, 0,07 мг/мл, 0,08 мг/мл, 0,09 мг/мл, 0,1 мг/мл, 0,2 мг/мл, 0,3 мг/мл, 0,4 мг/мл, 0,5 мг/мл, 0,6 мг/мл, 0,7 мг/мл, 0,8 мг/мл, 0,9 мг/мл, 1,0 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2,0 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3,0 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4,0 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5,0 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 11 мг/мл, 12 мг/мл, 13 мг/мл, 14 мг/мл, 15 мг/мл, 16 мг/мл, 17 мг/мл, 18 мг/мл, 19 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл или 50 мг/мл.

125. Фармацевтическая композиция по 122, причем композиция является лиофилизированной.

126. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 122–125, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов.

127. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 122–126, дополнительно содержащая второй терапевтический агент.

128. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 122–126, дополнительно содержащая второй и третий терапевтические агенты.

129. Способ вызывания иммунного ответа на вирус гепатита В человека (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества IL-2v по любому из пп. 1–14, слитого белка по любому из пп. 15–50, гомодимера по п. 51, гетеродимера по любому из пп. 52–78, конъюгата по любому из пп. 87–94, полинуклеотида или полинуклеотидов по любому из пп. 95–100, экспрессионной кассеты по п. 101, вектора по любому из пп. 102–106, или липоплекса (например, LNP) по п. 107, или фармацевтической композиции по любому из пп. 122–128.

130. Способ лечения или профилактики вируса гепатита В человека (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества IL-2v по любому из пп. 1–14, слитого белка по любому из пп. 15–50, гомодимера по п. 51, гетеродимера по любому из пп. 52–78, конъюгата по любому из пп. 87–94, полинуклеотида или полинуклеотидов по любому из пп. 95–100, экспрессионной кассеты по п. 101, вектора по любому из пп. 102–106, или липоплекса (например, LNP) по п. 107, или фармацевтической композиции по любому из пп. 122–128.

131. Применение IL-2v по любому из пп. 1–14, слитого белка по любому из пп. 15–50, гомодимера по п. 51, гетеродимера по любому из пп. 52–78, конъюгата по любому из пп. 87–94, полинуклеотида или полинуклеотидов по любому из пп. 95–100, экспрессионной кассеты по п. 101, вектора по любому из пп. 102–106, или липоплекса (например, LNP) по п. 107, или фармацевтической композиции по любому из пп. 122–128 в способе вызывания иммунного ответа на вирус гепатита В человека (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом.

132. Применение IL-2v по любому из пп. 1–14, слитого белка по любому из пп. 15–50, гомодимера по п. 51, гетеродимера по любому из пп. 52–78, конъюгата по любому из пп. 87–94, полинуклеотида или полинуклеотидов по любому из пп. 95–100, экспрессионной кассеты по п. 101, вектора по любому из пп. 102–106, или липоплекса (например, LNP) по п. 107, или фармацевтической композиции по любому из пп. 122–128 в способе лечения или профилактики вируса гепатита В человека (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом.

133. Способ по любому из пп. 129–130 или применение по любому из пп. 131–132, в котором субъект инфицирован ВГВ, предположительно инфицирован ВГВ или подвержен риску инфицирования ВГВ.

134. Способ или применение по любому из пп. 129–133, в котором субъект не имеет симптомов.

135. Способ или применение по любому из пп. 129–133, в котором субъект хронически инфицирован ВГВ.

136. Способ или применение по п. 135, в котором субъект проявляет или испытывает один или более симптомов, выбранных из печеночной недостаточности, рака печени, фиброза печени и цирроза печени.

137. Способ или применение по любому из пп. 129–133, в котором у субъекта наблюдается острая инфекция ВГВ.

138. Способ или применение по пп. 135–137, в котором субъект проявляет или испытывает один или более симптомов, выбранных из желтухи, видимых сеток вздутых кровеносных сосудов в коже, темноокрашенной (например, оранжевой или коричневой) мочи, обесцвеченного кала, повышенной температуры, непроходящей усталости, дискомфорта, боли в области живота, абдоминальной жидкости, потери аппетита, тошноты и рвоты.

139. Способ или применение по любому из пп. 129–138, в котором субъект одновременно инфицирован вирусом гепатита D (HDV).

140. Способ или применение по любому из пп. 129–139, в котором субъект не получает противовирусной терапии или противовирусную терапию прекращают до введения IL-2v, слитого белка, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида или полинуклеотидов, экспрессионной кассеты, вектора, или липоплекса (например, LNP), или фармацевтической композиции.

141. Способ или применение по любому из пп. 129–140, в котором противовирусную терапию прекращают после одного или более введений слитого белка, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липоплекса (например, LNP) и/или фармацевтической композиции.

142. Способ или применение по любому из пп. 129–141, дополнительно включающее совместное введение субъекту одного или более противовирусных агентов.

143. Способ или применение по п. 142, в котором один или более противовирусных агентов выбраны из группы, состоящей из ламивудина (LAM), адефовира дипивоксила (ADV), энтекавира (ETV), телбивудина (LdT), тенофовира дизопроксила фумарата (TDF), тенофовира алафенамида (TAF или VEMLIDY®), ледипасвира + софосбувира (HARVONI®) и пегилированного интерферона (например, PEG-IFN-α2a и/или PEG-IFN-α2b).

144. Способ или применение по п. 143, дополнительно включающее совместное введение субъекту одного или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов антигена ВГВ (например, ингибиторов корового антигена ВГВ (HBcAg), ингибиторов поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), ингибиторов HBx, ингибиторов антигена ВГВ E), антиген-антител к ВГВ, ингибирующих нуклеиновых кислот, нацеленных на ВГВ (например, антисмыслового олигонуклеотида, короткой интерферирующей РНК (киРНК), ДНК-направленной интерференции РНК (ddRNAi)), редакторов генов, нацеленных на ВГВ (например, CRISPR-Cas (например, Cas9, Cas12, Cascade, Cas13), нуклеаз с «цинковыми пальцами», хоминг-эндонуклеаз, хоминг-мегануклеаз (например, ARCUS), синтетических нуклеаз, TALEN), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), ингибиторов секреции или сборки HBsAg, ингибиторов проникновения ВГВ и CAR-T-клеток и биспецифических Т-клеток (перенаправленных Т-клеток) для специфического уничтожения инфицированных ВГВ клеток.

145. Способ активации латентного вирусного резервуара у субъекта, инфицированного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества IL-2v по любому из пп. 1–14, слитого белка по любому из пп. 15–50, гомодимера по п. 51, гетеродимера по любому из пп. 52–75 и 81, конъюгата по любому из пп. 87–94, полинуклеотида или полинуклеотидов по любому из пп. 95–100, экспрессионной кассеты по п. 101, вектора по любому из пп. 102–106, или липоплекса (например, LNP) по п. 107, или фармацевтической композиции по любому из пп. 122–128.

146. Способ лечения или профилактики вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества IL-2v по любому из пп. 1–14, слитого белка по

любому из пп. 15–50, гомодимера по п. 51, гетеродимера по любому из пп. 52–75 и 81, конъюгата по любому из пп. 87–94, полинуклеотида или полинуклеотидов по любому из пп. 95–100, экспрессионной кассеты по п. 101, вектора по любому из пп. 102–106, или липоплекса (например, LNP) по п. 107, или фармацевтической композиции по любому из пп. 122–128.

147. Применение IL-2v по любому из пп. 1–14, слитого белка по любому из пп. 15–50, гомодимера по п. 51, гетеродимера по любому из пп. 52–75 и 81, конъюгата по любому из пп. 87–94, полинуклеотида или полинуклеотидов по любому из пп. 95–100, экспрессионной кассеты по п. 101, вектора по любому из пп. 102–106, или липоплекса (например, LNP) по п. 107, или фармацевтической композиции по любому из пп. 122–128 в способе активации латентного вирусного резервуара у субъекта, инфицированного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

148. Применение IL-2v по любому из пп. 1–14, слитого белка по любому из пп. 15–50, гомодимера по п. 51, гетеродимера по любому из пп. 52–75 и 81, конъюгата по любому из пп. 87–94, полинуклеотида или полинуклеотидов по любому из пп. 95–100, экспрессионной кассеты по п. 101, вектора по любому из пп. 102–106, или липоплекса (например, LNP) по п. 107, или фармацевтической композиции по любому из пп. 122–128 в способе лечения или профилактики вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта, нуждающегося в этом.

149. Способ по любому из пп. 145–146 или применение по любому из пп. 147–148, дополнительно включающее введение субъекту дополнительного терапевтического агента.

150. Способ или применение по п. 149, дополнительно включающее введение субъекту одного или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ.

151. Способ или применение по п. 150, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120, выбранной из группы, состоящей из:

i. третьей вариабельной петли (V3) и/или высокоманнозного фрагмента, содержащего N332 олигоманнозный гликан;
ii. второй вариабельной петли (V2) и/или вершины оболочечного тримера;
iii. сайта связывания с CD4 (CD4bs);

iv. интерфейса gp120/gp41; или

v. «молчащей поверхности» gp120.

152. Способ или применение по любому из пп. 150–151, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 в третьей вариабельной петле (V3) и/или высокоманнозном фрагменте, содержащем N332 олигоманнозный гликан, и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из GS-9722, PGT-121, PGT-121.414, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, 10-1074, 10-1074-J, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, DH270.1, DH270.6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN-33A, BF520.1 и VRC29.03, или содержат их.

153. Способ или применение по любому из пп. 150–152, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 во второй вариабельной петле (V2) и/или вершине оболочечного тримера и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из PG9, PG16, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGT-145, CH01, CH59, PGDM1400, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E и VRC38.01, или содержат их.

154. Способ или применение по любому из пп. 150–153, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 в сайте связывания с CD4 (CD4bs) и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из 3BNC117, GS-9723, 3BNC60, b12, F105, VRC01, VRC07, VRC07-523, VRC03, VRC06, VRC06b01 VRC08, VRC0801, NIH45-46, VRC-PG04, PGV04; CH103, 44-VRC13.01, 1NC9, 12A12, N6, N49-P7, NC-Cow1, IOMA, CH235 и CH235.12, N49P6, N49P7, N49P11, N49P9 и N60P25, или содержат их.

155. Способ или применение по любому из пп. 150–154, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 в интерфейсе gp120/gp41 и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из PGT-151, CAP248-2B, 35O22, 8ANC195, ACS202, VRC34 и VRC34.01, или содержат их.

156. Способ или применение по любому из пп. 150–155, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью «молчащей поверхности» gp120 и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из VRC-PG05 и SF12, или содержат их.

157. Способ или применение по любому из пп. 150–156, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp41 в проксимальной к мембране области (MPER).

158. Способ или применение по любому из пп. 150–157, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp41 в проксимальной к мембране области (MPER) и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2 и LN01, или содержат их.

159. Способ или применение по любому из пп. 150–158, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью слитого пептида gp41 и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из VRC34 и ACS202, или содержат их.

160. Способ или применение по любому из пп. 149–159, в котором субъект не получает антиретровирусную терапию (ART) или ART прекращают до введения слитого белка, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида или полинуклеотидов, экспрессионной кассеты, вектора, липоплекса (например, LNP) или фармацевтической композиции.

161. Способ или применение по любому из пп. 149–160, в котором ART прекращают после одного или более введений слитого белка, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида или полинуклеотидов, экспрессионной кассеты, вектора, липоплекса (например, LNP) или фармацевтической композиции.

162. Способ или применение по любому из пп. 149–159, дополнительно включающее введение субъекту одного или более дополнительных агентов антиретровирусной терапии (ART).

163. Способ или применение по любому из пп. 145–162, в котором субъект хронически инфицирован ВИЧ.

164. Способ усиления, улучшения и/или увеличения ответа на вакцинотерапию у субъекта, нуждающегося в этом, включающий совместное введение субъекту (1) эффективного количества IL-2v по любому из пп. 1–14, слитого белка по любому из пп. 15–50, гомодимера по п. 51, гетеродимера по любому из пп. 52–86, конъюгата по любому из пп. 87–94, полинуклеотида или полинуклеотидов по любому из пп. 95–100, экспрессионной кассеты по п. 101, вектора по любому из пп. 102–106, или липоплекса (например, LNP) по п. 107, или фармацевтической композиции по любому из пп. 122–128; и (2) эффективного количества вакцины.

165. Применение IL-2v по любому из пп. 1–14, слитого белка по любому из пп. 15–50, гомодимера по п. 51, гетеродимера по любому из пп. 52–86, конъюгата по любому из пп. 87–94, полинуклеотида или полинуклеотидов по любому из пп. 95–100, экспрессионной кассеты по п. 101, вектора по любому из пп. 102–106, или липоплекса (например, LNP) по п. 107, или фармацевтической композиции по любому из пп. 122–128 в комбинации с вакциной в способе усиления, улучшения и/или увеличения ответа на вакцинотерапию у субъекта, нуждающегося в этом.

166. Способ по п. 164 или применение по п. 165, в котором вакцина выбрана из группы, состоящей из противовирусной вакцины, антибактериальной вакцины и противораковой вакцины.

167. Способ или применение по любому из пп. 164–166, в котором вакцина представляет собой противовирусную вакцину против вируса, выбранного из группы, состоящей из вируса гепатита A (HAV), вируса гепатита B (ВГВ), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), цитомегаловируса (CMV), вируса простого герпеса (HSV), вируса Эпштейна — Барр (EBV), ортопневмовируса человека или респираторно-синцитиального вируса человека (RSV), вируса папилломы человека (HPV), вируса ветряной оспы, вируса кори, вируса эпидемического паротита, вакцину против полиовируса, вируса гриппа, парамиксовируса, ротавируса, вируса Зика, вируса Денге, вируса Эбола и коронавируса (например, бетакоронавируса, например вызывающего тяжелый острый респираторный синдром коронавируса, например SARS-CoV2).

168. Способ или применение по любому из пп. 164–166, в котором вакцина представляет собой антибактериальную вакцину против бактерии, выбранной из группы, состоящей из палочки Коха (mycobacterium tuberculosis), бактерий коклюша, столбняка, дифтерии, менингококков, пневмококков, гемофильной палочки (Haemophilus influenza), холеры, тифа и сибирской язвы.

169. Способ или применение по любому из пп. 164–168, включающее цикл праймирование/стимуляция, включающий введение праймирующей композиции в первый момент времени и введение одной или более усиливающих композиций в один или более последующих моментов времени.

170. Способ или применение по п. 169, в котором праймирующая композиция содержит IL-2v по любому из пп. 1–14, слитый белок по любому из пп. 15–50, гомодимер по п. 51, гетеродимер по любому из пп. 52–86, конъюгат по любому из пп. 87–94, полинуклеотид или полинуклеотиды по любому из пп. 95–100, экспрессионную кассету по п. 101, вектор по любому из пп. 102–106, или липоплекс (например, LNP) по п. 107, или фармацевтическую композицию по любому из пп. 122–128.

171. Способ или применение по п. 169, в котором одна или более усиливающих композиций содержат IL-2v по любому из пп. 1–14, слитый белок по любому из пп. 15–50, гомодимер по п. 51, гетеродимер по любому из пп. 52–86, конъюгат по любому из пп. 87–94, полинуклеотид или полинуклеотиды по любому из пп. 95–100, экспрессионную кассету по п. 101, вектор по любому из пп. 102–106, или липоплекс (например, LNP) по п. 107, или фармацевтическую композицию по любому из пп. 122–128.

172. Способ или применение по любому из пп. 169–171, в котором праймирующая композиция и усиливающая композиция являются одинаковыми.

173. Способ или применение по любому из пп. 169–171, в котором праймирующая композиция и усиливающая композиция являются разными.

174. Способ предотвращения, уменьшения и/или ингибирования рецидива, роста, пролиферации, миграции и/или метастазирования раковой клетки или популяции раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества IL-2v по любому из пп. 1–14, слитого белка по любому из пп. 15–50, гомодимера по п. 51, гетеродимера по любому из пп. 52–78 и 83–86, конъюгата по любому из пп. 87–94, полинуклеотида или полинуклеотидов по любому из пп. 95–100, экспрессионной кассеты по п. 101, вектора по любому из пп. 102–106, или липоплекса (например, LNP) по п. 107, или фармацевтической композиции по любому из пп. 122–128.

175. Применение IL-2v по любому из пп. 1–14, слитого белка по любому из пп. 15–50, гомодимера по п. 51, гетеродимера по любому из пп. 52–78 и 83–86, конъюгата по любому из пп. 87–94, полинуклеотида или полинуклеотидов по любому из пп. 95–100, экспрессионной кассеты по п. 101, вектора по любому из пп. 102–106, или липоплекса (например, LNP) по п. 107, или фармацевтической композиции по любому из пп. 122–128 в способе предотвращения, уменьшения и/или ингибирования рецидива, роста, пролиферации, миграции и/или метастазирования раковой клетки или популяции раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом.

176. Способ по п. 174 или применение по п. 175, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более противоопухолевыми или химиотерапевтическими агентами.

177. Способ или применение по п. 176, в котором один или более противоопухолевых или химиотерапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из аналога нуклеозида (например, 5-фторурацил, гемцитабин, цитарабин, кладрибин, пентостатин, флударабин), таксана (например, паклитаксел, наб-паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел), координационного комплекса платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, недаплатин, тетранитрат триплатина, фенантриплатин, пикоплатин, сатраплатин, дициклоплатин, эптаплатин, лобаплатин, мириплатин), ингибитора дигидрофолатредуктазы (DHFR) (например, метотрексат, триметрексат, пеметрексед), ингибитора топоизомеразы (например, доксорубицин, даунорубицин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубицин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузоксан, топотекан, иринотекан, MM-398 (липосомальный иринотекан), восароксин и GPX-150, альдоксорубицин, AR-67, мавелертиниб, AST-2818, авитиниб (ACEA-0010), ирофульвен (MGI-114)), алкилирующего агента (например, азотистый иприт (например, циклофосфамид, хлорметин, урамустин или урациловый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин, темозоломид, кармустин), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин, стрептозоцин), алкилсульфоната (например, бусульфан)) и их смесей.

178. Способ или применение по любому из пп. 174–177, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно со схемой FOLFOX, схемой FOLFIRI, схемой FOLFOXIRI или схемой FOLFIRINOX.

179. Способ или применение по любому из пп. 174–178, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с иммунотерапией, включающей совместное введение одного или более антител, или их антигенсвязывающих фрагментов антител, или их конъюгатов антитело-лекарственное средство, нацеленных на CD3 мультиспецифических молекул, нацеленных на активирующий NK-клетки рецептор мультиспецифических молекул, или неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих доменов, или белков-миметиков антител, направленных против одной или более мишеней или опухолеассоциированных антигенов (TAA), выбранных из группы, состоящей из следующего: CD19; член A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами (MS4A1; CD20); CD22 (SIGLEC2); CD27 (TNFRSF7); TNFRSF8 (CD30); CD33 (SIGLEC3); CD37; CD38; CD40 (TNFRSF5), CD44; CD47; CD48 (SLAMF2); CD52; CD70 (TNFSF7; CD27L); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E; CD73), эктонуклеозид-трифосфат-дифосфогидролаза 1 (CD39), CD74; CD79B; CD80; CD86; альфа-субъединица рецептора интерлейкина-3 (IL3RA), проминин 1 (PROM1; CD133); TNFRSF9 (CD137); синдекан 1 (SDC1; CD138); молекула CD200 (CD200); альфа-фетопротеин (AFP), BAG-кошаперон 6 (BAG6); протоонкоген MET, рецепторной тирозинкиназы (MET); протоонкоген KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT); член A семейства лектиновых доменов C-типа 12 (CLEC12A; CD371); член 9A семейства лектиновых доменов C-типа (CLEC9A; CD370); кадгерин 3 (CDH3); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1); фактор свертывания крови III, тканевый фактор (F3); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10; CLL1); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин A1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; ERBB; HER1); вариант III EGFR (EGFRvIII); EPH-рецептор A2 (EPHA2); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER-2/neu); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1); фолатный рецептор 1 (FOLR1); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB; остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C); E6 вируса папилломы человека (HPV); E7 HPV; презентированные главным комплексом

гистосовместимости (MHC) класса I неоантигены, презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса II неоантигены, главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G); последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I (MICA); последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I (MICB); бета-субъединица 7 интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B1 (LILRB1; ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2 (LILRB2; ILT4); белок 3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член C3 семейства MAGE (MAGEC3); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, включая MUC1/A, C, D, X, Y, Z и REP); муцин 16 (MUC16; CA125); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1; B7-H6); некдин, член семейства MAGE (NDN); молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); белок промиелоцитарного лейкоза (PML); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR); член 6 семейства SLAM (SLAMF6); член 7 семейства SLAM (SLAMF7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10 (SIGLEC10); член 2 семейства 34 переносчиков растворенных веществ (фосфат натрия) сигнальных регуляторных белков-альфа (SIRPA) (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6); член 1 семейства Stap (STEAP1); белок 2 подавления туморогенности (ST2); член 4 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF4; OX40); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNFRSF10A (DR4, TRAILR1); TNFRSF10B (DR5, TRAILR2); TNFRSF13B (BAFF); TNFRSF17 (BCMA); TNFRSF18 (GITR); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1) и его изоформы; инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2); трофобластический гликопротеин (TPBG); трофинин (TRO); опухолеассоциированный трансдуктор

кальциевого сигнала 2 (TACSTD2); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюиса Y.

180. Способ или применение по п. 179, в котором одно или более антител, или их антигенсвязывающих фрагментов антител, или их конъюгатов антитело-лекарственное средство, нацеленных на CD3 мультиспецифических молекул, нацеленных на активирующий NK-клетки рецептор мультиспецифических молекул, или неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих доменов, или белков-миметиков антител связываются с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (TAA), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC).

181. Способ или применение по любому из пп. 179–180, в котором активирующий NK-клетки рецептор выбран из группы, состоящей из CD16, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80 и NKG2D.

182. Способ или применение по любому из пп. 174–180, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более видами клеточной терапии, выбранными из группы, состоящей из натуральных киллерных (NK) клеток, NK-T-клеток, T-клеток, индуцированных цитокинами киллерных (CIK) клеток, макрофагальных клеток (MAC), инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) и дендритных клеток (DC).

183. Способ или применение по п. 182, в котором один или более видов клеточной терапии включают терапию T-клетками, выбранными из группы, состоящей из: T-клеток с альфа/бета TCR, T-клеток с гамма/дельта TCR, регуляторных T-клеток (Treg) и T-клеток TRuC™.

184. Способ или применение по п. 182, в котором один или более видов клеточной терапии включают терапию NK-клетками, например, включающую клетки NK-92.

185. Способ или применение по любому из пп. 182–184, в котором один или более видов клеточной терапии включают клетки, которые являются аутологичными, сингенными или аллогенными по отношению к субъекту.

186. Способ или применение по любому из пп. 182–185, в котором один или более видов клеточной терапии включают клетки, содержащие химерные антигенные рецепторы (CAR).

187. Способ или применение по любому из пп. 182–186, в котором клетки в клеточной терапии связываются с мишенью или опухолеассоциированным антигеном (TAA), выбранным из группы, состоящей из следующего: CD19; член A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами (MS4A1; CD20); CD22 (SIGLEC2); CD27 (TNFRSF7); TNFRSF8 (CD30); CD33 (SIGLEC3); CD37; CD38; CD40 (TNFRSF5), CD44; CD47; CD48 (SLAMF2); CD52; CD70 (TNFSF7; CD27L); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E; CD73), эктонуклеозид-трифосфат-дифосфогидролаза 1 (CD39), CD74; CD79B; CD80; CD86; альфа-субъединица рецептора интерлейкина-3 (IL3RA), проминин 1 (PROM1; CD133); TNFRSF9 (CD137); синдекан 1 (SDC1; CD138); молекула CD200 (CD200); альфа-фетопротеин (AFP), BAG-кошаперон 6 (BAG6); протоонкоген MET, рецепторной тирозинкиназы (MET); протоонкоген KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT); член A семейства лектиновых доменов C-типа 12 (CLEC12A; CD371); член 9A семейства лектиновых доменов C-типа (CLEC9A; CD370); кадгерин 3 (CDH3); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1); фактор свертывания крови III, тканевый фактор (F3); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10; CLL1); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин A1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; ERBB; HER1); вариант III EGFR (EGFRvIII); EPH-рецептор A2 (EPHA2); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER-2/neu); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1); фолатный рецептор 1 (FOLR1); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB; остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C); E6 вируса папилломы человека (HPV); E7 HPV; презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса I неоантигены, презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса II неоантигены, главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I,

F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G); последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I (MICA); последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I (MICB); бета-субъединица 7 интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B1 (LILRB1; ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2 (LILRB2; ILT4); белок 3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член C3 семейства MAGE (MAGEC3); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, включая MUC1/A, C, D, X, Y, Z и REP); муцин 16 (MUC16; CA125); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1; B7-H6); некдин, член семейства MAGE (NDN); молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); белок промиелоцитарного лейкоза (PML); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR); член 6 семейства SLAM (SLAMF6); член 7 семейства SLAM (SLAMF7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10 (SIGLEC10); член 2 семейства 34 переносчиков растворенных веществ (фосфат натрия) сигнальных регуляторных белков-альфа (SIRPA) (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6); член 1 семейства Stap (STEAP1); белок 2 подавления туморогенности (ST2); член 4 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF4; OX40); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNFRSF10A (DR4, TRAILR1); TNFRSF10B (DR5, TRAILR2); TNFRSF13B (BAFF); TNFRSF17 (BCMA); TNFRSF18 (GITR); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1) и его изоформы; инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2); трофобластический гликопротеин (TPBG); трофинин (TRO); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюиса Y.

188. Способ или применение по любому из пп. 182–187, в котором клетки в клеточной терапии связываются с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (TAA), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC).

189. Способ или применение по п. 180 или п. 188, в котором TAA представляет собой раково-тестикулярный антиген.

190. Способ или применение по п. 189, причем раково-тестикулярный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: акрозин-связывающий белок (ACRBP), альфа-фетопротеин (AFP), заякоривающий А-киназу белок 4 (AKAP4), содержащий домен AAA семейства АТФаз белок 2 (ATAD2), каркасный белок кинетохора 1 (KNL1; также известный как CASC5), центросомный белок 55 (CEP55), раково-тестикулярный антиген 1A (CTAG1A; также известный как ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 1B (CTAG1B; также известный как CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 2 (CTAG2; также известный как CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B), подобный CCCTC-связывающему фактору белок (CTCFL), катенин-альфа 2 (CTNNA2), раково-тестикулярный антиген 83 (CT83), циклин A1 (CCNA1), DEAD-бокс-геликаза 43 (DDX43), ассоциированный с развитием плюрипотентности белок 2 (DPPA2), экспрессируемый в яичках плода и взрослого белок 1 (FATE1), антиген саркомы FMR1 (FMR1NB), белок 1, содержащий домен HORMA, (HORMAD1), белок 3, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2, (IGF2BP3), белок лейциновой застежки 4 (LUZP4), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K), белок Maelstrom (MAEL), член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2), член 20B семейства кинезинов (KIF20B; также известный как MPHOSPH1), компонент NUF2 кинетохорного комплекса NDC80 (NUF2), фактор экспорта ядерной РНК 2 (NXF2), содержащий домен PAS репрессор 1 (PASD1), PDZ-связывающая киназа (PBK), piwi-подобный белок РНК-опосредованного сайленсинга генов 2 (PIWIL-2), предпочтительно экспрессируемый при меланоме антиген (PRAME), ассоциированный со спермой антиген 9 (SPAG9), член A1 семейства белков спермы, ассоциированных с ядром в X-хромосоме, (SPANXA1), член A2 семейства SPANX (SPANXA2), член C семейства SPANX (SPANXC), член D семейства SPANX (SPANXD), член 1 семейства SSX (SSX1), член 2

семейства SSX (SSX2), белок 3 синаптонемного комплекса (SYCP3), экспрессируемый семенниками белок 14, фактор формирования межклеточного мостика (TEX14), член 3 семейства факторов транскрипции Dp (TFDP3), сериновая протеаза 50 (PRSS50, также известный как TSP50), протеинкиназа TTK (TTK) и белок с «цинковыми пальцами» 165 (ZNF165).

191. Способ или применение по любому из пп. 174–190, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с нацеленным конъюгатом E3-лигаза-лиганд.

192. Способ или применение по любому из пп. 174–191, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, содержащими ингибитор или антагонист следующего:

- протеинтирозинфосфатаза нерецепторного типа 11 (PTPN11 или SHP2),
- регулятор апоптоза последовательности 1 миелолейкозной клетки (MCL1),
- 5'-нуклеотидаза экто (NT5E или CD73),
- эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (ENTPD1 или CD39),
- трансформирующий фактор роста бета-1 (TGFB1 или TGFβ),
- гемоксигеназа 1 (HMOX1, HO-1 или HO1),
- гемоксигеназа 2 (HMOX2, HO-2 или HO2),
- фактор роста сосудистого эндотелия A (VEGFA или VEGF),
- erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2, HER2, HER2/neu или CD340),
- рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB, ERBB1 или HER1),
- рецепторная тирозинкиназа ALK (ALK, CD246),
- поли(АДФ-рибоза) полимераза 1 (PARP1),
- поли(АДФ-рибоза) полимераза 2 (PARP2),
- TCDD-индуцибельная поли(АДФ-рибоза)-полимераза (TIPARP, PARP7),
- циклинзависимая киназа 4 (CDK4),
- циклинзависимая киназа 6 (CDK6),

- член 14 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF14, HVEM, CD270),
- C-C-мотив-хемокиновый рецептор 2 (CCR2, CD192),
- C-C-мотив-хемокиновый рецептор 5 (CCR5, CD195),
- C-C-мотив-хемокиновый рецептор 8 (CCR8, CDw198),
- C-X-C-мотив-хемокиновый рецептор 2 (CXCR2, CD182),
- C-X-C-мотив-хемокиновый рецептор 3 (CXCR3, CD182, CD183),
- C-X-C-мотив-хемокиновый рецептор 4 (CXCR4, CD184),
- аргиназа (ARG1, ARG2),
- карбоангидраза (CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14),
- простагландин-эндопероксид-синтаза 1 (PTGS1, COX-1),
- простагландин-эндопероксид-синтаза 2 (PTGS2, COX-2),
- секретируемая фосфолипаза A2,
- простагландин E-синтаза (PTGES, PGES),
- арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5, 5-LOX),
- растворимая эпоксидгидролаза 2 (EPHX2),
- индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1),
- индоламин-2,3-диоксигеназа 2 (IDO2),
- альфа-субъединица индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1A),
- ангиопоэтин 1 (ANGPT1),
- эндотелиальная тирозинкиназа ТЕК (TIE-2, TEK),
- Янус-киназа 1 (JAK1),
- катенин бета-1 (CTNNB1),
- гистондеацетилаза 9 (HDAC9),
- 5'-3' экзорибонуклеаза 1 (XRN1), и/или
- RecQ-подобная геликаза WRN (WRN).

193. Способ или применение по п. 192, в котором ингибитор содержит антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, или его конъюгат антитело-лекарственное средство, нацеленную на CD3 мультиспецифическую молекулу, нацеленную на активирующий NK-клетки рецептор мультиспецифическую молекулу, неиммуноглобулиновую антигенсвязывающую молекулу или белок-миметик антитела.

194. Способ или применение по п. 192, в котором ингибитор содержит ингибирующую нуклеиновую кислоту.

195. Способ или применение по п. 192, в котором ингибитор содержит малую органическую молекулу.

196. Способ или применение по любому из пп. 192–195, в котором ингибитор 5'-нуклеотидазы экто (NT5E или CD73) выбран из группы, состоящей из MEDI9447 (олеклумаба), CPI-006, BMS-986179, IPH5301, TJ4309 (TJD5), NZV-930, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708 и PBF-1662.

197. Способ или применение по любому из пп. 192–195, в котором ингибитор CCR2 и/или CCR5 выбран из группы, состоящей из BMS-813160, PF-04136309 и CCX-872.

198. Способ или применение по любому из пп. 192–195, в котором ингибитор MCL1 выбран из группы, состоящей из GS-9716, тапотоклакса (AMG-176), AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037, APG-3526 и PRT-1419.

199. Способ или применение по любому из пп. 192–195, в котором ингибитор PTPN11 или SHP2 выбран из группы, состоящей из TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068 и RMC-4630.

200. Способ или применение по любому из пп. 192–195, в котором ингибитор Янус-киназы 1 (JAK1) выбран из группы, состоящей из филготиниба, тофацитиниба, барицитиниба и ABT-494.

201. Способ или применение по любому из пп. 174–200, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с онколитическим вирусным вектором.

202. Способ или применение по п. 201, в котором онколитический вирусный вектор содержит ДНК-вирус или РНК-вирус.

203. Способ или применение по любому из пп. 201–202, в котором вирусный вектор получают из семейства вирусов, выбранного из группы, состоящей из: *Adenoviridae* (например, аденовирус), *Arenaviridae* (например, вирус лимфоцитарного хориоменингита, *Cali mammarenavirus* (также известный как вирус Пичинде), *Poxviridae* (например, вирус осповакцины), *Herpesviridae* (например, герпесвирус, например, HSV-

1), *Parvoviridae* (например, парвовирус H1), *Reoviridae* (например, реовирус), *Picornaviridae* (например, вирус Коксаки, вирус долины Сенека, полиовирус), *Paramyxoviridae* (например, вирус кори, вирус болезни Ньюкасла (NDV)), *Rhabdoviridae* (например, вирус везикулярного стоматита (VSV)), *Togaviridae* (например, альфавирус, вирус Синдбис), *Enteroviridae* (например, эховирус).

204. Способ или применение по любому из пп. 174–203, в котором субъект имеет рак.

205. Способ или применение по любому из пп. 174–204, в котором субъект находится в ремиссии рака.

206. Способ или применение по любому из пп. 174–205, в котором субъект имеет гемобластоз, например лейкоз (например, острый миелогенный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), B-клеточный ALL, миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное заболевание (MPD), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), недифференцированный лейкоз), лимфому (например, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), мантийноклеточная лимфома (MCL), фолликулярная лимфома (FL), Т-клеточная лимфома, B-клеточная лимфома, диффузная крупноклеточная B-клеточная лимфома (DLBCL), лимфома маргинальной зоны (MZL), макроглобулинемия Вальденстрема (WM)) и/или миелому (например, множественная миелома (MM)).

207. Способ или применение по любому из пп. 174–206, в котором субъект имеет солидную опухоль.

208. Способ или применение по п. 207, в котором опухоль представляет собой злокачественную опухоль.

209. Способ или применение по любому из пп. 207–208, в котором опухоль представляет собой метастатическую опухоль.

210. Способ или применение по любому из пп. 207–209, в котором субъект имеет рак, выбранный из группы, состоящей из эпителиальной опухоли (например, карцинома, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия), железистой опухоли (например, аденокарцинома, аденома, аденомиома), мезенхимальной опухоли или опухоли мягких тканей (например, саркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, липосаркома,

фибросаркома, дерматофибросаркома, нейрофибросаркома, фиброзная гистиоцитома, ангиосаркома, ангиомиксома, лейомиома, хондрома, хондросаркома, альвеолярная саркома мягкой части, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, опухоль Шпиц, синовиальная саркома) и лимфомы.

211. Способ или применение по любому из пп. 207–210, в котором субъект имеет солидную опухоль в ткани или органе или солидную опухоль, возникающую из ткани или органа, которые выбраны из группы, состоящей из следующего:

- кость (например, адамантинома, аневризматические костные кисты, ангиосаркома, хондробластома, хондрома, хондромиксоидная фиброма, хондросаркома, хордома, дедифференцированная хондросаркома, энхондрома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, фиброзная дисплазия кости, гигантоклеточная опухоль кости, гемангиомы и связанные с ними поражения, остеобластома, остеохондрома, остеосаркома, остеоид-остеома, остеома, периостальная хондрома, десмоидная опухоль, саркома Юинга);
- губы и полость рта (например, одонтогенная амелобластома, лейкоплакия полости рта, плоскоклеточная карцинома полости рта, первичная меланома слизистой оболочки полости рта); слюнные железы (например, плеоморфная аденома слюнной железы, аденоидно-кистозная карцинома слюнной железы, мукоэпидермоидная карцинома слюнных желез, опухоли Уортина слюнных желез);
- пищевод (например, пищевод Барретта, дисплазия и аденокарцинома);
- желудочно-кишечный тракт, включая желудок (например, аденокарцинома желудка, первичная лимфома желудка, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), метастатические отложения, карциноиды желудка, саркомы желудка, нейроэндокринная карцинома, первичная плоскоклеточная карцинома желудка, аденоакантомы желудка), кишечник и гладкие мышцы (например, внутривенный лейомиоматоз), толстая кишка (например, колоректальная аденокарцинома), прямая кишка, задний проход;
- поджелудочная железа (например, серозные новообразования, включая микрокистозную или макрокистозную серозную цистаденому, солидную серозную цистаденому, серозно-кистозное новообразование, ассоциированное с болезнью фон Гиппеля — Линдау (VHL), серозная цистаденокарцинома; муцинозные кистозные новообразования (MCN), внутрипротоковые папиллярные муцинозные новообразования (IPMN), внутрипротоковые онкоцитарные папиллярные

новообразования (IOPN), внутрипротоковые тубулярные новообразования, кистозные ацинарные новообразования, в том числе ацинарно-клеточная цистаденома, ацинарно-клеточная цистаденокарцинома, аденокарцинома поджелудочной железы, инвазивные аденокарциномы протоков поджелудочной железы, в том числе канальцевая аденокарцинома, аденосквамозная карцинома, коллоидная карцинома, медуллярная карцинома, гепатоидная карцинома, перстневидно-клеточная карцинома, недифференцированная карцинома, недифференцированная карцинома с остеокластоподобными гигантскими клетками, ацинарно-клеточная карцинома, нейроэндокринные новообразования, нейроэндокринная микроаденома, нейроэндокринные опухоли (NET), нейроэндокринная карцинома (NEC), в том числе мелкоклеточные или крупноклеточные NEC, инсулинома, гастринома, глюкагонома, серотонин-продуцирующая NET, соматостатинома, ВИПома, солидно-псевдопапиллярные новообразования (SPN), панкреатобластома);

- желчный пузырь (например, рак желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков, внутрипеченочная холангиокарцинома);
- нейроэндокринные железы (например, карцинома коры надпочечников, карциноидные опухоли, феохромоцитома, аденомы гипофиза);
- щитовидная железа (например, анапластическая (недифференцированная) карцинома, медуллярная карцинома, онкоцитарные опухоли, папиллярная карцинома, аденокарцинома);
- печень (например, аденома, комбинированная гепатоцеллюлярная и холангиокарцинома, фиброламеллярная карцинома, гепатобластома, гепатоцеллюлярная карцинома, мезенхимальная, смешанная стромально-эпителиальная опухоль, недифференцированная карцинома; гепатоцеллюлярная карцинома, внутрипеченочная холангиокарцинома, цистаденокарцинома желчных протоков, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, ангиосаркома, эмбриональная саркома, рабдомиосаркома, солитарная фиброзная опухоль, тератома, опухоль желточного мешка, карциносаркома, рабдосаркома);
- почки (например, почечно-клеточная карцинома с реаранжировкой гена ALK, хромофобная почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная саркома, метанефрическая аденома, метанефрическая аденофиброма, муцинозная канальцевая и веретеноклеточная карцинома, нефрома, нефробластома (опухоль Вильмса), папиллярная аденома, папиллярная почечно-клеточная карцинома, почечная онкоцитома, почечно-клеточная карцинома, почечно-

клеточная карцинома с дефицитом сукцинатдегидрогеназы, карцинома собирающих протоков);

- молочные железы (например, инвазивная карцинома протоков, включая, без ограничений, ацино-клеточную карциному, аденоидно-кистозную карциному, апокринную карциному, криброзную карциному, богатую гликогеном / светлоклеточную воспалительную карциному, богатую липидами карциному, медуллярную карциному, метапластическую карциному, микропапиллярную карциному, муцинозную карциному, нейроэндокринную карциному, онкоцитарную карциному, папиллярную карциному, карциному сальных желез, секреторную карциному молочной железы, тубулярную карциному; лобулярную карциному, включая, без ограничений, плеоморфную карциному, перстневидно-клеточную карциному,
- брюшная полость (например, мезотелиома; первичный перитонеальный рак);
- ткани женских половых органов, включая яичник (например, хориокарцинома, эпителиальные опухоли, герминогенные опухоли, опухоли стромы полового тяжа яичников), фаллопиевы трубы (например, серозная аденокарцинома, муцинозная аденокарцинома, эндометриоидная аденокарцинома, светлоклеточная аденокарцинома, переходно-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, недифференцированная карцинома, опухоли Мюллера, аденосаркома, лейомиосаркома, тератома, герминогенные опухоли, хориокарцинома, трофобластические опухоли), матка (например, рак шейки матки, полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия, интраэпителиальная карцинома (EIC), карцинома эндометрия (например, эндометриоидная карцинома, серозная карцинома, светлоклеточная карцинома, муцинозная карцинома, плоскоклеточная карцинома, карцинома переходной зоны, мелкоклеточная карцинома, недифференцированная карцинома, мезенхимальная неоплазия), лейомиома (например, эндометриальный стромальный узел, лейомиосаркома, стромальная саркома эндометрия (ESS), мезенхимальные опухоли), смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли (например, аденофиброма, карцинофиброма, аденосаркома, карциносаркома (злокачественная смешанная мезодермальная саркома — MMMT)), эндометриальные стромальные опухоли, злокачественные смешанные мюллеровы опухоли эндометрия, гестационные трофобластические опухоли (частичный пузырный занос, полный пузырный занос, инвазивный пузырный занос, опухоль плацентарной площадки)), вульва, влагалище;

- ткани мужских половых органов, включая предстательную железу, яички (например, опухоли половых клеток, сперматоцитарная семинома), половой член;
- мочевой пузырь (например, плоскоклеточная карцинома, уротелиальная карцинома, уротелиальная карцинома мочевого пузыря);
- головной мозг (например, глиомы (например, астроцитомы, включая неинфильтрирующие, низкой степени злокачественности, анапластические глиобластомы; олигодендроглиомы, эпендимомы), менингиомы, ганглиоглиомы, шванномы (неврилеммомы), краниофарингиомы, хордомы, неходжкинские лимфомы (НХЛ), вялотекущие неходжкинские лимфомы (вНХЛ), рефрактерные вНХЛ, опухоли гипофиза;
- глаз (например, ретинома, ретинобластома, меланома глаза, меланома задней увеальной оболочки, гамартома радужки);
- голова и шея (например, карцинома носоглотки, опухоль эндолимфатического мешка (ELST), эпидермоидная карцинома, рак гортани, включая плоскоклеточную карциному (SCC) (например, карцинома голосовой щели, надгортанная карцинома, карцинома подскладочного отдела гортани, трансгортанная карцинома), карциному *in situ*, бородавчатую, веретеноклеточную и базалоидную SCC, недифференцированную карциному, аденокарциному гортани, аденоидно-кистозную карциному, нейроэндокринную карциному, саркому гортани), параганглиомы головы и шеи (например, каротидная, югулотимпанальная, вагусная);
- тимус (например, тимома);
- сердце (например, миксома сердца);
- легкое (например, мелкоклеточная карцинома (SCLC), немелкоклеточная карцинома легкого (NSCLC), включая плоскоклеточную карциному (SCC), аденокарциному и крупноклеточную карциному, карциноиды (типичные или атипичные), карциносаркомы, легочные бластомы, гигантоклеточные карциномы, веретеноклеточные карциномы, плевролегочные бластомы);
- лимфома (например, лимфомы, включая лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому (НХЛ), вялотекущую неходжкинскую лимфому (вНХЛ), рефрактерную вНХЛ, лимфопролиферативные заболевания, ассоциированные с вирусом Эпштейна — Барр (EBV), в том числе В-клеточные лимфомы и Т-клеточные лимфомы (например, лимфома Беркитта; В-крупноклеточная лимфома, диффузная крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийно-клеточная лимфома, вялотекущая В-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома низкой степени злокачественности, фибрин-ассоциированная диффузная крупноклеточная лимфома; первичная выпотная

лимфома; плазмобластная лимфома; экстранодальная NK/T-клеточная лимфома назального типа; периферическая Т-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома; фолликулярная Т-клеточная лимфома; системная Т-клеточная лимфома), лимфангиолейомиоматоз);

- центральная нервная система (ЦНС) (например, глиомы, включая астроцитарные опухоли (например, пилоцитарная астроцитома, пиломиксоидная астроцитома, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, плеоморфная ксантоастроцитома, диффузная астроцитома, фибриллярная астроцитома, гемистоцитарная астроцитома, протоплазматическая астроцитома, анапластическая астроцитома, глиобластома (например, гигантоклеточная глиобластома, глиосаркома, мультиформная глиобластома) и церебральный глиоматоз), олигодендроглиальные опухоли (например, олигодендроглиома, анапластическая олигодендроглиома), олигоастроцитарные опухоли (например, олигоастроцитома, анапластическая олигоастроцитома), эпендимальные опухоли (например, субэпендимома, миксопапиллярная эпендимома, эпендимомы (например, клеточная, папиллярная, светлоклеточная, таницитарная), анапластическая эпендимома), глиому зрительного нерва и неглиомы (например, опухоли сосудистого сплетения, нейрональные и смешанные нейронно-глиальные опухоли, опухоли эпифиза, эмбриональные опухоли, медуллобластома, опухоли мозговых оболочек, первичные лимфомы ЦНС, герминогенные опухоли, аденомы гипофиза, опухоли черепных и параспинальных нервов, опухоли селлярной области); нейрофиброму, менингиому, опухоли оболочек периферических нервов, периферические нейробластические опухоли (включая, без ограничений, нейробластому, ганглионевробластому, ганглионеврому), эпендимому с трисомией 19);
- нейроэндокринные ткани (например, параганглионарная система, включая параганглиомы мозгового вещества надпочечников (феохромоцитомы) и вненадпочечниковых параганглиев ((вненадпочечниковые) параганглиомы);
- кожа (например, светлоклеточная гидраденома, кожные доброкачественные фиброзные гистиоцитомы, цилиндрома, гидраденома, меланома (включая меланому кожи, мукозальную меланому), пиломатрикома, опухоли Шпиц); и
- мягкие ткани (например, агрессивная ангиомиксома, альвеолярная рабдомиосаркома, альвеолярная саркома мягкой части, ангиофиброма, ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома, синовиальная саркома, двухфазная синовиальная саркома, светлоклеточная саркома, протуберанская дерматофибросаркома, фиброматоз десмоидного типа, мелкокруглоклеточная опухоль, десмопластическая

мелкокруглоклеточная опухоль, эластофиброма, эмбриональная рабдомиосаркома, опухоли Юинга / примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET), экстраскелетная миксоидная хондросаркома, экстраскелетная остеосаркома, параспинальная саркома, воспалительная миофибробластическая опухоль, липобластома, липома, хондроидная липома, липосаркома / злокачественные липоматозные опухоли, липосаркома, миксоидная липосаркома, фибромиксоидная саркома, лимфангиолейомиома, злокачественная миоэпителиома, злокачественная меланома мягких тканей, миоэпителиальная карцинома, миоэпителиома, миксовоспалительная фибробластическая саркома, недифференцированная саркома, перицитома, рабдомиосаркома, саркома мягких тканей нерабдомиосаркома (NRSTS), лейомиосаркома мягких тканей, недифференцированная саркома, высокодифференцированная липосаркома.

212. Способ или применение по любому из пп. 207–211, в котором субъект имеет гематологический рак, выбранный из группы, состоящей из меланомы, лейкоза, острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL); лимфомы; В-клеточной неходжкинской лимфомы; и множественной миеломы (MM); или рак с солидными опухолями, выбранный из группы, состоящей из меланомы; рака головы и шеи; рака яичников; мезотелиомы; рака эндометрия; рака предстательной железы; саркомы; нейробластомы; рака печени; рака легкого; рака молочной железы; рака пищевода, желудка и поджелудочной железы.

213. Способ или применение по любому из пп. 207–212, в котором субъект имеет рак, выбранный из группы, состоящей из рака легкого, колоректального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака шейки матки и рака головы и шеи.

214. Способ или применение по любому из пп. 174–213, в котором субъект является наивным в отношении химиотерапии или не получал ее.

215. Способ или применение по любому из пп. 174–214, в котором субъект прошел курс лимфодеплетирующей химиотерапии.

216. Способ или применение по любому из пп. 174–214, в котором у субъекта есть клетки костного мозга или клетки костного мозга не истощены.

217. Способ или применение по любому из пп. 129–216, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

218. Способ или применение по п. 217, включающее совместное введение одного или более агонистов или активаторов одного или более Toll-подобных рецепторов (TLR).

219. Способ или применение по п. 218, в котором агонист или активатор TLR выбран из группы, состоящей из агониста TLR2, агониста TLR3, агониста TLR4, агониста TLR5, агониста TLR7, агониста TLR8 и агониста TLR9.

220. Способ или применение по любому из пп. 218–219, в котором агонист TLR7 выбран из группы, состоящей из GS 9620 (весатолимода), R848 (резиквимода), DS-0509, LHC-165, TMX-101 (имиквимода), RO7020531 и JNJ-4964, и/или при этом агонист TLR8 выбран из группы, состоящей из селгантолимода (GS-9688), R848 (резиквимода) и NKTR-262 (двойного агониста TLR7/TLR8).

221. Способ или применение по любому из пп. 129–220, в котором цитокиновая или хемокиновая терапия включает совместное введение одного или более иммуностимулирующих цитокинов или хемокинов, которые способствуют или увеличивают пролиферацию или активацию α/β Т-клеток, γ/δ Т-клеток, NK-Т-клеток, NK-клеток и/или дендритных клеток.

222. Способ или применение по п. 221, в котором один или более иммуностимулирующих цитокинов или хемокинов выбраны из группы, состоящей из следующего: IL-10, IL-12, IL-18, зависимые от гамма-цепи цитокины (например, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21), лиганд связанной с fms тирозинкиназы 3 (FLT3) (FLT3L), интерферон (IFN)-α, IFN-β, пегилированный интерферон (например, PEG-IFN-α2a и/или PEG-IFN-α2b), IFN-γ, CXCL9/Mig (монокин, индуцированный интерфероном-γ), CXCL10/IP10 (индуцируемый интерфероном-γ белок массой 10 кДа) и CXCL11/I-TAC (индуцируемый интерфероном α-хемоаттрактант Т-клеток), CXCL4/PF4 (фактор тромбоцитов 4), моноцитарный хемоаттрактантный белок 2 (MCP-2), макрофагальный белок воспаления 1 альфа (MIP-1α), макрофагальный белок воспаления 1 бета (MIP-1β) и белок, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES).

223. Способ или применение по любому из пп. 129–222, включающее совместное введение одного или более агонистов рецептора интерлейкина, выбранных из IL-10, IL-12, IL-18 и зависимых от гамма-цепи цитокинов (например, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21).

224. Способ или применение по п. 223, включающее совместное введение одного или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из IL-10, IL-12, IL-18, зависимых от гамма-цепи цитокинов (например, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21), IFN-α, IFN-β, пегилированного интерферона (например, PEG-IFN-α2a и/или PEG-IFN-α2b), IFN-γ и их вариантов.

225. Способ или применение по любому из пп. 129–224, включающее совместное введение одного или более активаторов врожденного иммунитета.

226. Способ или применение по п. 225, в котором один или более активаторов врожденного иммунитета содержат агонист рецептора, выбранный из группы, состоящей из fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3), рецептора стимулятора генов интерферона (STING), DExD/H-бокс геликазы 58 (DDX58; также известной как RIG-I), относящегося к семейству NLR содержащего пириновый домен белка 3 (NLRP3) и содержащего нуклеотидсвязывающий олигомеризационный домен белка 2 (NOD2).

227. Способ или применение по любому из пп. 225–226, включающее совместное введение одного или обоих из GS-3583 и GS-9992.

228. Способ или применение по любому из пп. 129–227, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с иммунотерапией, иммуностимулирующей терапией, цитокиновой терапией, хемокиновой терапией, клеточной терапией, генной терапией и их комбинацией.

229. Способ или применение по п. 228, в котором иммунотерапия включает совместное введение одного или более антагонистов или ингибиторов белка или рецептора ингибирующих иммунных контрольных точек и/или одного или более активаторов или агонистов белка или рецептора стимулирующих иммунных контрольных точек.

230. Способ или применение по п. 229, в котором один или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из

следующего: CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160 (NK1, NK28, BY55), MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность А, родственная полипептиду МНС класса I (MICA); последовательность В, родственная полипептиду МНС класса I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок 4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); UL16-связывающий белок 1 (ULBP1); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); CD160; лектиноподобный

рецептор киллерных клеток B1 (KLRB1, CD161); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектиноподобный рецептор киллерных клеток K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C3 (KLRC3, NKG2E); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C4 (KLRC4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9).

231. Способ или применение по любому из пп. 228–230, в котором иммунотерапия включает совместное введение одного или более блокаторов или ингибиторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек.

232. Способ или применение по п. 231, в котором белки или рецепторы Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из следующего: CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); лиганд 2 белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с B- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); клеточный рецептор 2 вируса гепатита A (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1);

иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); и иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1).

233. Способ или применение по любому из пп. 228–232, в котором иммунотерапия включает совместное введение одного или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек.

234. Способ или применение по п. 233, в котором белки или рецепторы Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из следующего: CD27, CD70; CD40, CD40LG; индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155).

235. Способ или применение по любому из пп. 228–234, в котором иммунотерапия включает совместное введение одного или более блокаторов или ингибиторов одного или более белков или рецепторов NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек.

236. Способ или применение по п. 235, в котором белки или рецепторы NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из следующего: иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1);

CD160; лектиноподобный рецептор киллерных клеток B1 (KLRB1, CD161); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1, CD94), лектиноподобный рецептор киллерных клеток G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9).

237. Способ или применение по любому из пп. 228–236, в котором иммунотерапия включает совместное введение одного или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек.

238. Способ или применение по п. 237, в котором белки или рецепторы NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек выбраны из CD16, CD226 (DNAM-1); лектиноподобного рецептора киллерных клеток K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); и члена 7 семейства SLAM (SLAMF7).

239. Способ или применение по любому из пп. 229–238, в котором один или более ингибиторов иммунных контрольных точек содержат белковый (например, антительный) ингибитор PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4.

240. Способ или применение по любому из пп. 229–239, в котором один или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из: CD274 (CD274, PDL1, PD-L1) и белка 1 запрограммированной гибели клеток (PDCD1, PD1, PD-1).

241. Способ или применение по п. 239, в котором белковый (например, антительный) ингибитор CTLA4 выбран из группы, состоящей из ипилимумаба, тремелимумаба, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884 (залифрелимаб), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) и AK-104 (CTLA4/PD-1).

242. Способ или применение по п. 239 или п. 240, в котором белковый (например, антительный) ингибитор белка запрограммированной гибели клеток 1 (PDCD1; № гена в NCBI: 5133; CD279, PD-1, PD1) выбран из группы, состоящей из

зимберелимаба (AB122, GLS-010, WBP-3055), пембролизумаба (KEYTRUDA®, MK-3475, SCH900475), ниволумаба (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), цемиплимаба (LIBTAYO®; цемиплимаба-rwlc, REGN-2810), пидилизумаба (CT-011), AMG-404, MEDI0680 (AMP-514), спартализумаба (PDR001), тислелизумаба (BGB-A317), торипалимаба (JS-001), генолимзумаба (CBT-501, APL-501, GB 226), SHR-1201, камрелизумаба (SHR-1210), синтилимаба (TYVYT®; IBI-308), достарлимаба (TSR-042, WBP-285), ламбролизумаба (MK-3475); сасанлимаба (PF-06801591), цетрелимаба (JNJ-63723283), серплулимаба (HLX-10), ретифанлимаба (MGA-012), балстилимаба (AGEN2034), пролголимаба (BCD 100), будигалимаба (ABBV-181), вопрателимаба (JTX-4014), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, BI-754091, LZM-009, Sym-021, BAT-1306, PD1-PIK, теботелимаба (MGD013; PD-1/LAG-3), RO-7247669 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), RG7769 (PD-1/TIM-3), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1) и MEDI-5752 (CTLA4/PD-1).

243. Способ или применение по п. 239 или п. 240, в котором белковый (например, антительный) ингибитор молекулы CD274 (№ гена в NCBI: № гена: 29126; B7-H, B7H1, PD-L1) выбран из группы, состоящей из атезолизумаба (TECENTRIQ®), авелумаба (BAVENCIO®; MSB0010718C), энвафолимаба (ASC22), дурвалумаба (IMFINZI®; MEDI-4736), BMS-936559 (MDX1105), косибелимаба (CK-301), лодаполимаба (LY 3300054), гаривулимаба (BGB A333), энвафолимаба (KN035), опуколимаба (HLX 20), манелимаба (BCD 135), CX-072, CBT-502 (TQB2450), MSB-2311, SHR-1316, сугемалимаба (CS-1001; WBP3155), A167 (KL-A167, HBM 9167), STI-A1015 (IMC-001), FAZ-053, BMS-936559 (MDX1105), INCB086550, GEN-1046 (PD-L1/4-1BB), FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), M7824 (PD-L1/TGFβ-EC-домен), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), INBRX-105 (4-1BB/PDL1) и GNS-1480 (PD-L1/EGFR).

244. Способ или применение по любому из пп. 229–238, в котором один или более ингибиторов иммунных контрольных точек содержат низкомолекулярный ингибитор CD274 (PDL1, PD-L1), белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1) или CTLA4.

245. Способ или применение по п. 244, в котором низкомолекулярный ингибитор CD274 или PDCD1 выбран из группы, состоящей из GS-4224, GS-4416, INCB086550 и MAX10181.

246. Способ или применение по п. 244, в котором низкомолекулярный ингибитор CTLA4 содержит BPI-002.

247. Способ или применение по любому из пп. 228–246, в котором иммунотерапия включает совместное введение одного или более агентов, которые селективно истощают регуляторные Т-клетки (Treg).

248. Способ или применение по п. 247, в котором один или более агентов, селективно истощающих регуляторные Т-клетки (Treg), содержат антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который селективно связывается с рецептором клеточной поверхности, выбранным из группы, состоящей из следующего: С-С-хемокиновый рецептор 4 (CCR4), С-С-хемокиновый рецептор 7 (CCR7), С-С-хемокиновый рецептор 8 (CCR8), С-Х-С-хемокиновый рецептор 4 (CXCR4; CD184), TNFRSF4 (OX40), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152), белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD-1), сиалил-Льюис х (CD15s), CD27, эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (ENTPD1; CD39), рецептор протеинтирозинфосфатазы С-типа (PTPRC; CD45), нейрональная молекула клеточной адгезии 1 (NCAM1; CD56), селектин L (SELL; CD62L), альфа-Е-субъединица интегрина (ITGAE; CD103), рецептор интерлейкина-7 (IL7R; CD127), лиганд CD40 (CD40LG; CD154), фолатный рецептор альфа (FOLR1), фолатный рецептор бета (FOLR2), белок 32, содержащий богатый лейцином повтор, (LRRC32; GARP), белок с «цинковыми пальцами» 2 семейства IKAROS (IKZF2; HELIOS), индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS; CD278), белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3; CD223), трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1), клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2; CD366; TIM3), Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT), член 1В суперсемейства рецепторов TNF (CD120b; TNFR2), IL-2RA (CD25) и их комбинации.

249. Способ или применение по любому из пп. 228–248, в котором иммунотерапия включает совместное введение одного или более агентов, которые селективно истощают супрессорные миелоидные клетки.

250. Способ или применение по п. 249, в котором супрессорные миелоидные клетки выбраны из опухолеассоциированных макрофагов (TAM) и супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC).

251. Способ или применение по любому из пп. 249–250, в котором один или более агентов, которые селективно истощают супрессорные миелоидные клетки, содержат антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который селективно связывается с рецептором клеточной поверхности, выбранным из группы, состоящей из рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), C-C-хемокинового рецептора 2 (CCR2), лиганда 2 C-C-хемокина (CCL2), инициирующего рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках 2, (TREM2), рецептора 1 комплемента C5a (C5AR1) и их смесей.

252. Способ или применение по любому из пп. 249–251, в котором один или более агентов, которые селективно истощают супрессорные миелоидные клетки, содержат агент, который ингибирует член 3 группы H подсемейства 1 ядерных рецепторов (NR1H3; LXRA) или член 2 группы H подсемейства 1 ядерных рецепторов (NR1H2; LXRB).

253. Способ или применение по любому из пп. 129–252, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, содержащими ингибитор или антагонист следующего:

- киназа киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 1 (MAP4K1) (также называемая киназа гемопоэтической клетки-предшественника 1 (HPK1)),
- фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа, включая каталитическую субъединицу альфа (PIK3CA), каталитическую субъединицу бета (PIK3CB), каталитическую субъединицу гамма (PIK3CG) и каталитическую субъединицу дельта (PIK3CD),
- диацилглицеринкиназа-альфа (DGKA, DAGK, DAGK1 или DGK-альфа),
- T-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT),
- X-сцепленный ингибитор апоптоза (XIAP, BIRC4, IAP-3),
- бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 2 (BIRC2, cIAP1),
- бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 3 (BIRC3, cIAP2),
- бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 5 (BIRC5, сурвивин) или
- цитокин-индуцируемый SH2-содержащий белок (CISH).

254. Способ или применение по любому из пп. 129–253, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, содержащими активатор или агонист:

- Toll-подобного рецептора (TLR);
- рецептора стимулятора генов интерферона (STING);
- индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS, CD278); и/или
- члена суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF).

255. Способ или применение по п. 254, в котором член суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF) выбран из группы, состоящей из: TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF4 (OX40), TNFRSF5 (CD40), TNFRSF6 (FAS), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4), TNFRSF11A (CD265, RANK), TNFRSF11B, TNFRSF12A (CD266), TNFRSF13B (CD267), TNFRSF13C (CD268), TNFRSF16 (NGFR, CD271), TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21 (CD358, DR6) и TNFRSF25 (DR3).

256. Способ или применение по любому из пп. 254–255, в котором:

- активатор или агонист TNFRSF4 (OX40 или CD134) содержит INCAGN1949, таволимаб (MEDI0562), погализумаб (MOXR0916/RG7888), MEDI6469, BMS -986178, PF-04518600, GSK3174998, IBI101, ATOR-1015, ABBV-368 или SL-279252;
- активатор или агонист TNFRSF9 (4-1BB или CD137) содержит урелумаб, BMS-663513, утомилумаб (PF-05082566), CTX-471, MP-0310, ADG-106, ATOR-1017, AGEN2373 или QL1806; и/или
- активатор или агонист TNFRSF18 (GITR или CD357) содержит GWN323, MEDI1873, MK-1248, MK-4166, TRX518, INCAGN1876, BMS-986156, BMS-986256, AMG-228, ASP1951 (PTZ 522), FPA-154 или OMP-336B11.

257. Способ или применение по любому из пп. 254–256, включающее совместное введение молекулы, которая одновременно связывается с членом 4

суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40 или CD134) и членом 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR или CD357).

258. Способ или применение по любому из пп. 254–257, включающее совместное введение молекулы, выбранной из группы, состоящей из AGEN1884 (залифрелимаб), AGEN1181, AGEN 2034 (балстилимаб), AGEN1307, AGEN1327, AGEN1777, AGEN2373, AGEN1223 и GS-1423.

259. Способ или применение по любому из пп. 129–258, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят системно или местно.

260. Способ или применение по любому из пп. 129–259, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят посредством пути, выбранного из внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутридермального, внутриопухолевого и мукозального (например, буккально, интраназально, интраректально, интравагинально).

261. Способ или применение по любому из пп. 129–260, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят посредством одних и тех же путей введения.

262. Способ или применение по любому из пп. 129–260, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят посредством разных путей введения.

263. Способ или применение по любому из пп. 129–262, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят совместно по одной и той же схеме (например, совместно вводят в одни и те же временные интервалы).

264. Способ или применение по любому из пп. 129–262, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс

(например, LNP) и/или фармацевтическую композицию и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят совместно по разным схемам (например, совместно вводят в разные временные интервалы).

265. Способ или применение по любому из пп. 129–264, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе в диапазоне от 0,5 мкг/кг до 1000 мкг/кг, например в диапазоне от 1 мкг/кг до 500 мкг/кг, например в диапазоне от 10 мкг/кг до 300 мкг/кг, например в диапазоне от 30 мкг/кг до 600 мкг/кг, например по меньшей мере 0,5 мкг/кг на дозу и вплоть до 0,2 мкг/кг, 0,3 мкг/кг, 0,4 мкг/кг, 0,5 мкг/кг, 0,6 мкг/кг, 0,7 мкг/кг, 0,8 мкг/кг, 0,9 мкг/кг, 1 мкг/кг, 1,5 мкг/кг, 2 мкг/кг, 2,5 мкг/кг, 3 мкг/кг, 3,5 мкг/кг, 4 мкг/кг, 4,5 мкг/кг, 5 мкг/кг, 6 мкг/кг, 7 мкг/кг, 8 мкг/кг, 9 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 40 мкг/кг, 50 мкг/кг, 60 мкг/кг, 70 мкг/кг, 80 мкг/кг, 90 мкг/кг, 100 мкг/кг, 110 мкг/кг, 120 мкг/кг, 130 мкг/кг, 140 мкг/кг, 150 мкг/кг, 200 мкг/кг, 250 мкг/кг, 300 мкг/кг, 400 мкг/кг, 500 мкг/кг, 600 мкг/кг, 700 мкг/кг, 800 мкг/кг, 900 мкг/кг, 1000 мкг/кг на дозу.

266. Способ или применение по любому из пп. 129–264, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе в диапазоне от 0,02 мг до 100 мг, например от 0,04 мг до 80 мг, например от по меньшей мере 0,02 мг на дозу и вплоть до 0,03 мг, 0,04 мг, 0,05 мг, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 20 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг или 100 мг на дозу.

267. Способ или применение по любому из пп. 129–266, включающее многократные введения слитого белка, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, (например, LNP) и/или фармацевтической композиции необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами через заданные интервалы времени.

268. Способ или применение по любому из пп. 129–267, включающее введение в течение периода времени по меньшей мере 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев или более.

269. Способ или применение по любому из пп. 129–268, включающее введение один или более раз с заданными интервалами, разнесенными на по меньшей мере 1 неделю и до по меньшей мере 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев или 6 месяцев.

270. Способ или применение по любому из пп. 129–269, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят один раз в неделю (т. е. 1 р/нед), один раз в две недели (т. е. один раз через неделю, или каждые две недели, или 1 р/2 нед), один раз каждые три недели (т. е. один раз в три недели или 1 р/3 нед), один раз в месяц (т. е. 1 р/мес) или один раз в два месяца (т. е. один раз каждые два месяца, или раз в два месяца, или 1 р/2 мес), один раз в три месяца (1 р/3 мес), один раз в четыре месяца (1 р/4 мес), один раз в пять месяцев (1 р/5 мес), один раз в шесть месяцев (1 р/6 мес) или реже.

271. Способ или применение по любому из пп. 129–270, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию вводят два или более раз подкожно с интервалом или интервалами между введениями от одного раза в две недели (т. е. один раз через неделю, или один раз в две недели, или 1 р/2 нед) до одного раза в три недели (т. е. один раз каждые три недели или 1 р/3 нед).

272. Способ или применение по любому пп. 129–271, в котором слитый белок, гомодимер, гетеродимер или конъюгат имеет период полужизни в сыворотке крови человека по меньшей мере 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 часа, например по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,12, 13, 14 дней или более.

273. Способ или применение по любому из пп. 129–272, в котором субъект или млекопитающее представляет собой человека.

274. Набор, содержащий одну или более единичных доз IL-2v по любому из пп. 1–14, слитого белка по любому из пп. 15–50, гомодимера по п. 51, гетеродимера по любому из пп. 52–86, конъюгата по любому из пп. 87–94, полинуклеотида или полинуклеотидов по любому из пп. 95–100, экспрессионной кассеты по п. 101, вектора по любому из пп. 102–106, или липоплекса (например, LNP) по п. 107, или фармацевтической композиции по любому из пп. 122–128.

275. Набор по п. 274, в котором одна или более единичных доз находятся в одном контейнере.

276. Набор по п. 274, в котором одна или более единичных доз находятся в двух или более отдельных контейнерах.

277. Набор по любому из пп. 274–276, содержащий один или более контейнеров, выбранных из группы, состоящей из виал, ампул и предварительно заполненных шприцев.

278. Набор по любому из пп. 274–277, содержащий один или более контейнеров, содержащих слитый белок и/или гомодимер в водном растворе.

279. Набор по п. 278, в котором водный раствор содержит слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс (например, LNP) и/или фармацевтическую композицию в концентрации в диапазоне от 0,05 мг/мл до 50 мг/мл, например от 0,05 мг/мл до 20 мг/мл, например от 0,1 мг/мл до 40 мг/мл, например от 1,0 мг/мл до 30 мг/мл, например от 0,05 мг/мл до 0,06 мг/мл, 0,07 мг/мл, 0,08 мг/мл, 0,09 мг/мл, 0,1 мг/мл, 0,2 мг/мл, 0,3 мг/мл, 0,4 мг/мл, 0,5 мг/мл, 0,6 мг/мл, 0,7 мг/мл, 0,8 мг/мл, 0,9 мг/мл, 1,0 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2,0 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3,0 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4,0 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5,0 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 11 мг/мл, 12 мг/мл, 13 мг/мл, 14 мг/мл, 15 мг/мл, 16 мг/мл, 17 мг/мл, 18 мг/мл, 19 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл или 50 мг/мл.

280. Набор по любому из пп. 274–279, в котором одна или более единичных доз являются одинаковыми.

281. Набор по любому из пп. 274–279, в котором одна или более единичных доз являются разными.

282. Набор по любому из пп. 274–281, в котором каждая единичная доза находится в диапазоне от 0,5 мкг/кг до 1000 мкг/кг, например в диапазоне от 1 мкг/кг до 500 мкг/кг, например в диапазоне от 10 мкг/кг до 300 мкг/кг, например в диапазоне от 30 мкг/кг до 600 мкг/кг, например по меньшей мере 0,5 мкг/кг на дозу и вплоть до 0,2 мкг/кг, 0,3 мкг/кг, 0,4 мкг/кг, 0,5 мкг/кг, 0,6 мкг/кг, 0,7 мкг/кг, 0,8 мкг/кг, 0,9 мкг/кг, 1 мкг/кг, 1,5 мкг/кг, 2 мкг/кг, 2,5 мкг/кг, 3 мкг/кг, 3,5 мкг/кг, 4 мкг/кг, 4,5 мкг/кг, 5 мкг/кг, 6 мкг/кг, 7 мкг/кг, 8 мкг/кг, 9 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 40 мкг/кг, 50 мкг/кг, 60 мкг/кг, 70 мкг/кг, 80 мкг/кг, 90 мкг/кг, 100 мкг/кг, 110 мкг/кг,

120 мкг/кг, 130 мкг/кг, 140 мкг/кг, 150 мкг/кг, 200 мкг/кг, 250 мкг/кг, 300 мкг/кг, 400 мкг/кг, 500 мкг/кг, 600 мкг/кг, 700 мкг/кг, 800 мкг/кг, 900 мкг/кг, 1000 мкг/кг на дозу.

283. Набор по любому из пп. 274–282, в котором каждая единичная доза находится в диапазоне от 0,02 мг до 100 мг, например от 0,04 мг до 80 мг, например от по меньшей мере 0,02 мг на дозу и вплоть до 0,03 мг, 0,04 мг, 0,05 мг, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 20 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг или 100 мг на дозу.

284. Набор по любому из пп. 274–283, дополнительно содержащий одну или более единичных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов.

285. Набор по п. 284, содержащий одну или более единичных доз одного или более противовирусных агентов.

286. Набор по п. 285, в котором один или более противовирусных агентов выбраны из группы, состоящей из ламивудина (LAM), адефовира дипивоксила (ADV), энтекавира (ETV), телбивудина (LdT), тенофовира дизопроксила фумарата (TDF), тенофовира алафенамида (TAF или VEMLIDY®), ледипасвира + софосбувира (HARVONI®) и пегилированного интерферона (например, PEG-IFN-α2a и/или PEG-IFN-α2b).

287. Набор по любому из пп. 284–286, дополнительно содержащий одну или более единичных доз одного или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов антигена ВГВ (например, ингибиторов корового антигена ВГВ (HBcAg), ингибиторов поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), ингибиторов HBx, ингибиторов антигена ВГВ E), антиген-антител к ВГВ, ингибирующих нуклеиновых кислот, нацеленных на ВГВ (например, антисмыслового олигонуклеотида, короткой интерферирующей РНК (киРНК), ДНК-направленной интерференции РНК (ddRNAi)), редакторов генов, нацеленных на ВГВ (например, CRISPR-Cas (например, Cas9, Cas12, Cascade, Cas13), нуклеаз с «цинковыми пальцами», хоминг-эндонуклеаз, хоминг-мегануклеаз (например, ARCUS), синтетических нуклеаз, TALEN), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), ингибиторов секреции или сборки HBsAg, ингибиторов проникновения ВГВ и CAR-T-клеток и биспецифических Т-клеток (перенаправленных Т-клеток) для специфического уничтожения инфицированных ВГВ клеток.

288. Набор по п. 285, содержащий одну или более единичных доз одного или более антиретровирусных агентов.

289. Набор по любому из пп. 284, 285 и 288, содержащий одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ.

290. Набор по п. 289, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связывается с эпитопом или областью gp120, выбранной из группы, состоящей из:

i. третьей вариабельной петли (V3) и/или высокоманнозного фрагмента, содержащего N332 олигоманнозный гликан;
ii. второй вариабельной петли (V2) и/или вершины оболочечного тримера;
iii. сайта связывания с CD4 (CD4bs);
iv. интерфейса gp120/gp41; или
v. «молчащей поверхности» gp120.

291. Набор по любому из пп. 289–290, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 в третьей вариабельной петле (V3) и/или в высокоманнозном фрагменте, содержащем N332 олигоманнозный гликан, и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из GS-9722, PGT-121, PGT-121.414, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, 10-1074, 10-1074-J, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, DH270.1, DH270.6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN-33A, BF520.1 и VRC29.03, или содержат их.

292. Набор по любому из пп. 289–291, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 во второй вариабельной петле (V2) и/или вершине оболочечного тримера и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из PG9, PG16, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGT-145, CH01, CH59, PGDM1400, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E и VRC38.01, или содержат их.

293. Набор по любому из пп. 289–292, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 в сайте связывания с CD4 (CD4bs) и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из 3BNC117, GS-9723, 3BNC60, b12, F105, VRC01, VRC07, VRC07-523, VRC03, VRC06, VRC06b01 VRC08, VRC0801, NIH45-46, VRC-PG04, PGV04; CH103, 44-VRC13.01, 1NC9, 12A12, N6, N49-P7, NC-Cow1, IOMA, CH235 и CH235.12, N49P6, N49P7, N49P11, N49P9 и N60P25, или содержат их.

294. Набор по любому из пп. 289–293, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp120 в интерфейсе gp120/gp41 и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из PGT-151, CAP248-2B, 35O22, 8ANC195, ACS202, VRC34 и VRC34.01, или содержат их.

295. Набор по любому из пп. 289–294, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью «молчащей поверхности» gp120 и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из VRC-PG05 и SF12, или содержат их.

296. Набор по любому из пп. 289–295, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp41 в проксимальной к мембране области (MPER).

297. Набор по любому из пп. 289–296, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью gp41 в проксимальной к мембране области (MPER) и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2 и LN01, или содержат их.

298. Набор по любому из пп. 289–297, в котором одно или более нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ связываются с эпитопом или областью слитого пептида gp41 и конкурируют с областями VH и VL из антитела, выбранного из группы, состоящей из VRC34 и ACS202, или содержат их.

299. Набор по п. 284, содержащий одну или более единичных доз вакцины.

300. Набор по п. 299, в котором вакцина выбрана из группы, состоящей из противовирусной вакцины, антибактериальной вакцины и противораковой вакцины.

301. Набор по любому из пп. 299–300, в котором вакцина представляет собой противовирусную вакцину против вируса, выбранного из группы, состоящей из вируса гепатита A (HAV), вируса гепатита B (ВГВ), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), цитомегаловируса (CMV), вируса простого герпеса (HSV), вируса Эпштейна — Барр (EBV), ортопневмовируса человека или респираторно-синцитиального вируса человека (RSV), вируса папилломы человека (HPV), вируса ветряной оспы, вируса кори, вируса эпидемического паротита, вакцину против полиовируса, вируса гриппа, парамиксовируса, ротавируса, вируса Зика, вируса Денге, вируса Эбола и коронавируса (например, бетакоронавируса, например вызывающего тяжелый острый респираторный синдром коронавируса, например SARS-CoV2).

302. Набор по любому из пп. 299–300, в котором вакцина представляет собой антибактериальную вакцину против бактерии, выбранной из группы, состоящей из палочки Коха (mycobacterium tuberculosis), бактерий коклюша, столбняка, дифтерии, менингококков, пневмококков, гемофильной палочки (Haemophilus influenza), холеры, тифа и сибирской язвы.

303. Набор по п. 284, содержащий одну или более единичных доз одного или более противоопухолевых или химиотерапевтических агентов.

304. Набор по п. 303, содержащий одну или более единичных доз одного или более противоопухолевых или химиотерапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из аналога нуклеозида (например, 5-фторурацил, гемцитабин, цитарабин, кладрибин, пентостатин, флударабин), таксана (например, паклитаксел, наб-паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел), координационного комплекса платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, недаплатин, тетранитрат триплатина, фенантриплатин, пикоплатин, сатраплатин, дициклоплатин, эптаплатин, лобаплатин, мириплатин), ингибитора дигидрофолатредуктазы (DHFR) (например, метотрексат, триметрексат, пеметрексед), ингибитора топоизомеразы (например, доксорубицин, даунорубицин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубицин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузоксан, топотекан, иринотекан, MM-398 (липосомальный иринотекан), восароксин и GPX-150, альдоксорубицин, AR-67, мавелертиниб, AST-2818, авитиниб (ACEA-0010), ирофульвен (MGI-114)), алкилирующего агента (например, азотистый иприт (например, циклофосфамид, хлорметин, урамустин или урациловый иприт,

мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин, темозоломид, кармустин), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин, стрептозоцин), алкилсульфоната (например, бусульфан)) и их смесей.

305. Набор по любому из пп. 284 и 303–304, содержащий одну или более единичных доз одного или более антител, или их антигенсвязывающих фрагментов антител, или их конъюгатов антитело-лекарственное средство, нацеленных на CD3 мультиспецифических молекул, нацеленных на активирующий NK-клетки рецептор мультиспецифических молекул, или неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих доменов, или белков-миметиков антител, направленных против одной или более мишеней или опухолеассоциированных антигенов (TAA), выбранных из группы, состоящей из следующего: CD19; член A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами (MS4A1; CD20); CD22 (SIGLEC2); CD27 (TNFRSF7); TNFRSF8 (CD30); CD33 (SIGLEC3); CD37; CD38; CD40 (TNFRSF5), CD44; CD47; CD48 (SLAMF2); CD52; CD70 (TNFSF7; CD27L); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E; CD73), эктонуклеозид-трифосфат-дифосфогидролаза 1 (CD39), CD74; CD79B; CD80; CD86; альфа-субъединица рецептора интерлейкина-3 (IL3RA), проминин 1 (PROM1; CD133); TNFRSF9 (CD137); синдекан 1 (SDC1; CD138); молекула CD200 (CD200); альфа-фетопротеин (AFP), BAG-кошаперон 6 (BAG6); протоонкоген MET, рецепторной тирозинкиназы (MET); протоонкоген KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT); член A семейства лектиновых доменов C-типа 12 (CLEC12A; CD371); член 9A семейства лектиновых доменов C-типа (CLEC9A; CD370); кадгерин 3 (CDH3); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1); фактор свертывания крови III, тканевый фактор (F3); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10; CLL1); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин A1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; ERBB; HER1); вариант III EGFR (EGFRvIII); EPH-рецептор A2 (EPHA2); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER-2/neu); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1); фолатный рецептор 1 (FOLR1); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB; остеоактивин); гуанилатциклаза 2C

(GUCY2C); E6 вируса папилломы человека (HPV); E7 HPV; презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса I неоантигены, презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса II неоантигены, главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G); последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I (MICA); последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I (MICB); бета-субъединица 7 интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B1 (LILRB1; ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2 (LILRB2; ILT4); белок 3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член C3 семейства MAGE (MAGEC3); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, включая MUC1/A, C, D, X, Y, Z и REP); муцин 16 (MUC16; CA125); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1; B7-H6); некдин, член семейства MAGE (NDN); молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); белок промиелоцитарного лейкоза (PML); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR); член 6 семейства SLAM (SLAMF6); член 7 семейства SLAM (SLAMF7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10 (SIGLEC10); член 2 семейства 34 переносчиков растворенных веществ (фосфат натрия) сигнальных регуляторных белков-альфа (SIRPA) (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6); член 1 семейства Stap (STEAP1); белок 2 подавления туморогенности (ST2); член 4 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF4; OX40); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNFRSF10A (DR4, TRAILR1); TNFRSF10B (DR5, TRAILR2); TNFRSF13B (BAFF); TNFRSF17 (BCMA); TNFRSF18 (GITR); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1) и его изоформы; инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2); трофобластический гликопротеин (TPBG); трофинин (TRO); опухолеассоциированный трансдуктор

кальциевого сигнала 2 (TACSTD2); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюиса Y.

306. Набор по любому из пп. 284 и 303–305, содержащий одно или более антител, или их антигенсвязывающих фрагментов антител, или их конъюгатов антитело-лекарственное средство, нацеленных на CD3 мультиспецифических молекул, нацеленных на активирующий NK-клетки рецептор мультиспецифических молекул, или неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих доменов, или белков-миметиков антител, связывающихся с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (TAA), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC).

307. Набор по любому из пп. 305–306, в котором активирующий NK-клетки рецептор выбран из группы, состоящей из CD16, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80 и NKG2D.

308. Набор по любому из пп. 284 и 303–307, содержащий одну или более популяций иммунных клеток, выбранных из группы, состоящей из: натуральных киллерных (NK) клеток, NK-T-клеток, T-клеток, цитокин-индуцированных киллерных (CIK) клеток, макрофагов (MAC), инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) и дендритных клеток (DC).

309. Набор по любому из пп. 284 и 303–308, содержащий популяцию T-клеток, выбранных из группы, состоящей из: T-клеток с альфа/бета TCR, T-клеток с гамма/дельта TCR, регуляторных T-клеток (Treg) и T-клеток TRuC™.

310. Набор по п. 309, в котором один или более видов клеточной терапии включают терапию NK-клетками, включающую клетки NK-92.

311. Набор по любому из пп. 284 и 303–310, в котором клетки являются аллогенными для предполагаемого реципиента.

312. Набор по любому из пп. 308–311, в котором одна или более популяций иммунных клеток содержат один или более химерных антигенных рецепторов (CAR).

313. Набор по п. 312, в котором один или более CAR связывается с мишенью или опухолеассоциированным антигеном (TAA), выбранным из группы, состоящей из следующего: CD19; член A1 семейства белков с 4 трансмембранными

доменами (MS4A1; CD20); CD22 (SIGLEC2); CD27 (TNFRSF7); TNFRSF8 (CD30); CD33 (SIGLEC3); CD37; CD38; CD40 (TNFRSF5), CD44; CD47; CD48 (SLAMF2); CD52; CD70 (TNFSF7; CD27L); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E; CD73), эктонуклеозид-трифосфат-дифосфогидролаза 1 (CD39), CD74; CD79B; CD80; CD86; альфа-субъединица рецептора интерлейкина-3 (IL3RA), проминин 1 (PROM1; CD133); TNFRSF9 (CD137); синдекан 1 (SDC1; CD138); молекула CD200 (CD200); альфа-фетопротеин (AFP), BAG-кошаперон 6 (BAG6); протоонкоген MET, рецепторной тирозинкиназы (MET); протоонкоген KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT); член A семейства лектиновых доменов C-типа 12 (CLEC12A; CD371); член 9A семейства лектиновых доменов C-типа (CLEC9A; CD370); кадгерин 3 (CDH3); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1); фактор свертывания крови III, тканевый фактор (F3); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10; CLL1); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин A1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; ERBB; HER1); вариант III EGFR (EGFRvIII); EPH-рецептор A2 (EPHA2); молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER-2/neu); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1); фолатный рецептор 1 (FOLR1); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB; остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C); E6 вируса папилломы человека (HPV); E7 HPV; презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса I неоантигены, презентированные главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса II неоантигены, главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G); последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I (MICA); последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I (MICB); бета-субъединица 7 интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B1 (LILRB1; ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2 (LILRB2; ILT4); белок 3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства

MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член C3 семейства MAGE (MAGEC3); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, включая MUC1/A, C, D, X, Y, Z и REP); муцин 16 (MUC16; CA125); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1; B7-H6); некдин, член семейства MAGE (NDN); молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); белок промиелоцитарного лейкоза (PML); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR); член 6 семейства SLAM (SLAMF6); член 7 семейства SLAM (SLAMF7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10 (SIGLEC10); член 2 семейства 34 переносчиков растворенных веществ (фосфат натрия) сигнальных регуляторных белков-альфа (SIRPA) (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6); член 1 семейства Stap (STEAP1); белок 2 подавления туморогенности (ST2); член 4 суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF4; OX40); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNFRSF10A (DR4, TRAILR1); TNFRSF10B (DR5, TRAILR2); TNFRSF13B (BAFF); TNFRSF17 (BCMA); TNFRSF18 (GITR); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1) и его изоформы; инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1); инициирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2); трофобластический гликопротеин (TPBG); трофинин (TRO); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюиса Y.

314. Набор по любому из пп. 308–313, в котором один или более CAR связываются с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (TAA), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC).

315. Набор по п. 306 или п. 314, в котором TAA представляет собой раково-тестикулярный антиген.

316. Набор по п. 315, в котором раково-тестикулярный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: акрозин-связывающий белок (ACRBP), альфа-фетопротеин (AFP), заякоривающий A-киназу белок 4 (AKAP4), содержащий домен AAA

семейства АТФаз белок 2 (ATAD2), каркасный белок кинетохора 1 (KNL1; также известный как CASC5), центросомный белок 55 (CEP55), раково-тестикулярный антиген 1A (CTAG1A; также известный как ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 1B (CTAG1B; также известный как CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 2 (CTAG2; также известный как CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B), подобный CCCTC-связывающему фактору белок (CTCFL), катенин-альфа 2 (CTNNA2), раково-тестикулярный антиген 83 (CT83), циклин A1 (CCNA1), DEAD-бокс-геликаза 43 (DDX43), ассоциированный с развитием плюрипотентности белок 2 (DPPA2), экспрессируемый в яичках плода и взрослого белок 1 (FATE1), антиген саркомы FMR1 (FMR1NB), белок 1, содержащий домен HORMA, (HORMAD1), белок 3, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2, (IGF2BP3), белок лейциновой застежки 4 (LUZP4), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K), белок Maelstrom (MAEL), член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2), член 20B семейства кинезинов (KIF20B; также известный как MPHOSPH1), компонент NUF2 кинетохорного комплекса NDC80 (NUF2), фактор экспорта ядерной РНК 2 (NXF2), содержащий домен PAS репрессор 1 (PASD1), PDZ-связывающая киназа (PBK), piwi-подобный белок РНК-опосредованного сайленсинга генов 2 (PIWIL-2), предпочтительно экспрессируемый при меланоме антиген (PRAME), ассоциированный со спермой антиген 9 (SPAG9), член A1 семейства белков спермы, ассоциированных с ядром в X-хромосоме, (SPANXA1), член A2 семейства SPANX (SPANXA2), член C семейства SPANX (SPANXC), член D семейства SPANX (SPANXD), член 1 семейства SSX (SSX1), член 2 семейства SSX (SSX2), белок 3 синаптонемного комплекса (SYCP3), экспрессируемый семенниками белок 14, фактор формирования межклеточного мостика (TEX14), член 3 семейства факторов транскрипции Dp (TFDP3), сериновая протеаза 50 (PRSS50, также известный как TSP50), протеинкиназа TTK (TTK) и белок с «цинковыми пальцами» 165 (ZNF165).

317. Набор по любому из пп. 284 и 303–316, содержащий одну или более единичных доз нацеленного конъюгата E3-лигаза-лиганд.

318. Набор по любому из пп. 284 и 303–317, содержащий одну или более единичных доз ингибитора или антагониста следующего:

- протеинтирозинфосфатаза нерецепторного типа 11 (PTPN11 или SHP2),

- регулятор апоптоза последовательности 1 миелолейкозной клетки (MCL1),
- 5'-нуклеотидаза экто (NT5E или CD73),
- эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (ENTPD1 или CD39),
- трансформирующий фактор роста бета-1 (TGFB1 или TGFβ),
- гемоксигеназа 1 (HMOX1, HO-1 или HO1),
- гемоксигеназа 2 (HMOX2, HO-2 или HO2),
- фактор роста сосудистого эндотелия A (VEGFA или VEGF),
- erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2, HER2, HER2/neu или CD340),
- рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB, ERBB1 или HER1),
- рецепторная тирозинкиназа ALK (ALK, CD246),
- поли(АДФ-рибоза) полимераза 1 (PARP1),
- поли(АДФ-рибоза) полимераза 2 (PARP2),
- TCDD-индуцибельная поли(АДФ-рибоза)-полимераза (TIPARP, PARP7),
- циклинзависимая киназа 4 (CDK4),
- циклинзависимая киназа 6 (CDK6),
- член 14 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF14, HVEM, CD270),
- C-C-мотив-хемокиновый рецептор 2 (CCR2, CD192),
- C-C-мотив-хемокиновый рецептор 5 (CCR5, CD195),
- C-C-мотив-хемокиновый рецептор 8 (CCR8, CDw198),
- C-X-C-мотив-хемокиновый рецептор 2 (CXCR2, CD182),
- C-X-C-мотив-хемокиновый рецептор 3 (CXCR3, CD182, CD183),
- C-X-C-мотив-хемокиновый рецептор 4 (CXCR4, CD184),
- цитокин-индуцируемый SH2-содержащий белок (CISH),
- аргиназа (ARG1, ARG2),
- карбоангидраза (CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14),
- простагландин-эндопероксид-синтаза 1 (PTGS1, COX-1),
- простагландин-эндопероксид-синтаза 2 (PTGS2, COX-2),
- секретируемая фосфолипаза A2,
- простагландин E-синтаза (PTGES, PGES),
- арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5, 5-LOX),

- растворимая эпоксидгидролаза 2 (EPHX2),
- индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1),
- индоламин-2,3-диоксигеназа 2 (IDO2),
- альфа-субъединица индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1A),
- ангиопоэтин 1 (ANGPT1),
- эндотелиальная тирозинкиназа ТЕК (TIE-2, TEK),
- Янус-киназа 1 (JAK1),
- катенин бета-1 (CTNNB1),
- гистондеацетилаза 9 (HDAC9),
- 5'-3' экзорибонуклеаза 1 (XRN1), и/или
- RecQ-подобная геликаза WRN (WRN).

319. Набор по п. 318, в котором ингибитор 5'-нуклеотидазы экто (NT5E или CD73) выбран из группы, состоящей из MEDI9447 (олеклумаба), CPI-006, BMS-986179, IPH5301, TJ4309 (TJD5), NZV-930, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708 и PBF-1662.

320. Набор по п. 318, в котором ингибитор CCR2 и/или CCR5 выбран из группы, состоящей из BMS-813160, PF-04136309 и CCX-872.

321. Набор по п. 318, в котором ингибитор MCL1 выбран из группы, состоящей из GS-9716, тапотоклакса (AMG-176), AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037 и PRT-1419.

322. Набор по п. 318, в котором ингибитор PTPN11 или SHP2 выбран из группы, состоящей из TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068 и RMC-4630.

323. Набор по п. 318, в котором ингибитор Янус-киназы 1 (JAK1) выбран из группы, состоящей из филготиниба, тофацитиниба, барицитиниба и ABT-494.

324. Набор по любому из пп. 284–323, содержащий один или более агонистов или активаторов одного или более Toll-подобных рецепторов (TLR).

325. Набор по п. 324, в котором агонист или активатор TLR выбран из группы, состоящей из агониста TLR2, агониста TLR3, агониста TLR4, агониста TLR5, агониста TLR7, агониста TLR8 и агониста TLR9.

326. Набор по любому из пп. 324–325, в котором агонист TLR7 выбран из группы, состоящей из GS 9620 (весатолимода), R848 (резиквимода), DS-0509, LHC-165, TMX-101 (имиквимода), RO7020531 и JNJ-4964, и/или при этом агонист TLR8 выбран из группы, состоящей из селгантолимода (GS-9688), R848 (резиквимода) и NKTR-262 (двойного агониста TLR7/TLR8).

327. Набор по любому из пп. 284–326, содержащий один или более иммуностимулирующих цитокинов или хемокинов, которые способствуют или увеличивают пролиферацию или активацию α/β Т-клеток, γ/δ Т-клеток, NK-Т-клеток, NK-клеток и/или дендритных клеток.

328. Набор по п. 327, в котором один или более иммуностимулирующих цитокинов или хемокинов выбраны из группы, состоящей из следующего: IL-10, IL-12, IL-18, зависимые от гамма-цепи цитокины (например, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21), лиганд связанной с fms тирозинкиназы 3 (FLT3) (FLT3L; FLT3LG), интерферон (IFN)-α, IFN-β, пегилированный интерферон (например, PEG-IFN-α2a и/или PEG-IFN-α2b), IFN-γ, CXCL9/Mig (монокин, индуцированный интерфероном-γ), CXCL10/IP10 (индуцируемый интерфероном-γ белок массой 10 кДа) и CXCL11/I-TAC (индуцируемый интерфероном α-хемоаттрактант Т-клеток), CXCL4/PF4 (фактор тромбоцитов 4), моноцитарный хемоаттрактантный белок 2 (MCP-2), макрофагальный белок воспаления 1 альфа (MIP-1α), макрофагальный белок воспаления 1 бета (MIP-1β) и белок, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES).

329. Набор по любому из пп. 284–328, содержащий один или более агонистов рецептора интерлейкина, выбранных из IL-10, IL-12, IL-18 и зависимых от гамма-цепи цитокинов (например, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21).

330. Набор по п. 329, содержащий один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из IL-10, IL-12, IL-18, зависимых от гамма-цепи цитокинов (например, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21), IFN-α, IFN-β, пегилированного интерферона (например, PEG-IFN-α2a и/или PEG-IFN-α2b), IFN-γ и их вариантов.

331. Набор по любому из пп. 284–330, содержащий один или более активаторов врожденного иммунитета.

332. Набор по п. 331, содержащий агонист рецептора, выбранный из группы, состоящей из fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3), рецептора стимулятора

генов интерферона (STING), DExD/H-бокс геликазы 58 (DDX58; также известной как RIG-I), относящегося к семейству NLR содержащего пириновый домен белка 3 (NLRP3) и содержащего нуклеотидсвязывающий олигомеризационный домен белка 2 (NOD2).

333. Набор по любому из пп. 225–226, содержащий один или оба из GS-3583 и GS-9992.

334. Набор по любому из пп. 284–333, содержащий один или более антагонистов или ингибиторов белка или рецептора ингибирующих иммунных контрольных точек и/или один или более активаторов или агонистов белка или рецептора стимулирующих иммунных контрольных точек.

335. Набор по п. 334, в котором один или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из следующего: CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160 (NK1, NK28, BY55), MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с B- и T-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I (MICA); последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный

иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок 4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); UL16-связывающий белок 1 (ULBP1); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); CD160; лектиноподобный рецептор киллерных клеток B1 (KLRB1, CD161); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектиноподобный рецептор киллерных клеток K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C3 (KLRC3, NKG2E); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C4 (KLRC4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9).

336. Набор по любому из пп. 334–335, содержащий один или более блокаторов или ингибиторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек.

337. Набор по п. 336, в котором белки или рецепторы Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из следующего: CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); лиганд 2 белка программируемой клеточной

гибели 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с B- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); клеточный рецептор 2 вируса гепатита A (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); и иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1).

338. Набор по любому из пп. 334–337, содержащий один или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек.

339. Набор по п. 338, в котором белки или рецепторы Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из следующего: CD27, CD70; CD40, CD40LG; индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155).

340. Набор по любому из пп. 334–339, содержащий один или более блокаторов или ингибиторов одного или более белков или рецепторов NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек.

341. Набор по 340, в котором белки или рецепторы NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из следующего: иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); CD160; лектиноподобный рецептор киллерных клеток B1 (KLRB1, CD161); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1, CD94); лектиноподобный рецептор киллерных клеток G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9).

342. Набор по любому из пп. 334–341, содержащий один или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек.

343. Набор по п. 342, в котором белки или рецепторы NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек выбраны из CD16, CD226 (DNAM-1); лектиноподобного рецептора киллерных клеток K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); и члена 7 семейства SLAM (SLAMF7).

344. Набор по любому из пп. 334–342, содержащий один или более белковых (например, антительных) ингибиторов PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4.

345. Набор по любому из пп. 334–344, содержащий один или более белковых (например, антительных) ингибиторов PD-L1 (CD274) или PD-1 (PDCD1).

346. Набор по п. 344, в котором белковый (например, антительный) ингибитор CTLA4 выбран из группы, состоящей из ипилимумаба, тремелимумаба, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884 (залифрелимаб), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-

06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) и AK-104 (CTLA4/PD-1).

347. Набор по п. 344, в котором белковый (например, антительный) ингибитор белка запрограммированной гибели клеток 1 (PDCD1; № гена в NCBI: 5133; CD279, PD-1, PD1) выбран из группы, состоящей из зимберелимаба (AB122, GLS-010, WBP-3055), пембролизумаба (KEYTRUDA®, MK-3475, SCH900475), ниволумаба (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), цемиплимаба (LIBTAYO®; цемиплимаба-rwlc, REGN-2810), пидилизумаба (CT-011), AMG-404, MEDI0680 (AMP-514), спартализумаба (PDR001), тислелизумаба (BGB-A317), торипалимаба (JS-001), генолимзумаба (CBT-501, APL-501, GB 226), SHR-1201, камрелизумаба (SHR-1210), синтилимаба (TYVYT®; IBI-308), достарлимаба (TSR-042, WBP-285), ламбролизумаба (MK-3475); сасанлимаба (PF-06801591), цетрелимаба (JNJ-63723283), серплулимаба (HLX-10), ретифанлимаба (MGA-012), балстилимаба (AGEN2034), пролголимаба (BCD 100), будигалимаба (ABBV-181), вопрателимаба (JTX-4014), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, BI-754091, LZM-009, Sym-021, BAT-1306, PD1-PIK, теботелимаба (MGD013; PD-1/LAG-3), RO-7247669 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), RG7769 (PD-1/TIM-3), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1) и MEDI-5752 (CTLA4/PD-1).

348. Набор по п. 344, в котором белковый (например, антительный) ингибитор молекулы CD274 (№ гена в NCBI: № гена: 29126; B7-H, B7H1, PD-L1) выбран из группы, состоящей из атезолизумаба (TECENTRIQ®), авелумаба (BAVENCIO®; MSB0010718C), энвафолимаба (ASC22), дурвалумаба (IMFINZI®; MEDI-4736), BMS-936559 (MDX1105), косибелимаба (CK-301), лодаполимаба (LY 3300054), гаривулимаба (BGB A333), энвафолимаба (KN035), опуколимаба (HLX 20), манелимаба (BCD 135), CX-072, CBT-502 (TQB2450), MSB-2311, SHR-1316, сугемалимаба (CS-1001; WBP3155), A167 (KL-A167, HBM 9167), STI-A1015 (IMC-001), FAZ-053, BMS-936559 (MDX1105), INCB086550, GEN-1046 (PD-L1/4-1BB), FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), M7824 (PD-L1/TGFβ-EC-домен), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), INBRX-105 (4-1BB/PDL1) и GNS-1480 (PD-L1/EGFR).

349. Набор по любому из пп. 334–342, содержащий низкомолекулярный ингибитор CD274 (PDL1, PD-L1), белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1) или CTLA4.

350. Набор по п. 346, в котором низкомолекулярный ингибитор CD274 или PDCD1 выбран из группы, состоящей из GS-4224, GS-4416, INCB086550 и MAX10181.

351. Набор по п. 346, в котором низкомолекулярный ингибитор CTLA4 содержит BPI-002.

352. Набор по любому из пп. 284–351, содержащий один или более агентов, которые селективно истощают регуляторные Т-клетки (Treg).

353. Набор по п. 352, в котором один или более агентов, селективно истощающих регуляторные Т-клетки (Treg), содержат антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который селективно связывается с рецептором клеточной поверхности, выбранным из группы, состоящей из следующего: C-C-хемокиновый рецептор 4 (CCR4), C-C-хемокиновый рецептор 7 (CCR7), C-C-хемокиновый рецептор 8 (CCR8), C-X-C-хемокиновый рецептор 4 (CXCR4; CD184), TNFRSF4 (OX40), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152), белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD-1), сиалил-Льюис x (CD15s), CD27, эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (ENTPD1; CD39), рецептор протеинтирозинфосфатазы C-типа (PTPRC; CD45), нейрональная молекула клеточной адгезии 1 (NCAM1; CD56), селектин L (SELL; CD62L), альфа-E-субъединица интегрина (ITGAE; CD103), рецептор интерлейкина-7 (IL7R; CD127), лиганд CD40 (CD40LG; CD154), фолатный рецептор альфа (FOLR1), фолатный рецептор бета (FOLR2), белок 32, содержащий богатый лейцином повтор, (LRRC32; GARP), белок с «цинковыми пальцами» 2 семейства IKAROS (IKZF2; HELIOS), индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS; CD278), белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3; CD223), трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1), клеточный рецептор 2 вируса гепатита A (HAVCR2; CD366; TIM3), Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT), член 1B суперсемейства рецепторов TNF (CD120b; TNFR2), IL-2RA (CD25) и их комбинации.

354. Набор по любому из пп. 284–353, содержащий один или более дополнительных терапевтических агентов, содержащих ингибитор или антагонист следующего:

- киназа киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 1 (MAP4K1) (также называемая киназа гемопоэтической клетки-предшественника 1 (HPK1)),
- фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа, включая каталитическую субъединицу альфа (PIK3CA), каталитическую субъединицу бета (PIK3CB), каталитическую субъединицу гамма (PIK3CG) и каталитическую субъединицу дельта (PIK3CD),
- диацилглицеринкиназа-альфа (DGKA, DAGK, DAGK1 или DGK-альфа),
- Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT),
- Х-сцепленный ингибитор апоптоза (XIAP, BIRC4, IAP-3),
- бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 2 (BIRC2, cIAP1),
- бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 3 (BIRC3, cIAP2),
- бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 5 (BIRC5, сурвивин) или
- цитокин-индуцируемый SH2-содержащий белок (CISH).

355. Набор по любому из пп. 284–354, содержащий один или более дополнительных терапевтических агентов, содержащих активатор или агонист:

- Toll-подобного рецептора (TLR);
- рецептора стимулятора генов интерферона (STING);
- индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS, CD278); и/или
- члена суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF).

356. Набор по п. 355, в котором член суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF) выбран из группы, состоящей из: TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF4 (OX40), TNFRSF5 (CD40), TNFRSF6 (FAS), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4), TNFRSF11A (CD265, RANK), TNFRSF11B, TNFRSF12A (CD266), TNFRSF13B (CD267), TNFRSF13C (CD268), TNFRSF16 (NGFR, CD271), TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21 (CD358, DR6) и TNFRSF25 (DR3).

357. Набор по п. 356, в котором:

- активатор или агонист TNFRSF4 (OX40 или CD134) содержит INCAGN1949, таволимаб (MEDI0562), погализумаб

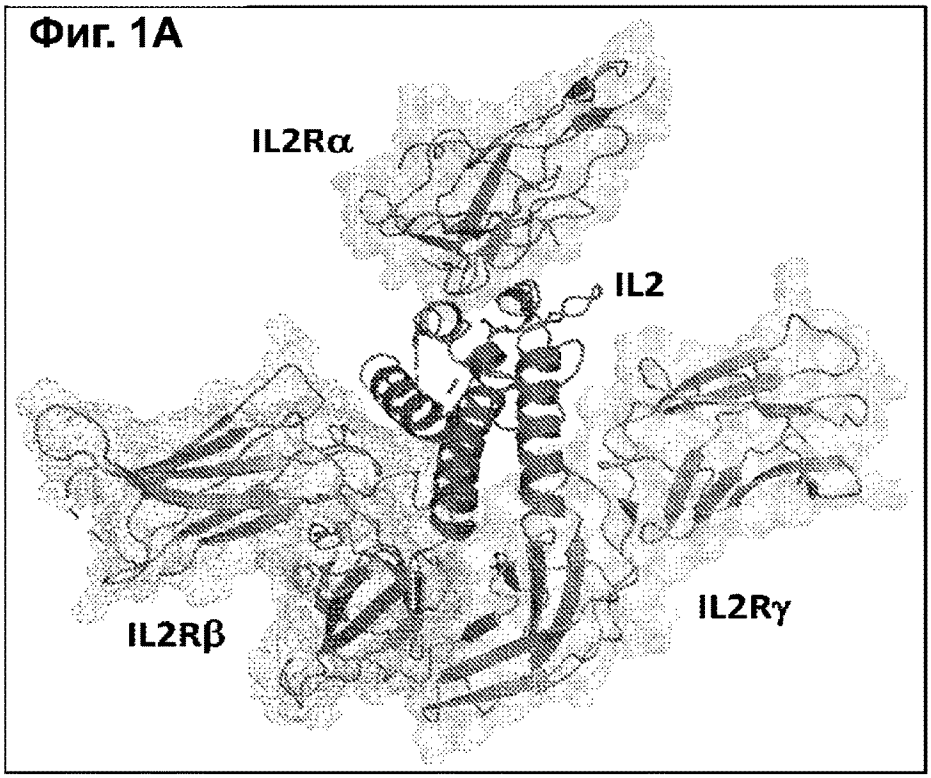
(MOXR0916/RG7888), MEDI6469, BMS -986178, PF-04518600, GSK3174998, IBI101, ATOR-1015, ABBV-368 или SL-279252;

- активатор или агонист TNFRSF9 (4-1BB или CD137) содержит урелумаб, BMS-663513, утомилумаб (PF-05082566), CTX-471, MP-0310, ADG-106, ATOR-1017, AGEN2373 или QL1806; и/или
- активатор или агонист TNFRSF18 (GITR или CD357) содержит GWN323, MEDI1873, MK-1248, MK-4166, TRX518, INCAGN1876, BMS-986156, BMS-986256, AMG-228, ASP1951 (PTZ 522), FPA-154 или OMP-336B11.

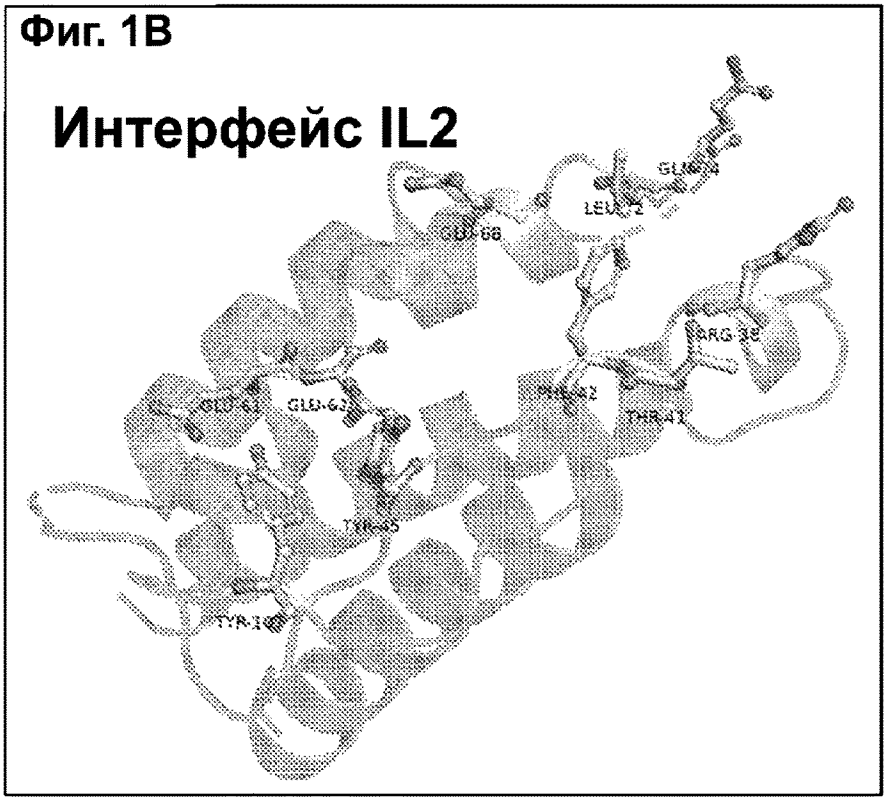
358. Набор по любому из пп. 356–357, содержащий молекулу, которая одновременно связывается с членом 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40 или CD134) и членом 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR или CD357).

359. Набор по любому из пп. 356–358, содержащий молекулу, выбранную из группы, состоящей из AGEN1884 (залифрелимаб), AGEN1181, AGEN 2034 (балстилимаб), AGEN1307, AGEN2373, AGEN1223 и GS-1423.

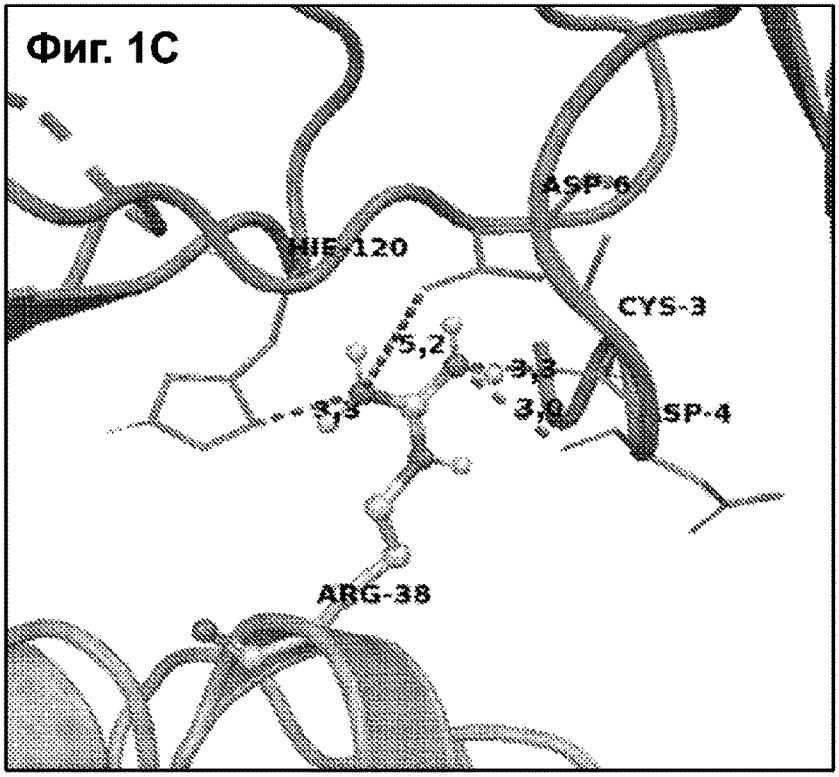
Фиг. 1A

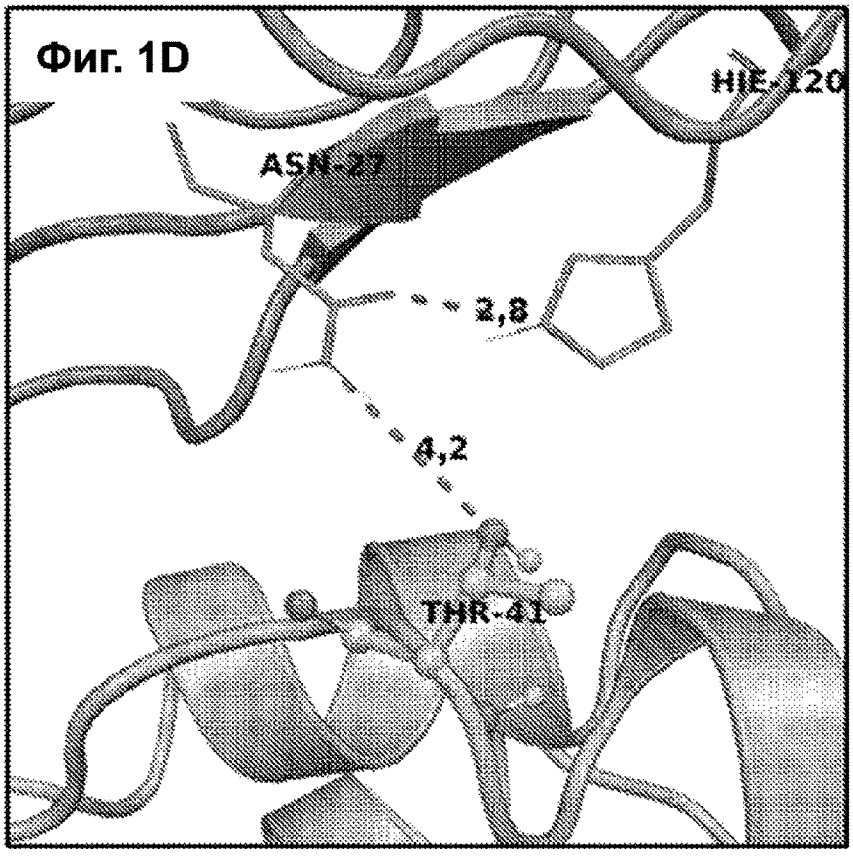


Фиг. 1B

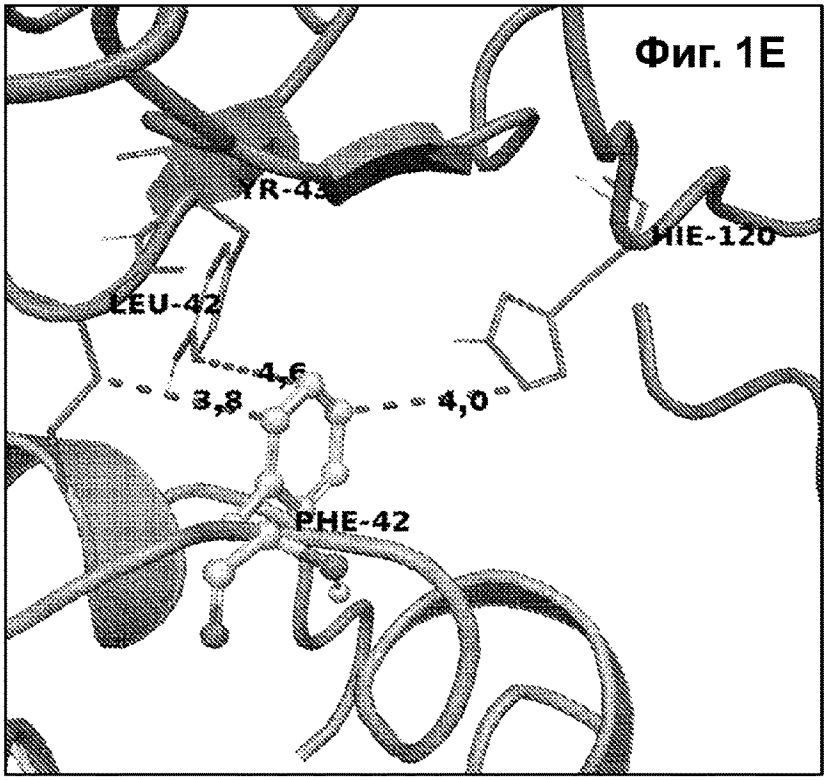


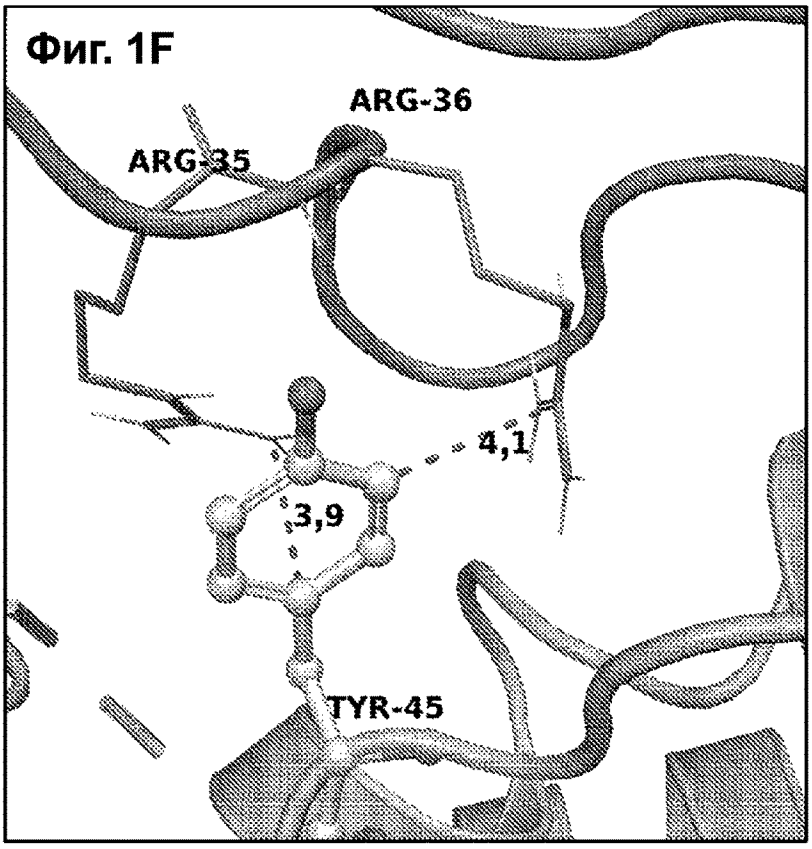
ФИГ. 1A-B


Фиг. 1C
ASP-6
HIE-120
CYS-3
5,2
3,3
3,3
3,0
SP-4
ARG-38

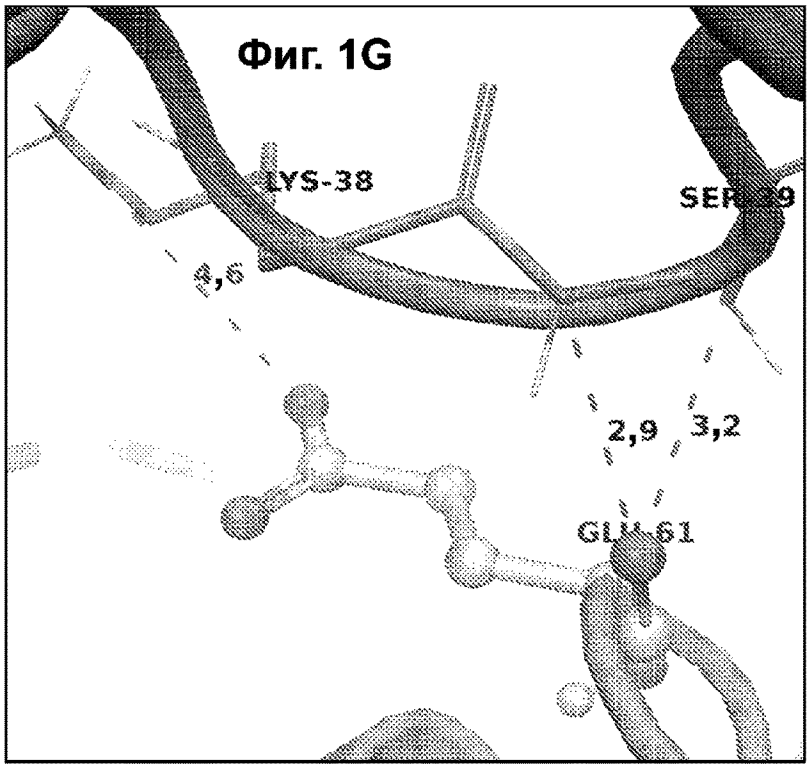

Фиг. 1D
HIE-120
ASN-27
2,8
4,2
THR-41

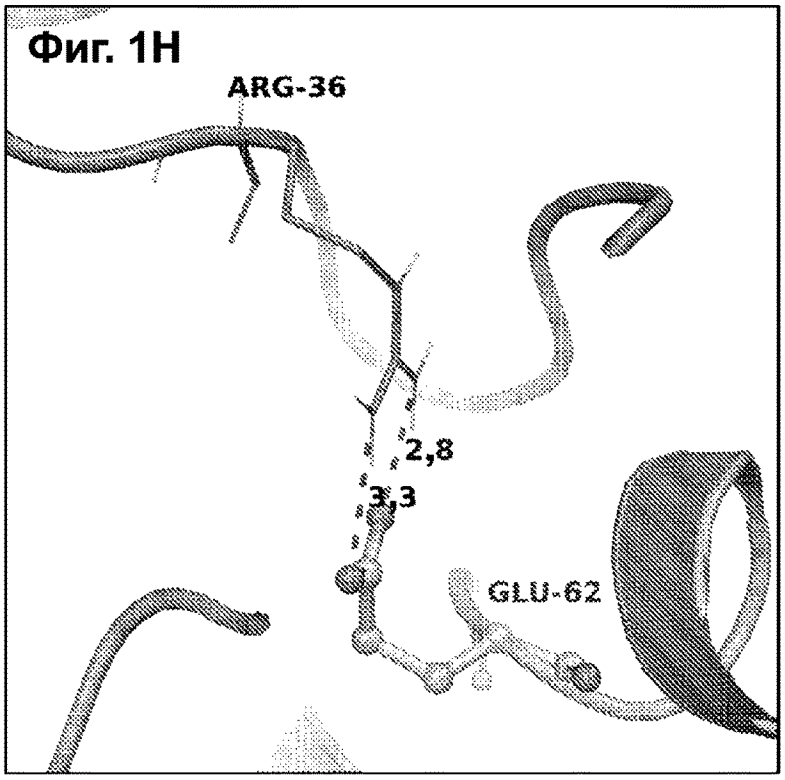
ФИГ. 1C-D


Фиг. 1E
YR-43
HIE-120
LEU-42
4,6
3,8
4,0
PHE-42

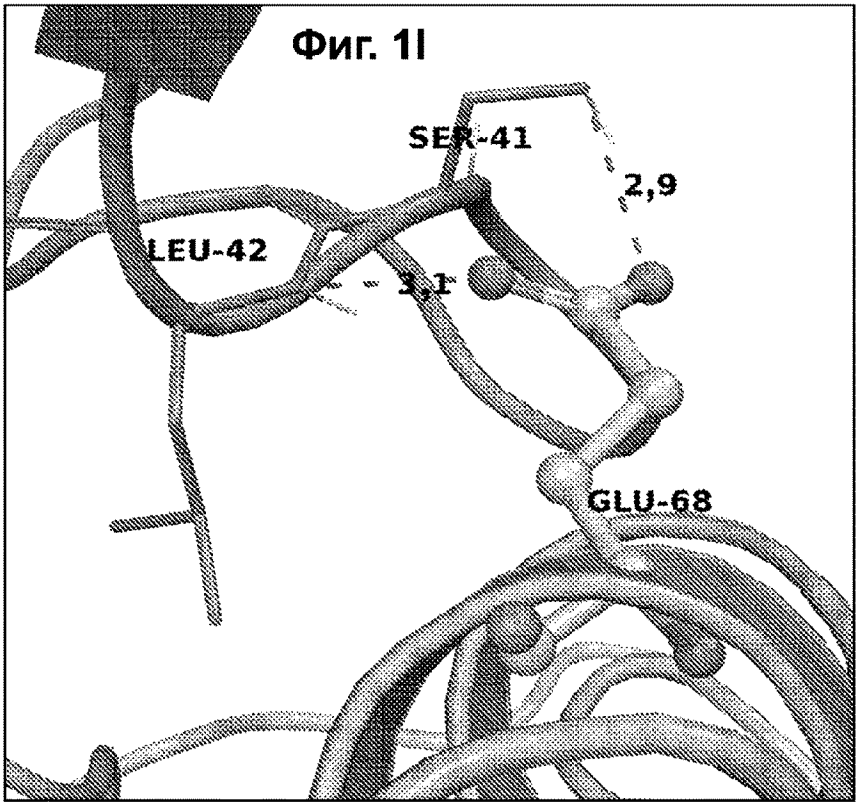

Фиг. 1F
ARG-36
ARG-35
4,1
3,9
TYR-45

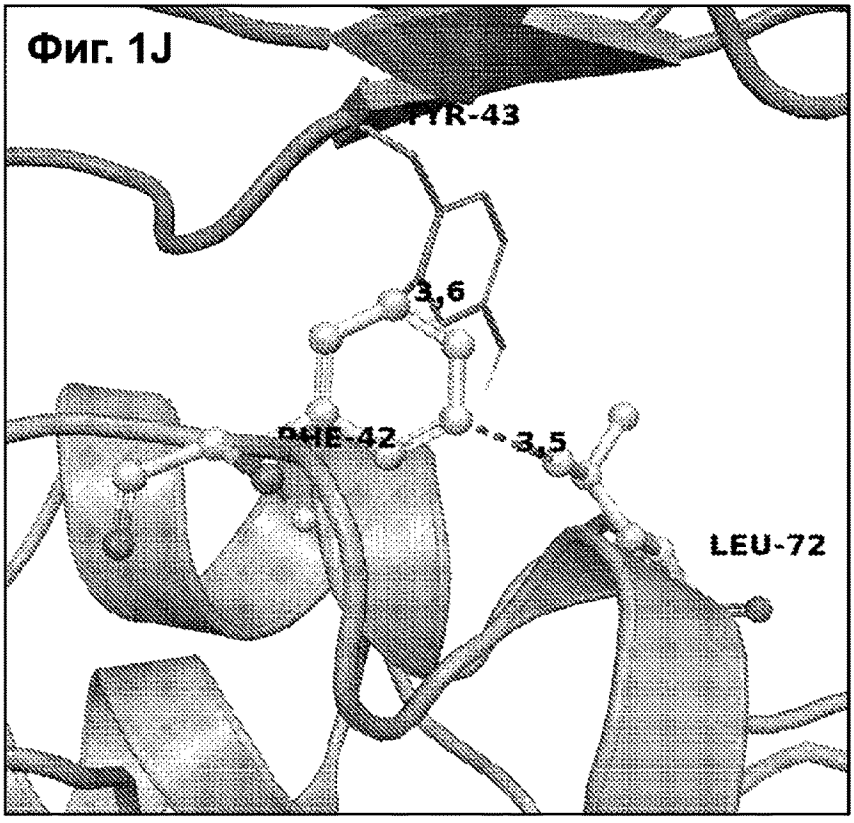
ФИГ. 1E-F



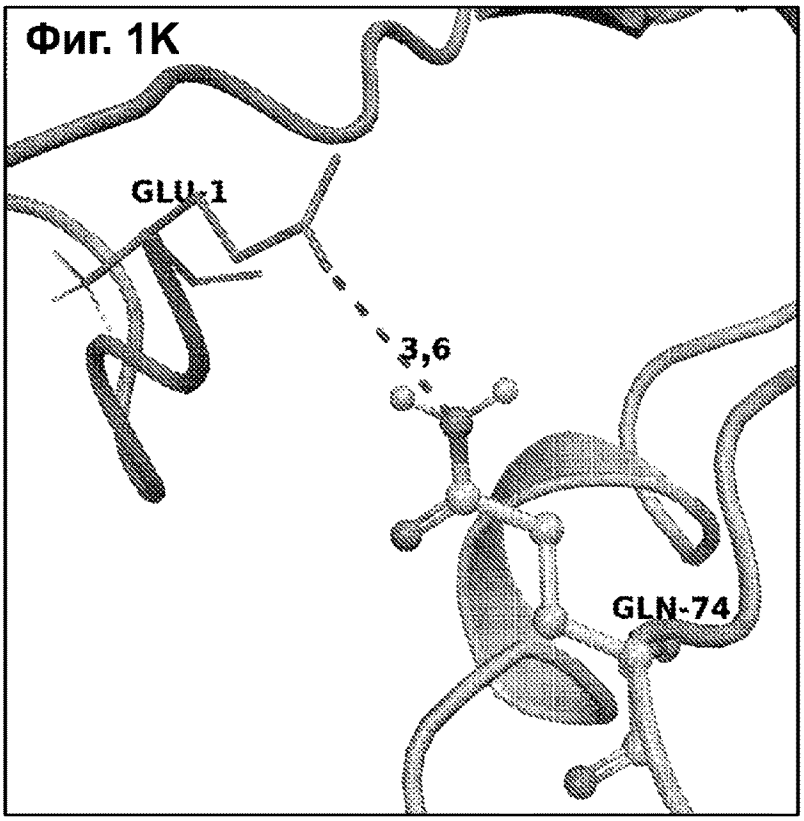


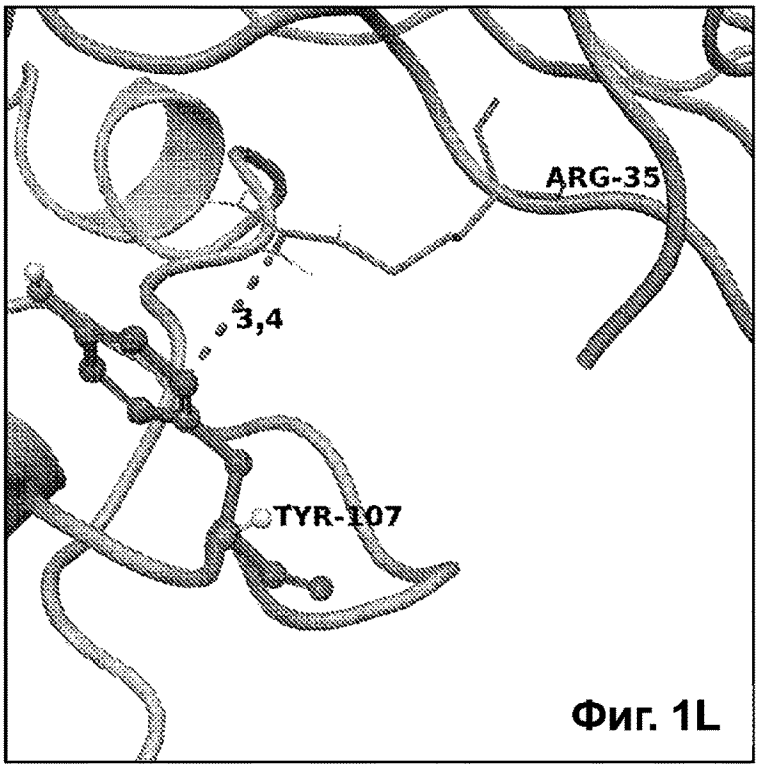
ФИГ. 1G-H



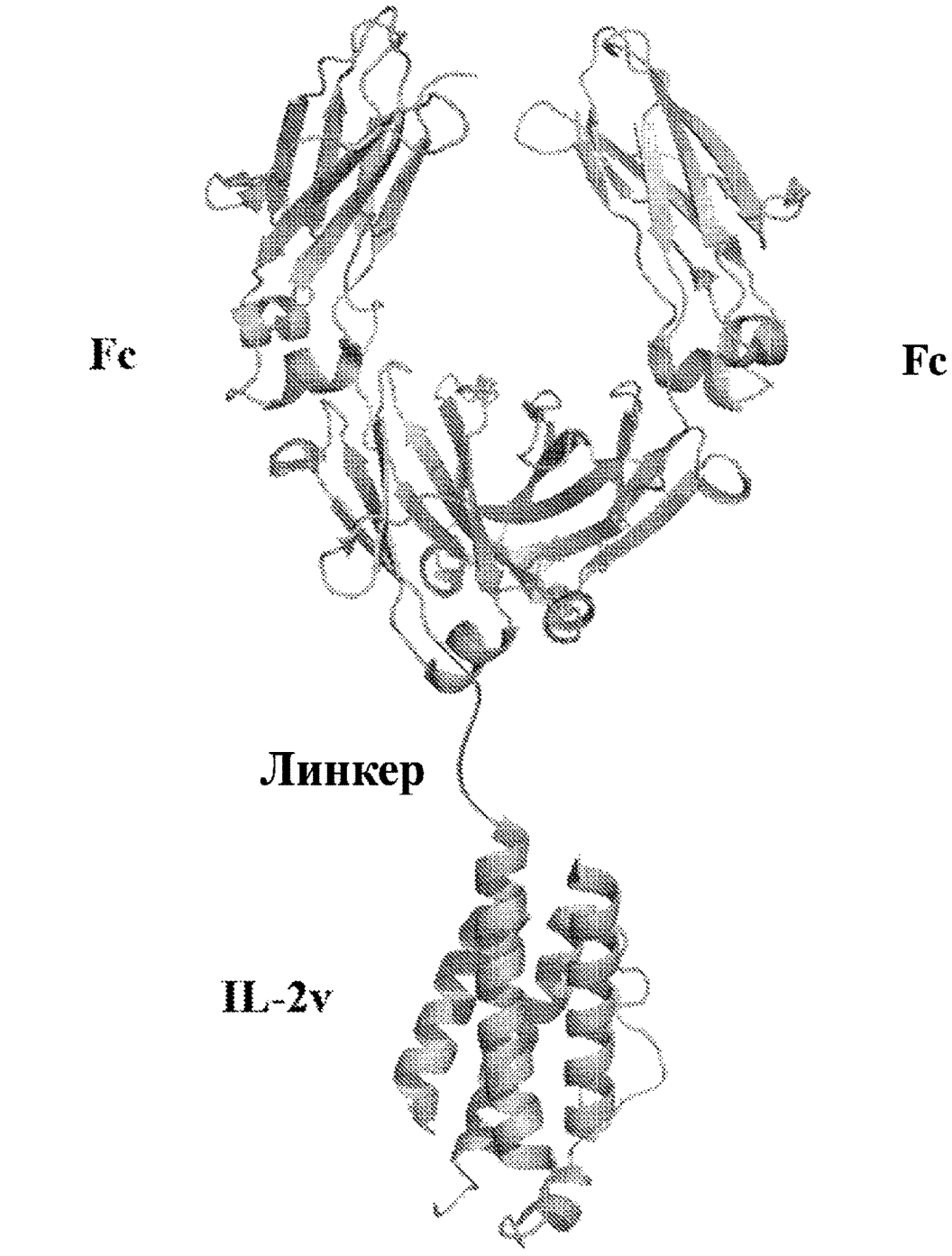


ФИГ. 1I-J

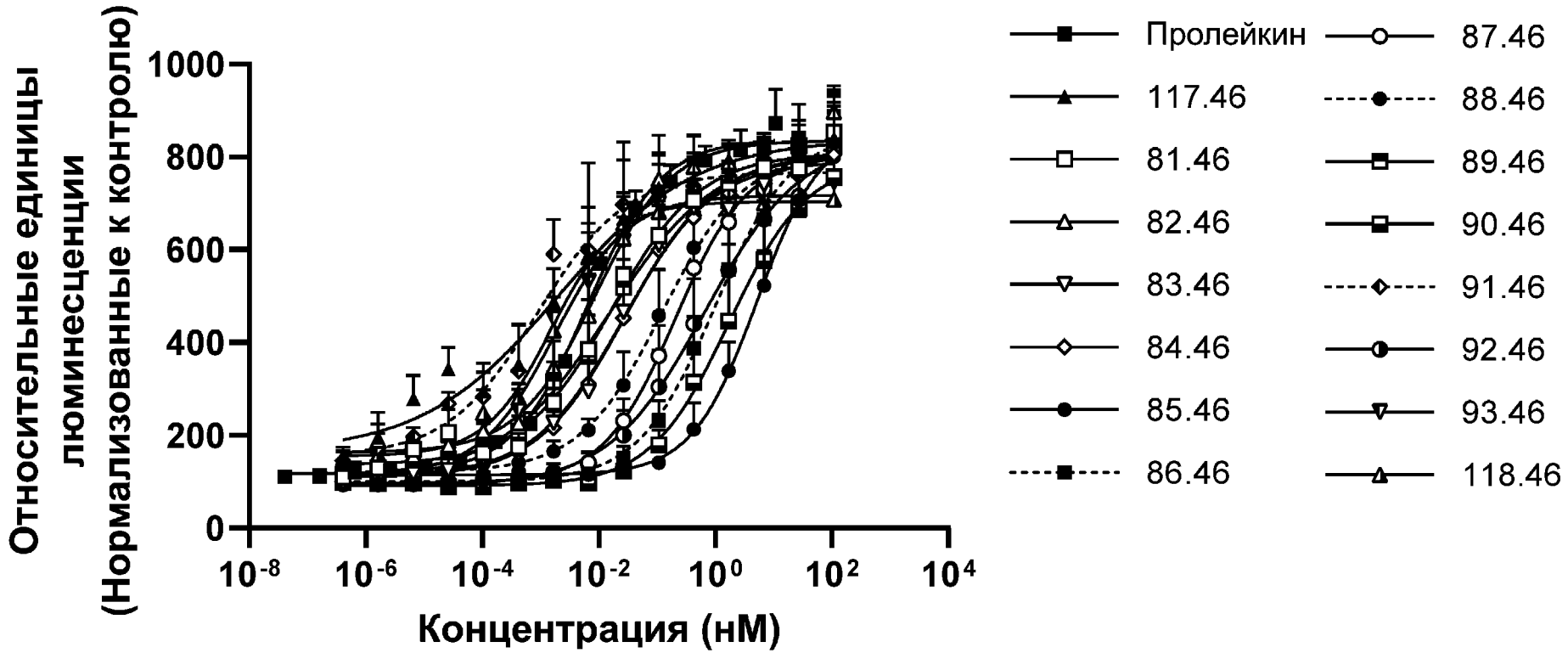




ФИГ. 1K-L

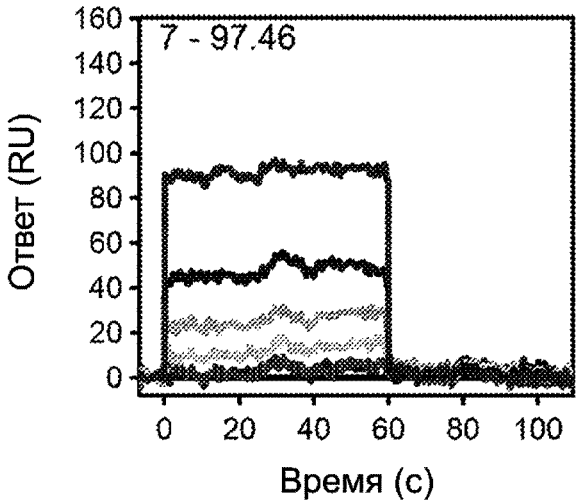


ФИГ. 2

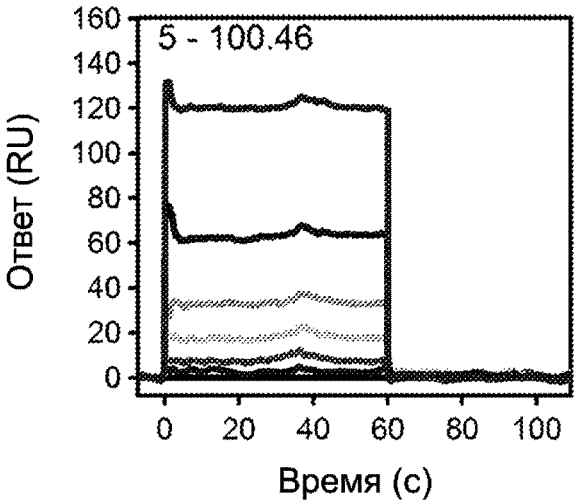

Относительные единицы люминесценции (Нормализованные к контролю)
1000
800
600
400
200
0
10-8
10-6
10-4
10-2
100
102
104
Концентрация (нМ)
Пролейкин
87.46
117.46
88.46
81.46
89.46
82.46
90.46
83.46
91.46
84.46
92.46
85.46
93.46
86.46
118.46

ФИГ. 3

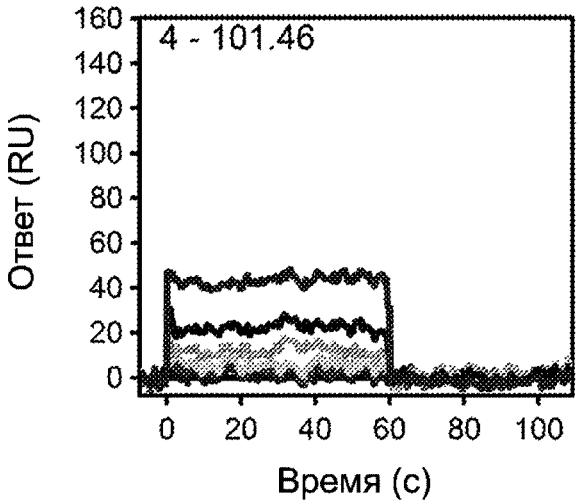
Фиг. 4A



Фиг. 4B

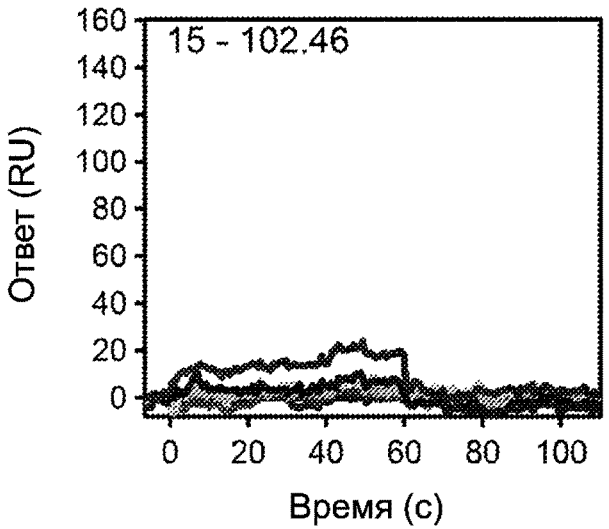


Фиг. 4C

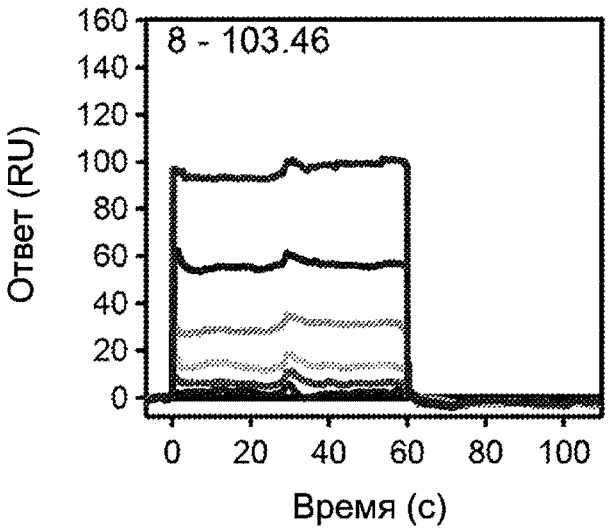


ФИГ. 4A-C

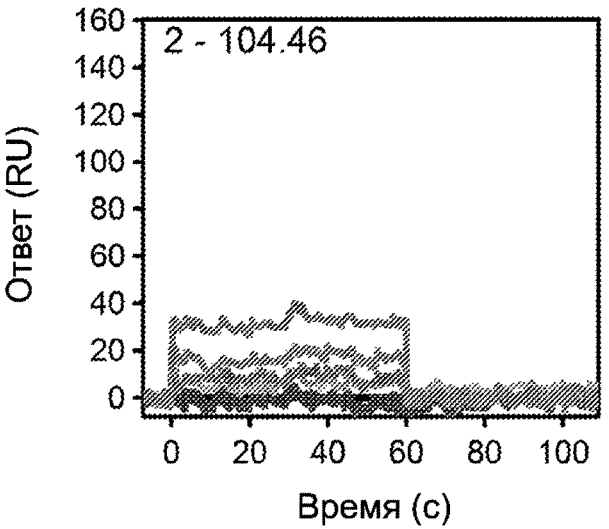
Фиг. 4D



Фиг. 4E

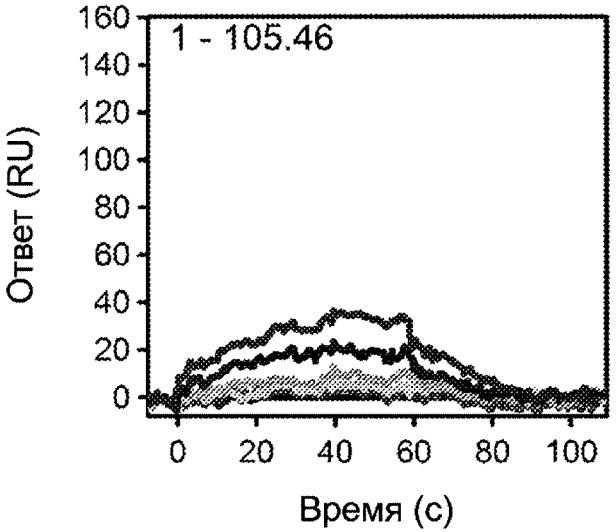


Фиг. 4F

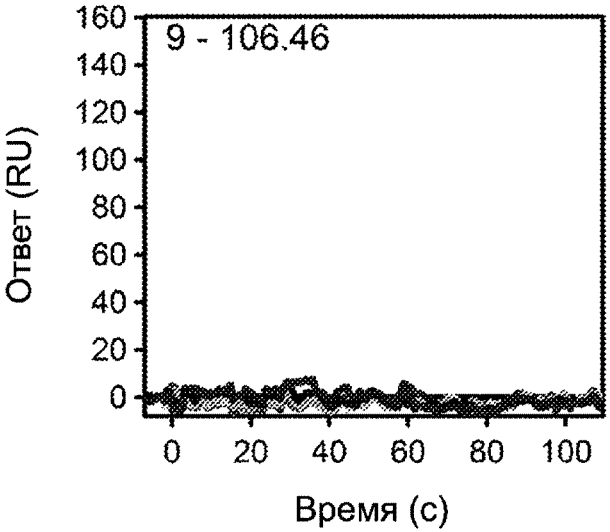


ФИГ. 4D-F

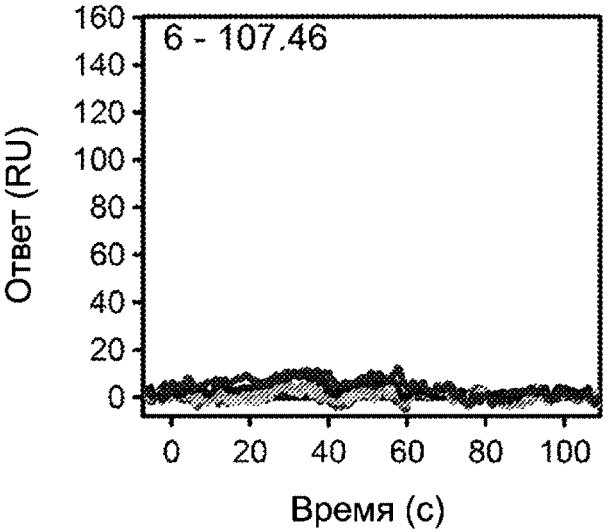
Фиг. 4G



Фиг. 4H

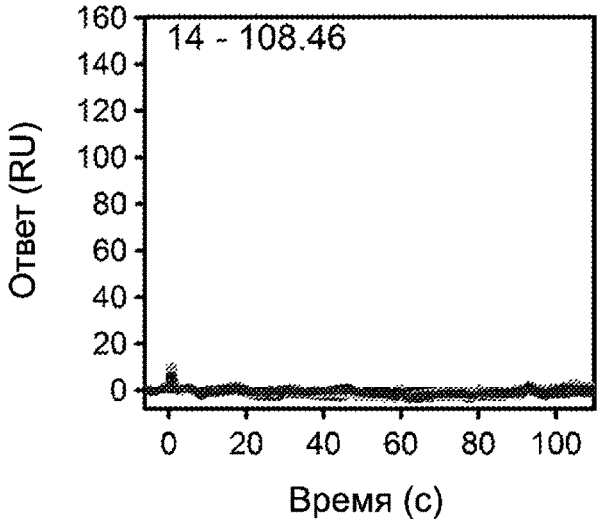


Фиг. 4I

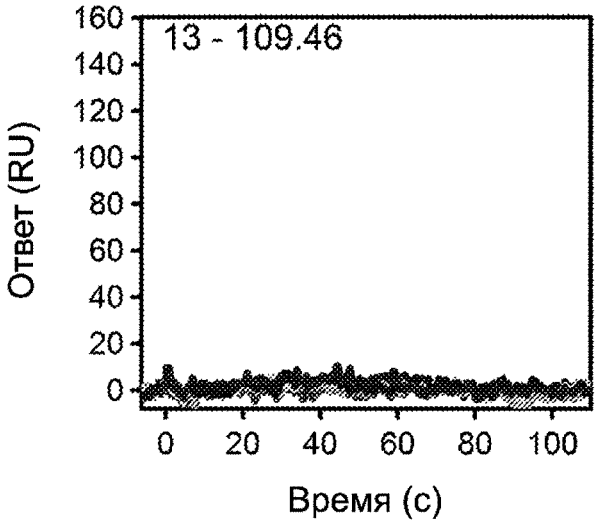


ФИГ. 4G-I

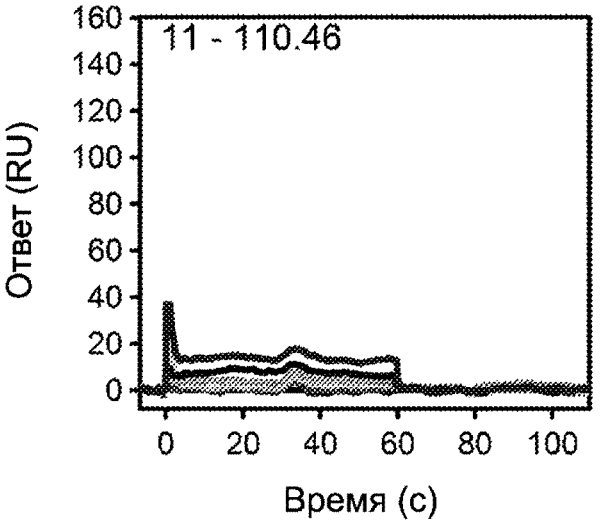
ФИГ. 4J



ФИГ. 4K

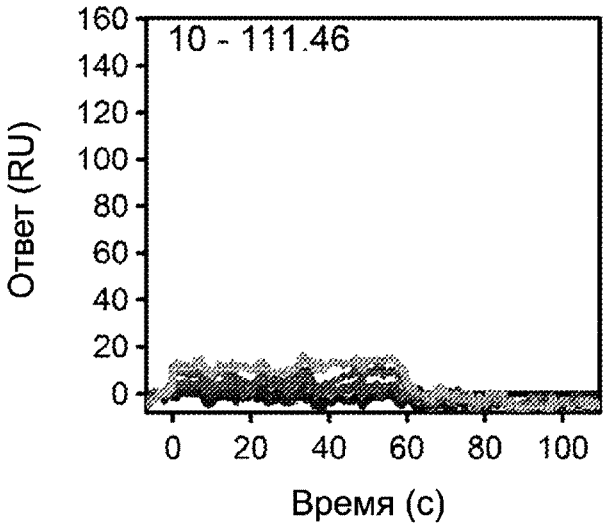


ФИГ. 4L

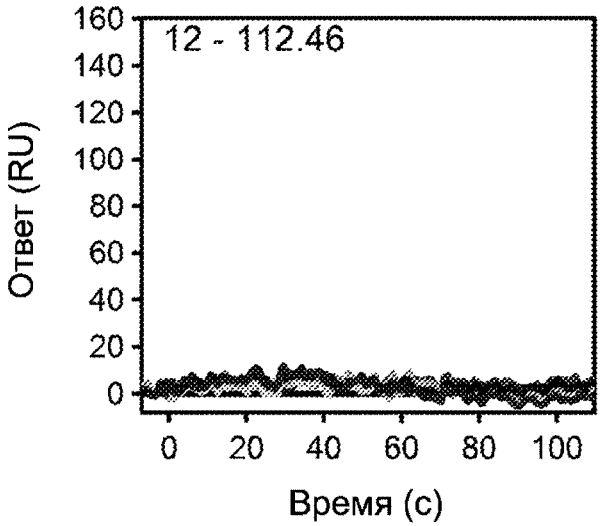


ФИГ. 4J-L

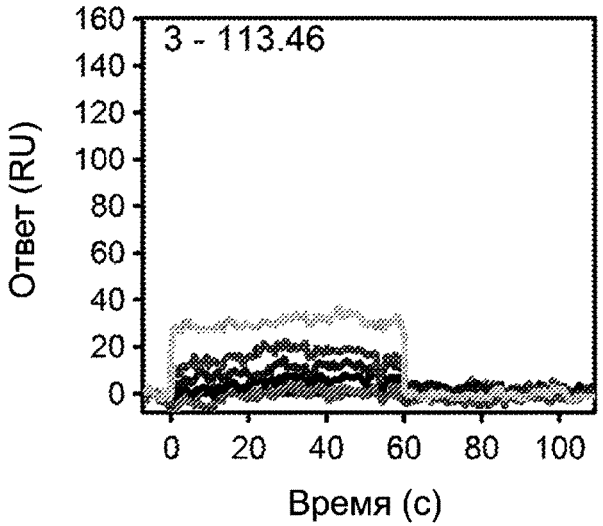
Фиг. 4M



Фиг. 4N

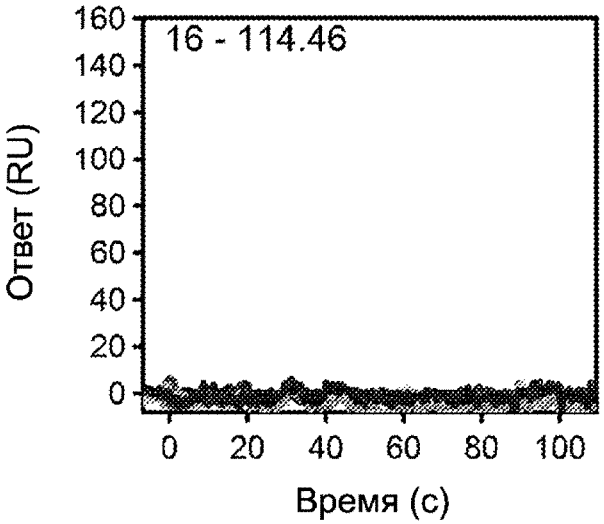


Фиг. 4O

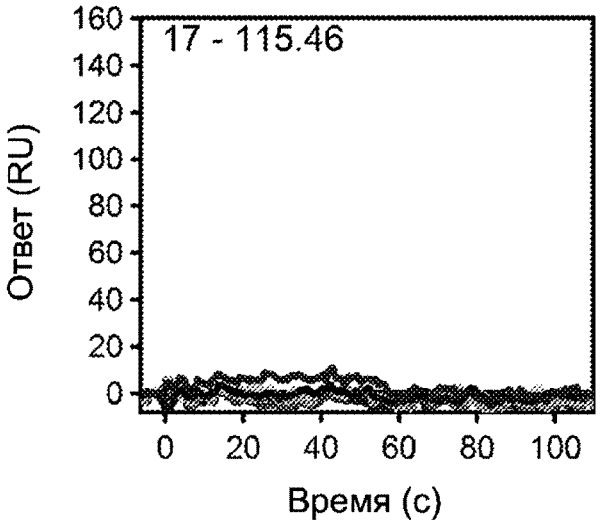


ФИГ. 4M-O

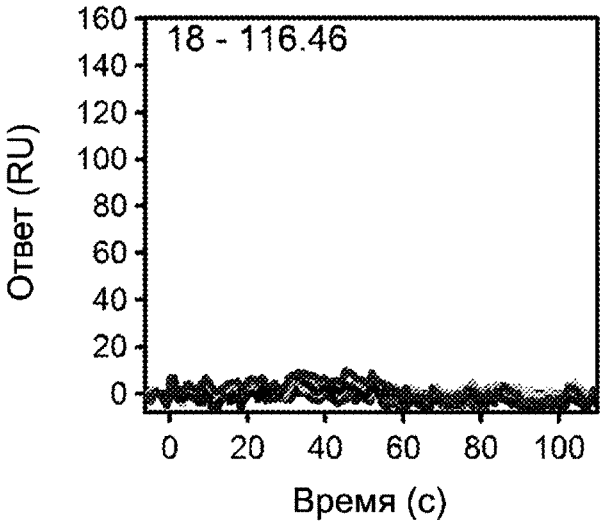
Фиг. 4P



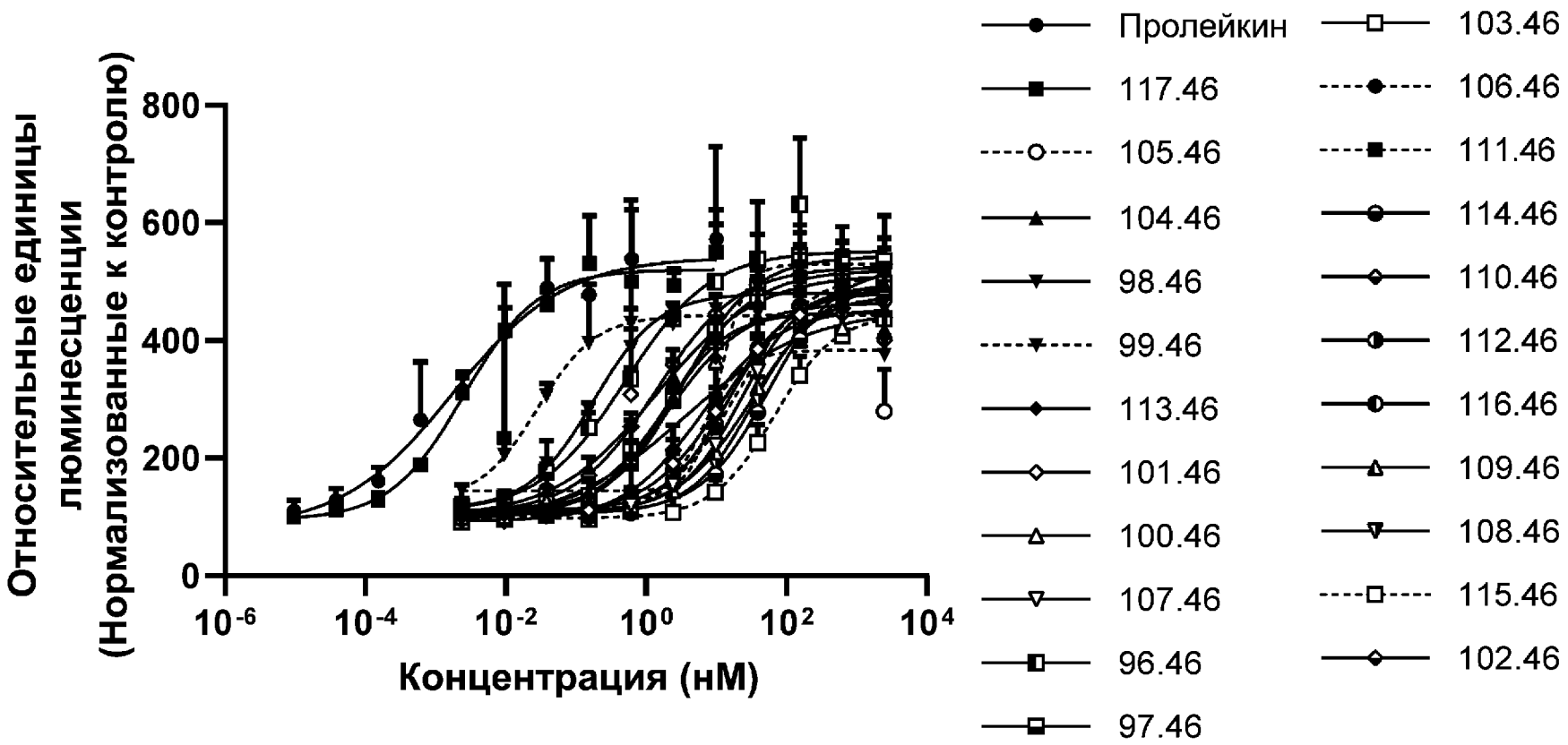
Фиг. 4Q



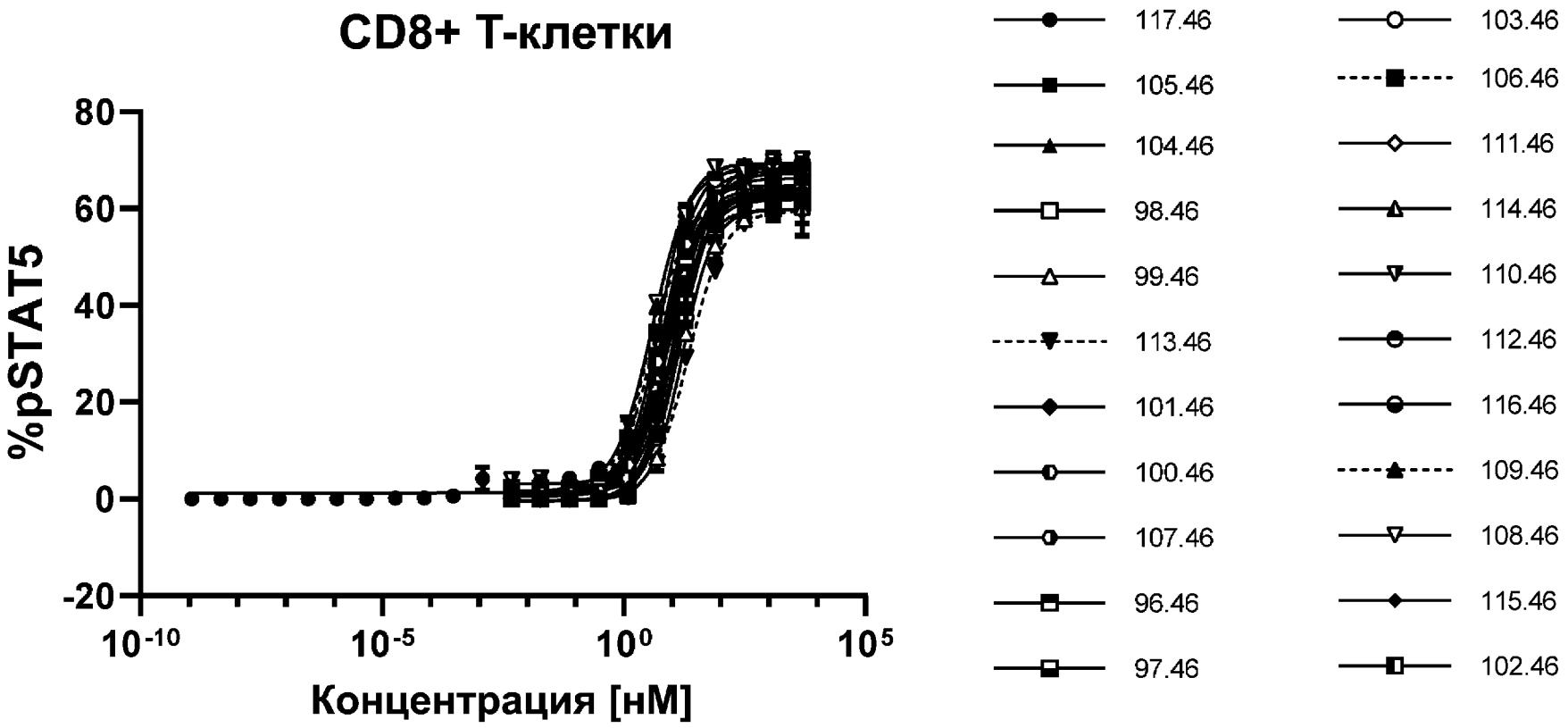
Фиг. 4R



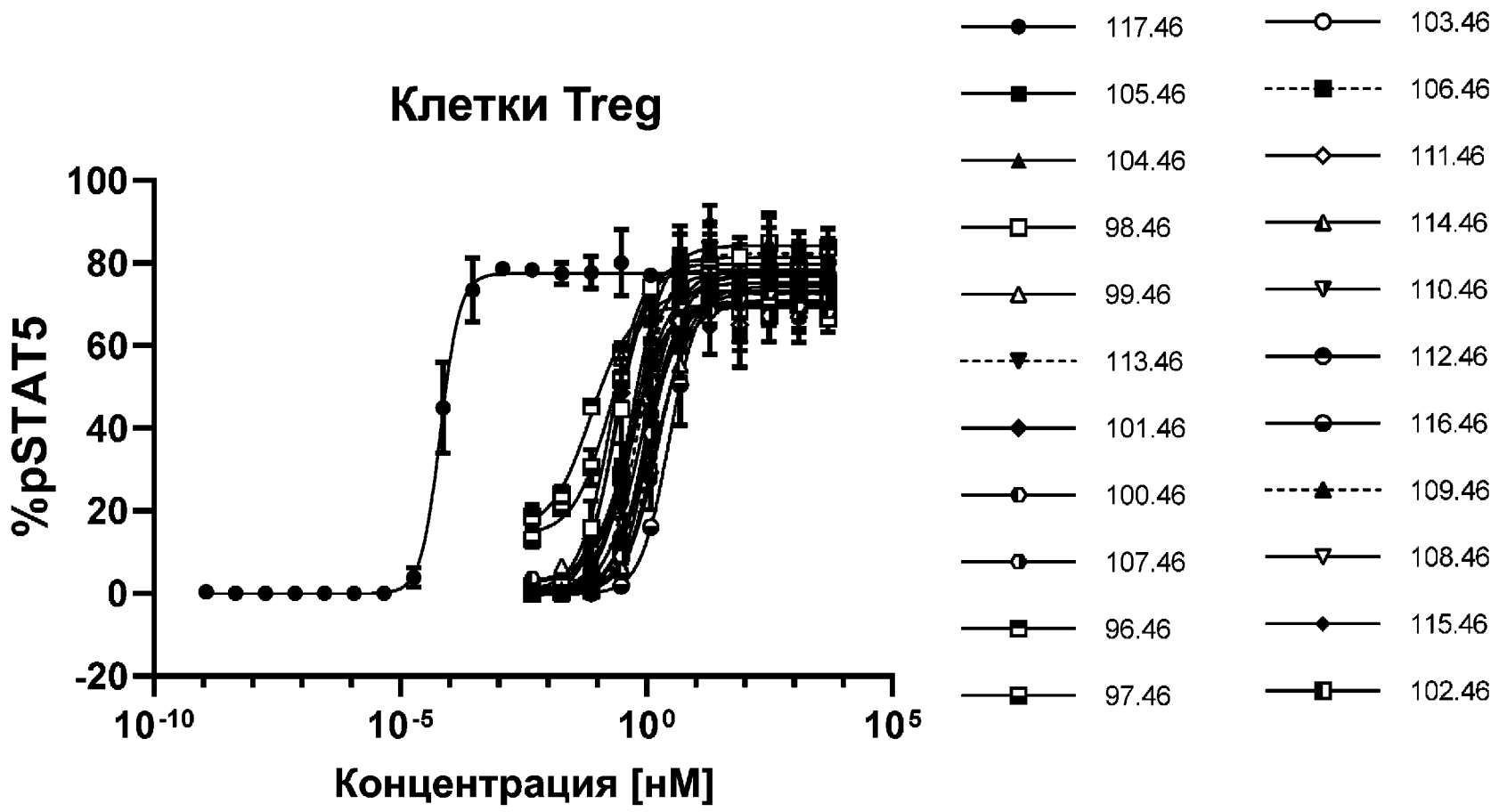
ФИГ. 4P-R


Относительные единицы люминесценции (Нормализованные к контролю)
800
600
400
200
0
10-6
10-4
10-2
100
102
104
Концентрация (нМ)
Пролейкин
117.46
105.46
104.46
98.46
99.46
113.46
101.46
100.46
107.46
96.46
97.46
103.46
106.46
111.46
114.46
110.46
112.46
116.46
109.46
108.46
115.46
102.46

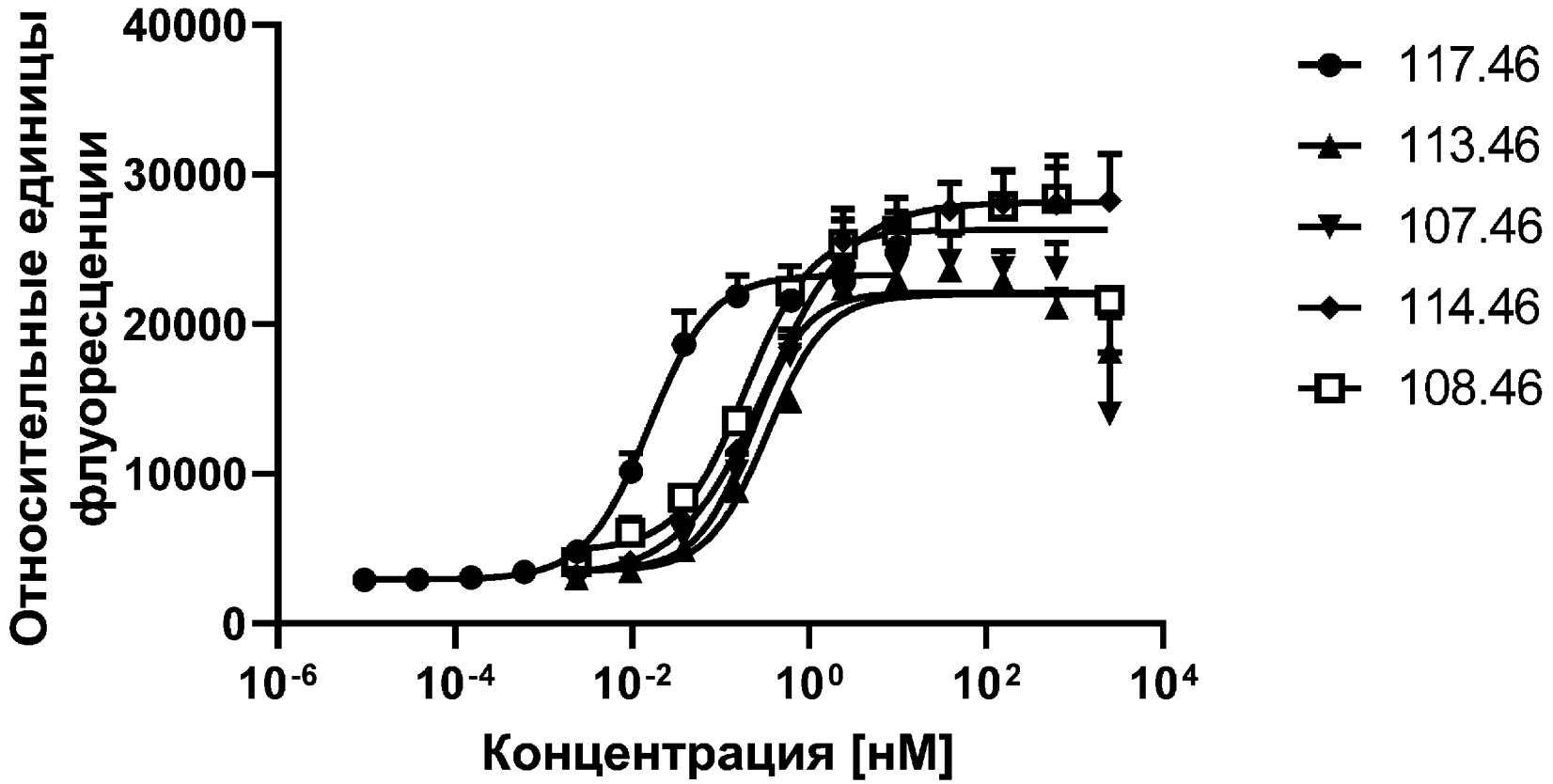
ФИГ. 5


CD8+ Т-клетки
%pSTAT5
80
60
40
20
0
-20
10-10
10-5
100
105
Концентрация [нМ]
117.46
105.46
104.46
98.46
99.46
113.46
101.46
100.46
107.46
96.46
97.46
103.46
106.46
111.46
114.46
110.46
112.46
116.46
109.46
108.46
115.46
102.46

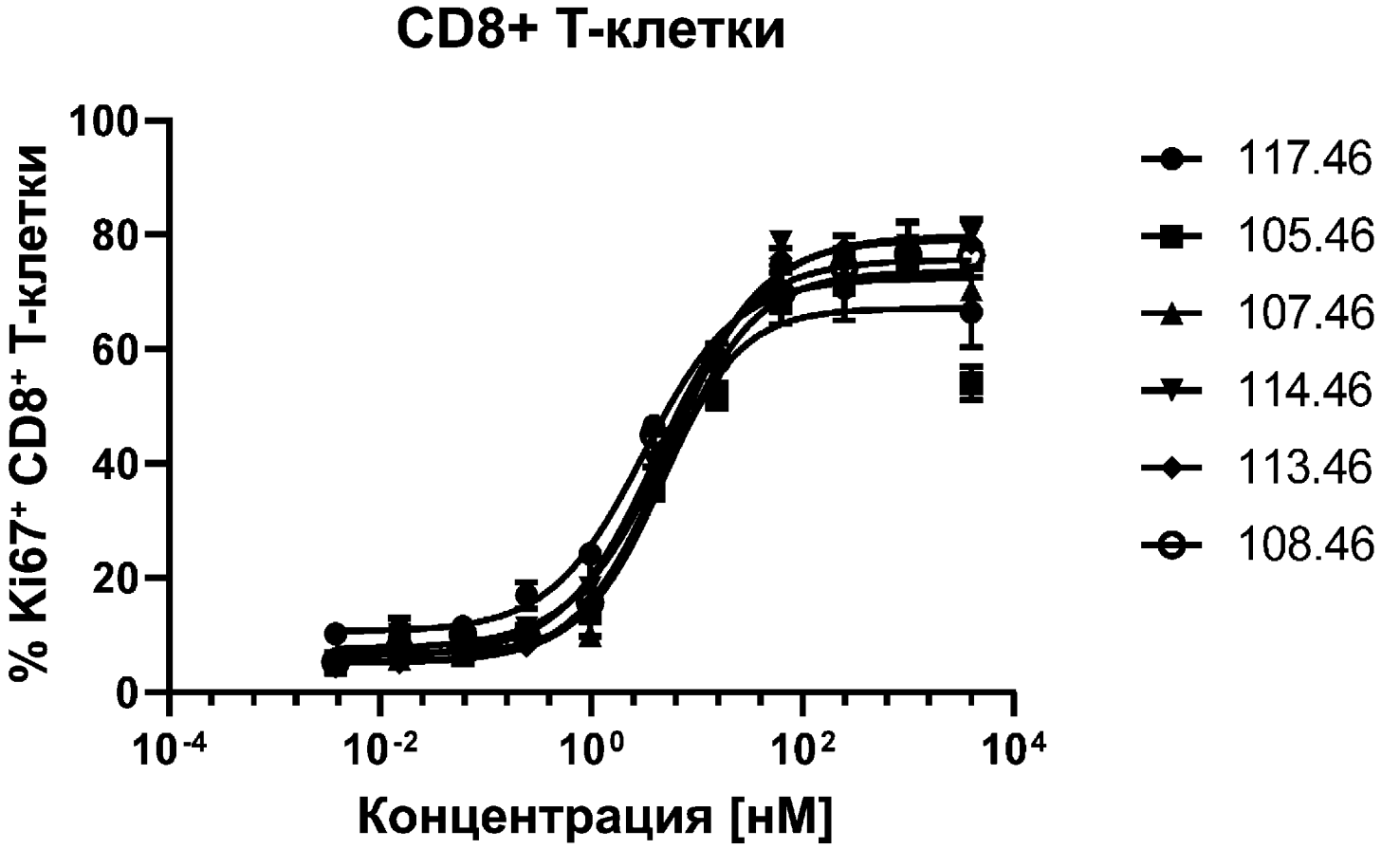
ФИГ. 6А


Клетки Treg
%pSTAT5
100
80
60
40
20
0
-20
10-10
10-5
100
105
Концентрация [нМ]
117.46
105.46
104.46
98.46
99.46
113.46
101.46
100.46
107.46
96.46
97.46
103.46
106.46
111.46
114.46
110.46
112.46
116.46
109.46
108.46
115.46
102.46

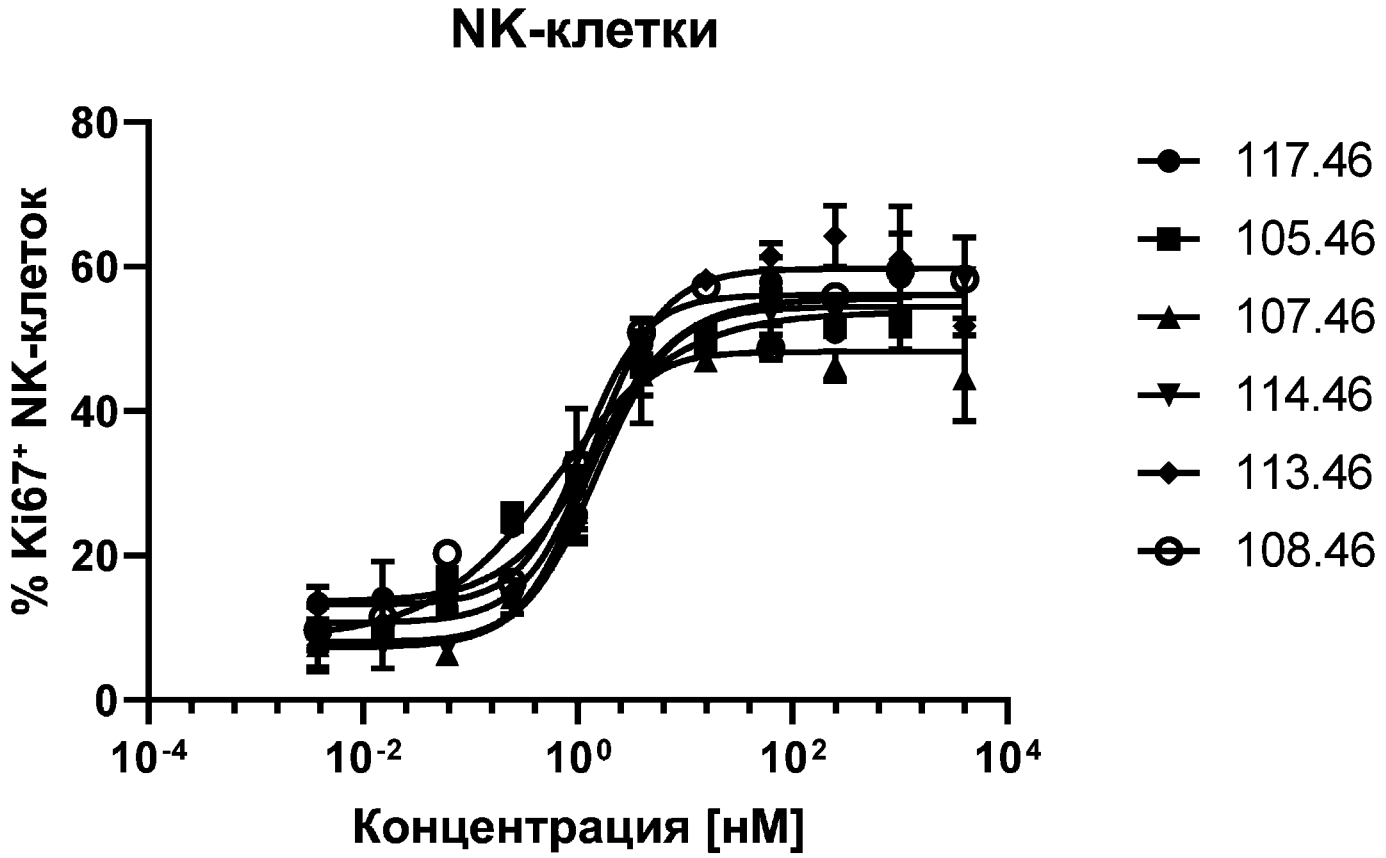
ФИГ. 6В


Относительные единицы флуоресценции
40000
30000
20000
10000
0
10-6
10-4
10-2
100
102
104
Концентрация [нМ]
117.46
113.46
107.46
114.46
108.46

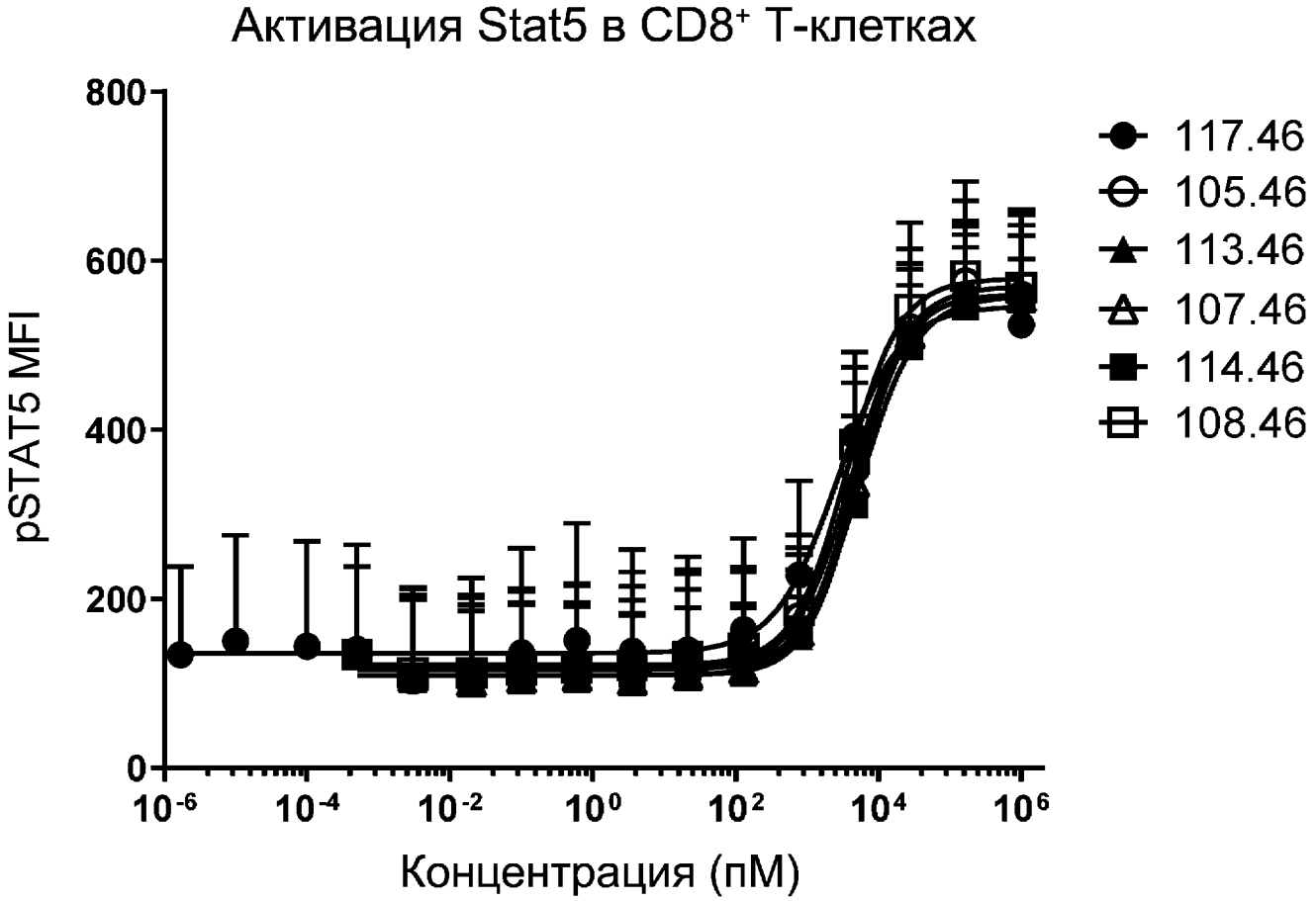
ФИГ. 7


CD8+ Т-клетки
% Ki67+ CD8+ Т-клетки
100
80
60
40
20
0
10-4
10-2
100
102
104
Концентрация [нМ]
117.46
105.46
107.46
114.46
113.46
108.46

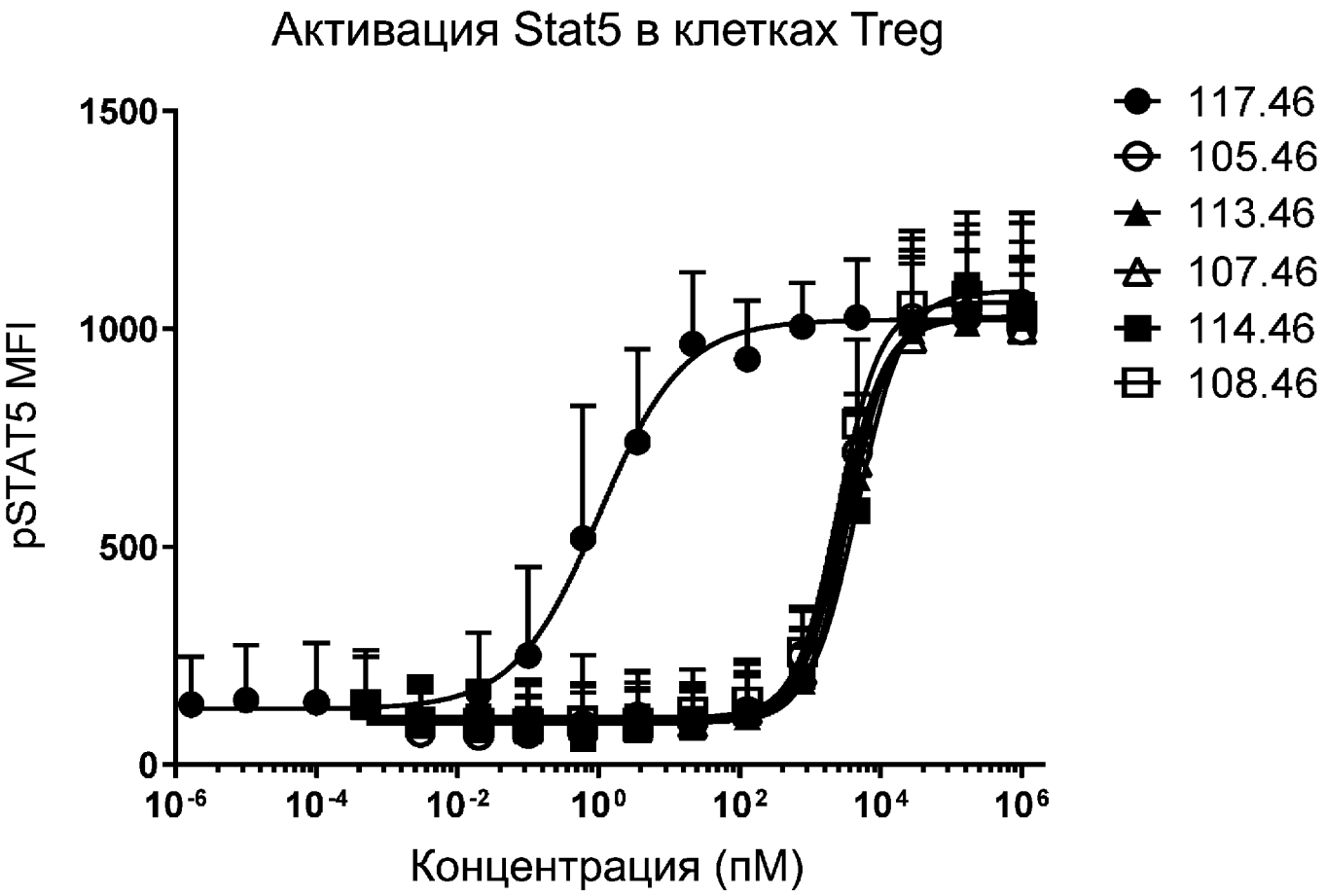
ФИГ. 8A


NK-клетки
% Ki67+ NK-клеток
80
60
40
20
0
10-4
10-2
100
102
104
Концентрация [нМ]
117.46
105.46
107.46
114.46
113.46
108.46

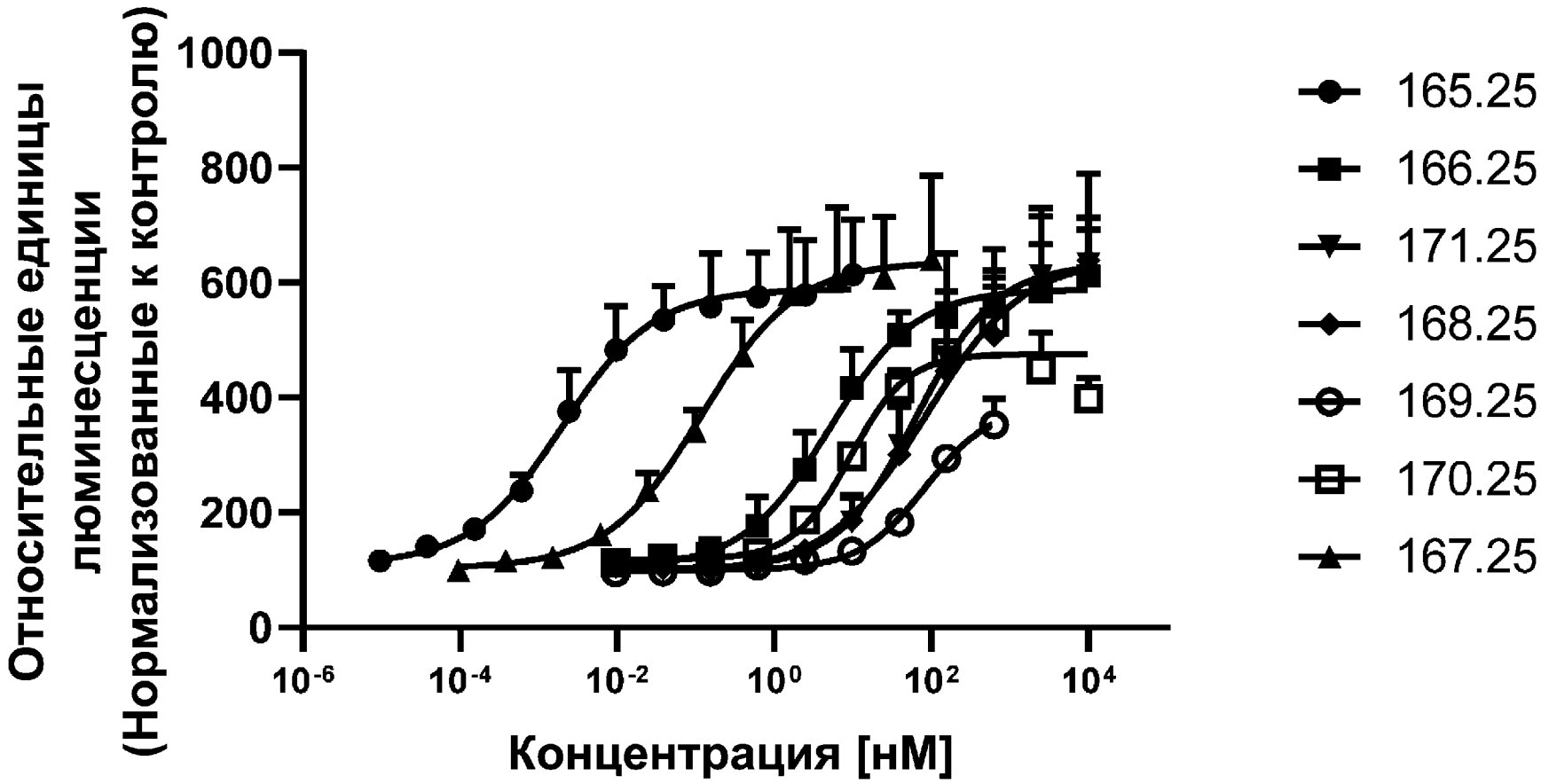
ФИГ. 8B


Активация Stat5 в CD8+ Т-клетках
pSTAT5 MFI
800
600
400
200
0
10-6
10-4
10-2
100
102
104
106
Концентрация (пМ)
117.46
105.46
113.46
107.46
114.46
108.46

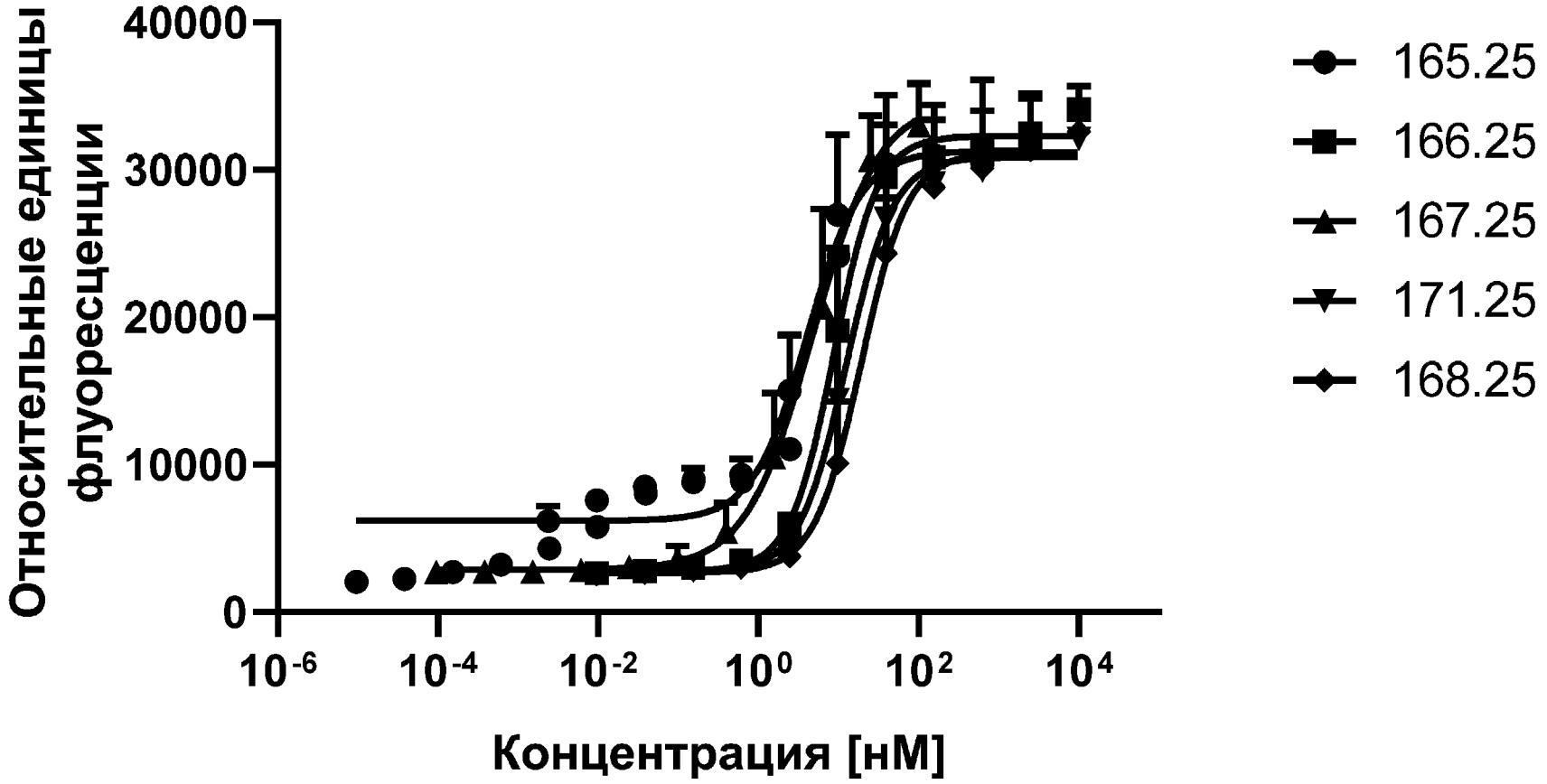
ФИГ. 9А


Активация Stat5 в клетках Treg
pSTAT5 MFI
1500
1000
500
0
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
10^{4}
10^{6}
Концентрация (пМ)
117.46
105.46
113.46
107.46
114.46
108.46

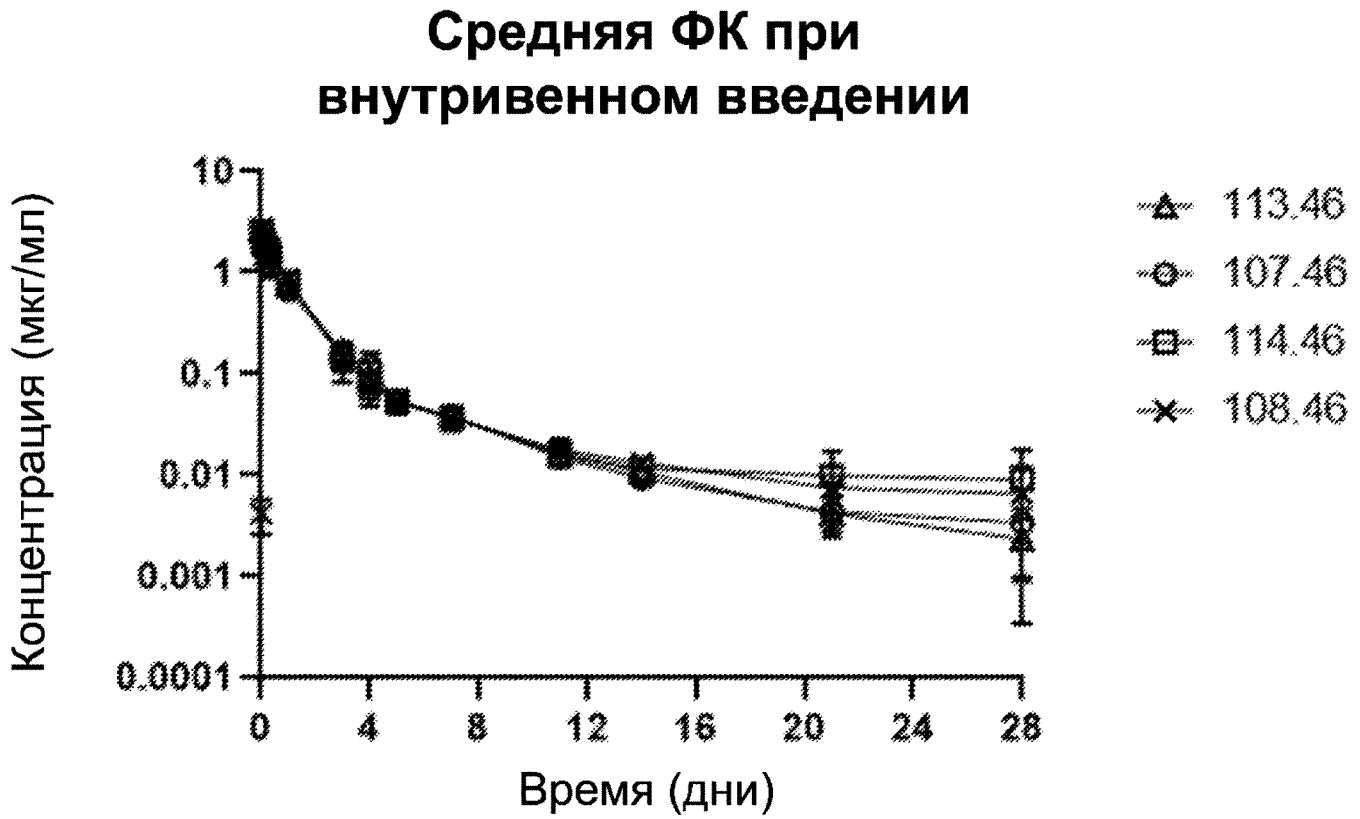
ФИГ. 9B


Относительные единицы люминесценции (Нормализованные к контролю)
1000
800
600
400
200
0
10-6
10-4
10-2
100
102
104
Концентрация [нМ]
165.25
166.25
171.25
168.25
169.25
170.25
167.25

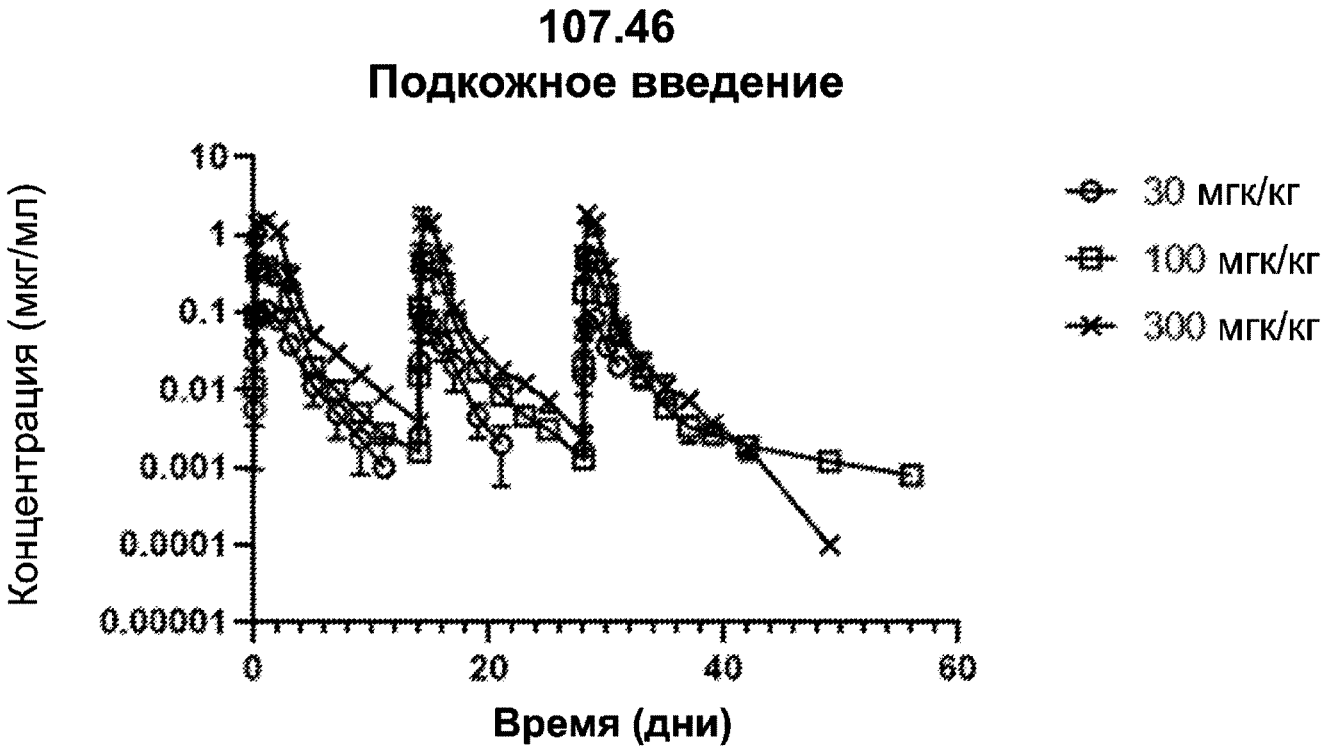
ФИГ. 10


Относительные единицы флуоресценции
40000
30000
20000
10000
0
10-6
10-4
10-2
100
102
104
Концентрация [нМ]
165.25
166.25
167.25
171.25
168.25

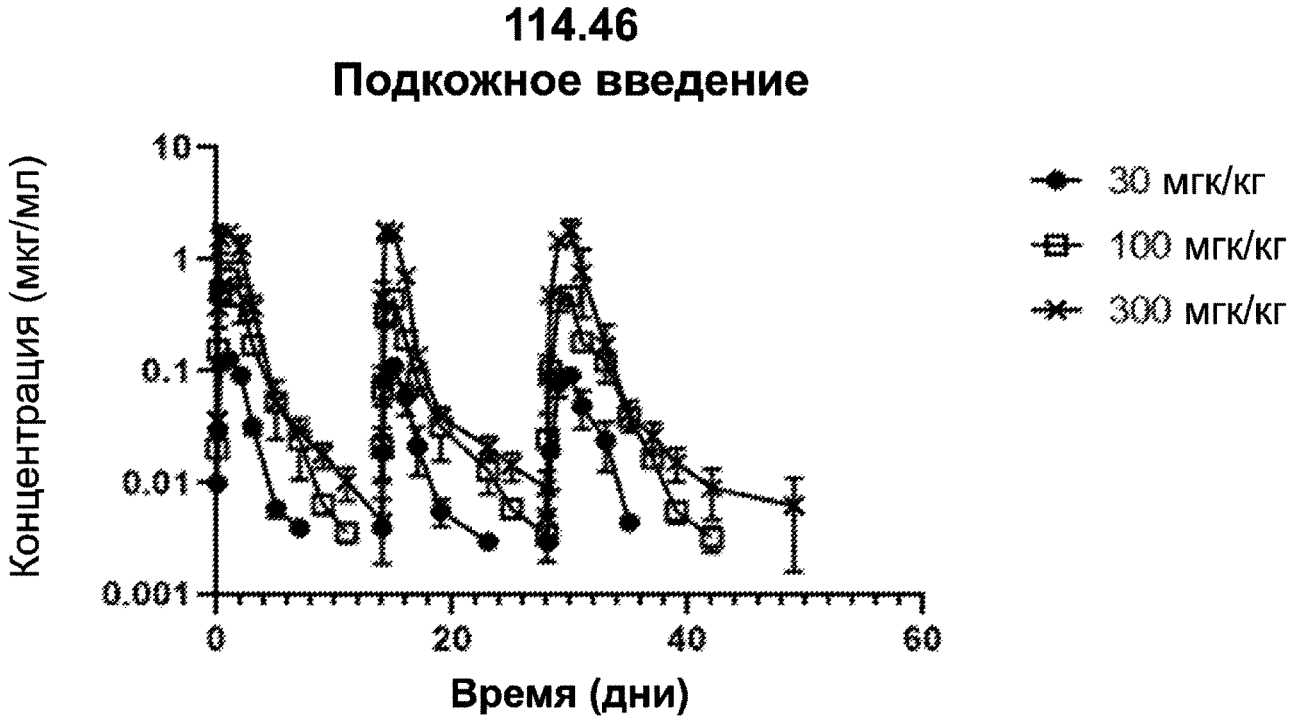
ФИГ. 11


Средняя ФК при внутривенном введении
Концентрация (мкг/мл)
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0
4
8
12
16
20
24
28
Время (дни)
113.46
107.46
114.46
108.46

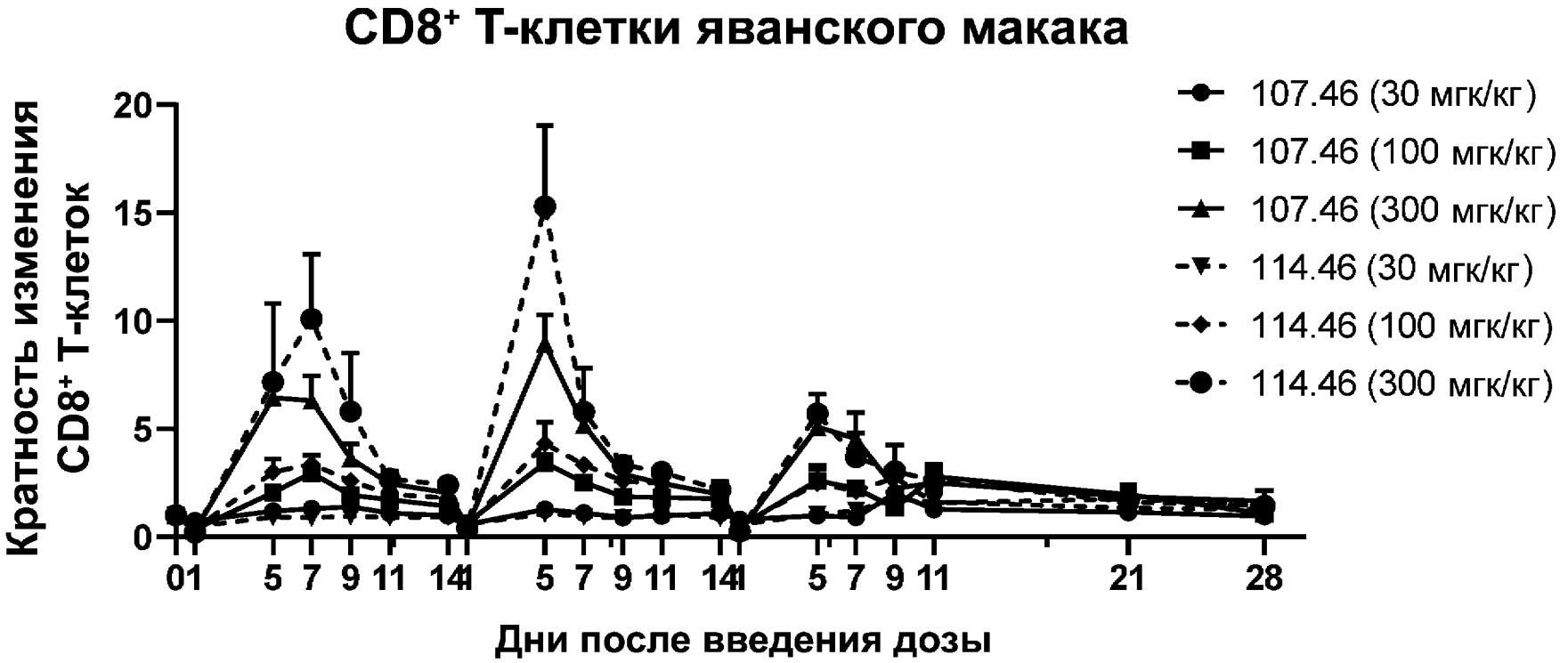
ФИГ. 12


107.46
Подкожное введение
Концентрация (мкг/мл)
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0.00001
0
20
40
60
Время (дни)
30 мгк/кг
100 мгк/кг
300 мгк/кг

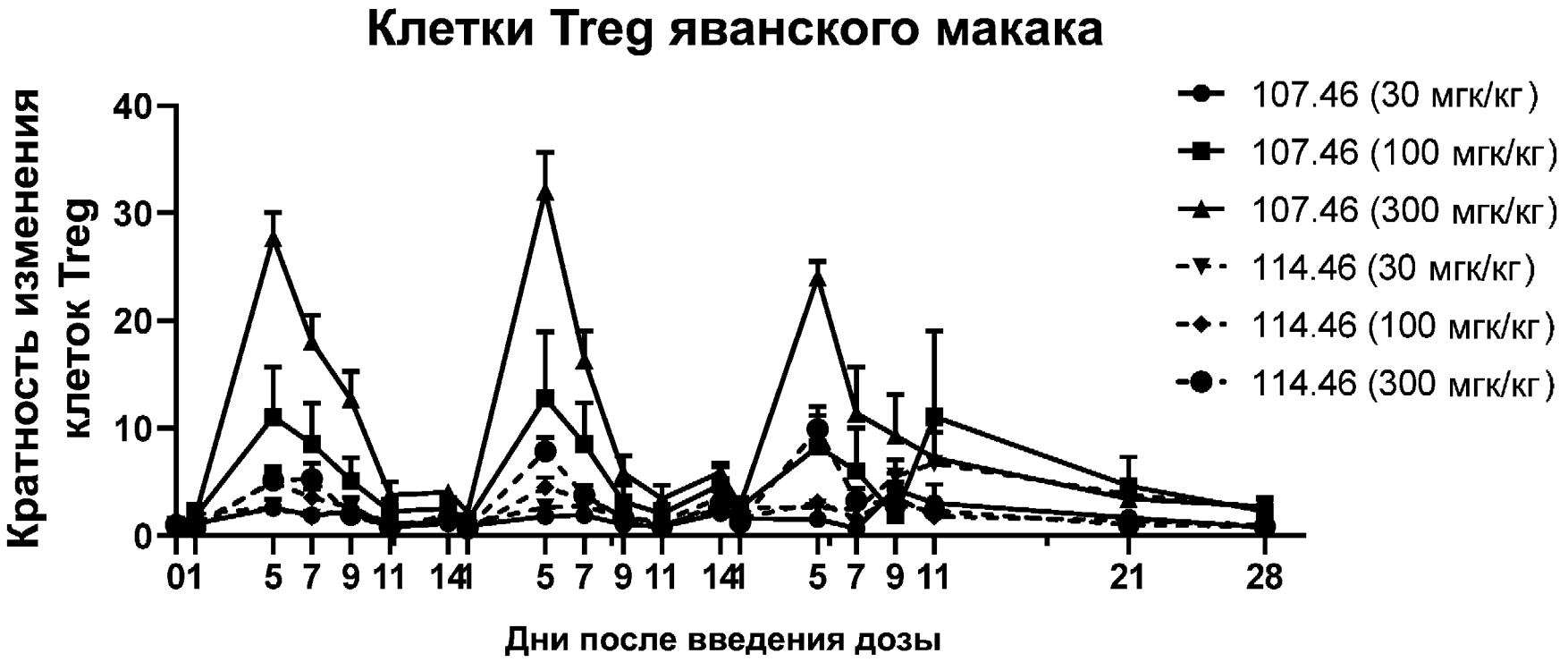
ФИГ. 13А


114.46
Подкожное введение
Концентрация (мкг/мл)
10
1
0.1
0.01
0.001
0
20
40
60
Время (дни)
30 мгк/кг
100 мгк/кг
300 мгк/кг

ФИГ. 13B

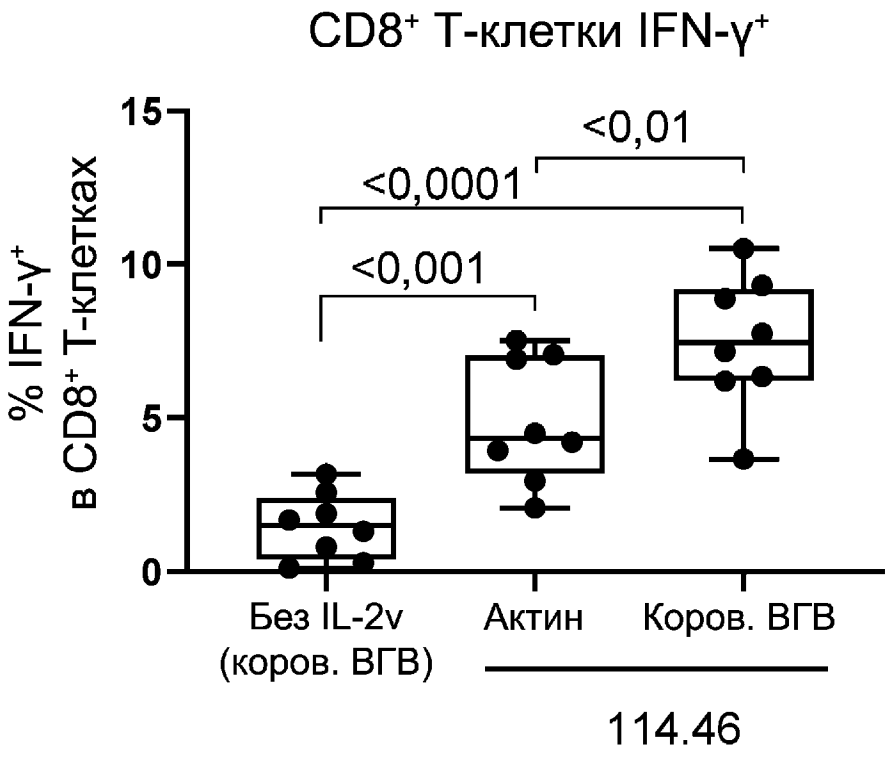

CD8+ Т-клетки яванского макака
Кратность изменения CD8+ Т-клеток
20
15
10
5
0
01
5
7
9
11
14
1
5
7
9
11
14
1
5
7
9
11
21
28
Дни после введения дозы
107.46 (30 мгк/кг)
107.46 (100 мгк/кг)
107.46 (300 мгк/кг)
114.46 (30 мгк/кг)
114.46 (100 мгк/кг)
114.46 (300 мгк/кг)

ФИГ. 14А

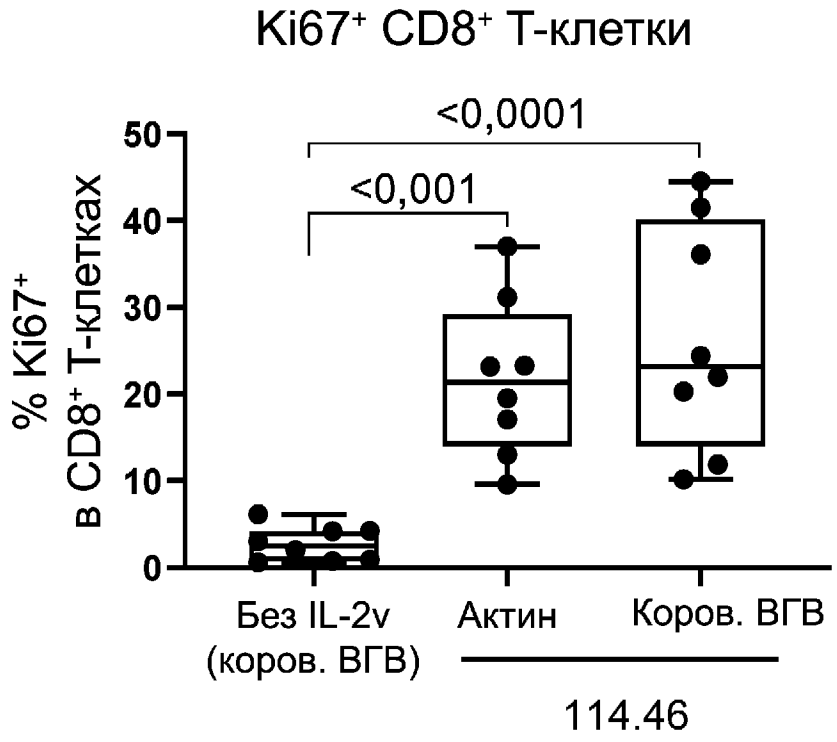

Клетки Treg яванского макака
Кратность изменения клеток Treg
40
30
20
10
0
01
5
7
9
11
14
1
5
7
9
11
14
1
5
7
9
11
21
28
Дни после введения дозы
107.46 (30 мгк/кг)
107.46 (100 мгк/кг)
107.46 (300 мгк/кг)
114.46 (30 мгк/кг)
114.46 (100 мгк/кг)
114.46 (300 мгк/кг)

ФИГ. 14B

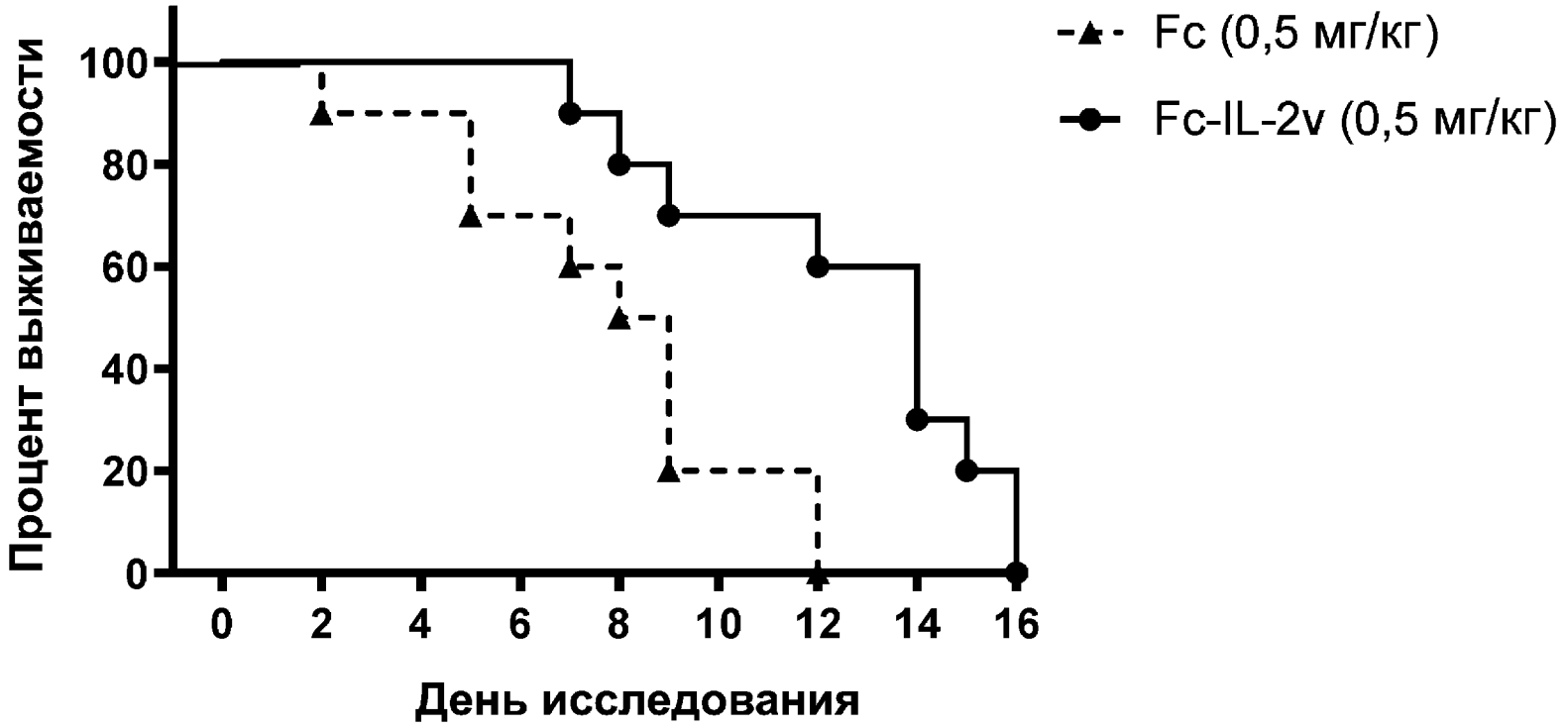
Фиг. 15A



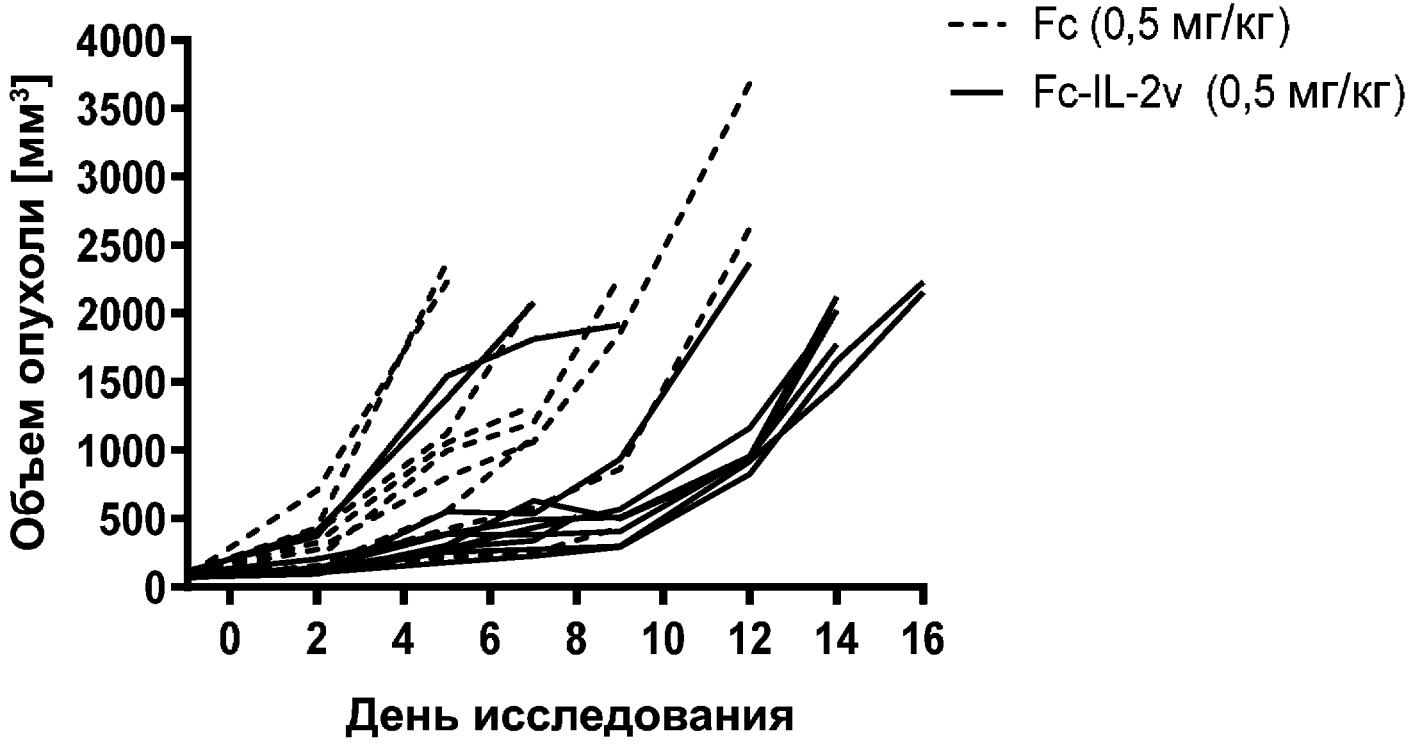
Фиг. 15B



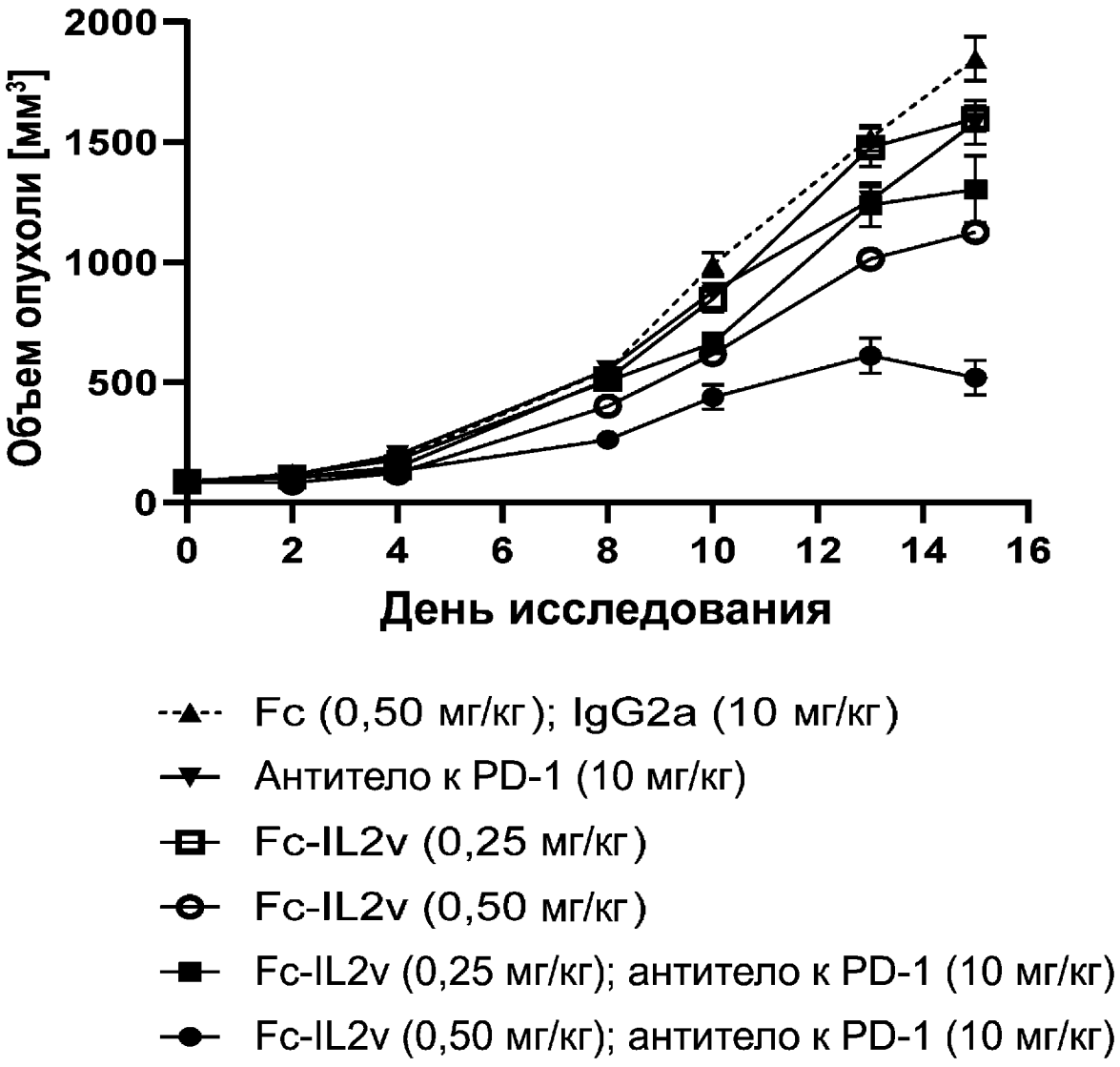
ФИГ. 15A-B


Процент выживаемости
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
День исследования
Fc (0,5 мг/кг)
Fc-IL-2v (0,5 мг/кг)

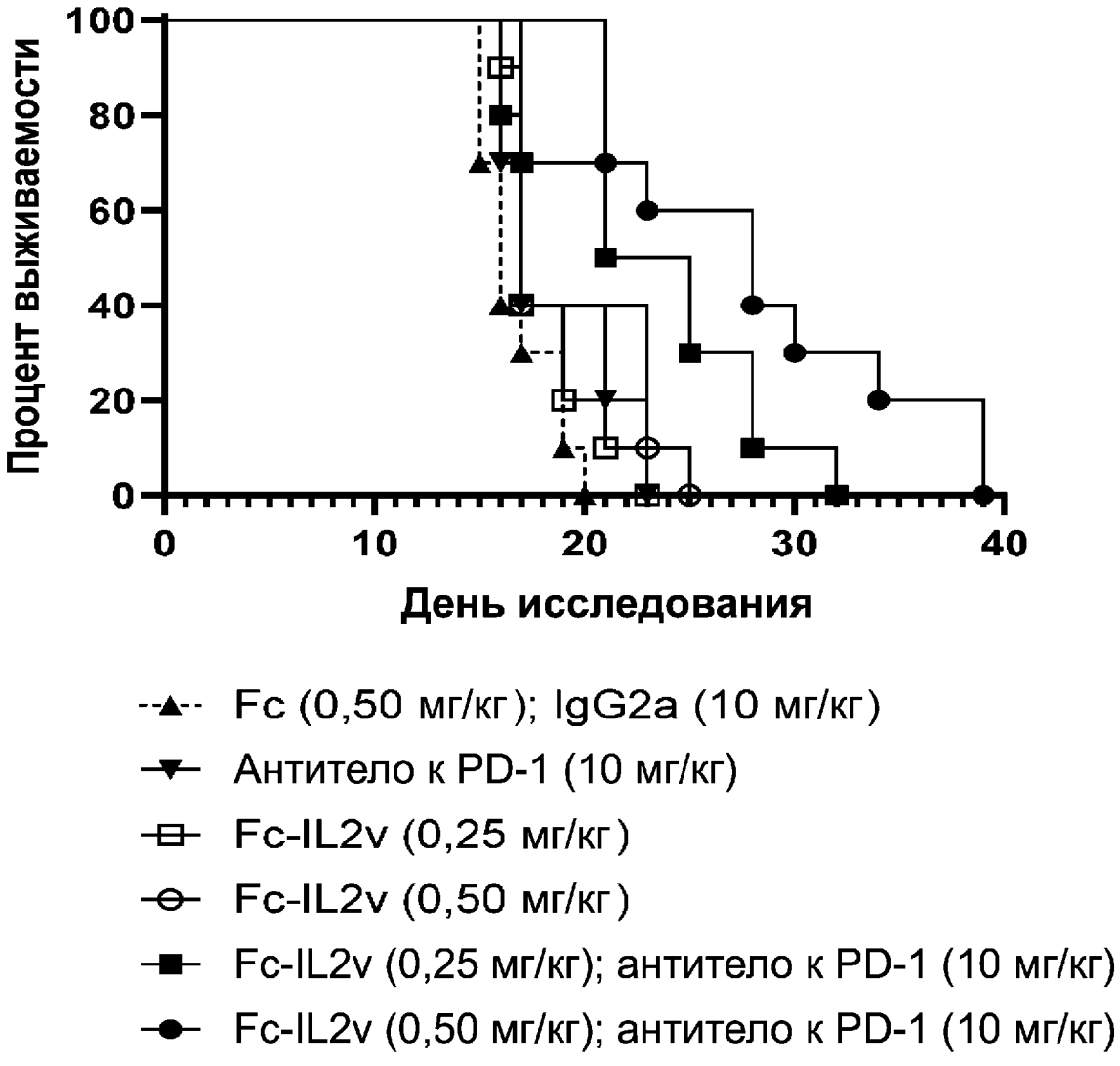
ФИГ. 16


Fc (0,5 мг/кг)
Fc-IL-2v (0,5 мг/кг)
Объем опухоли [мм³]
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
День исследования

ФИГ. 17

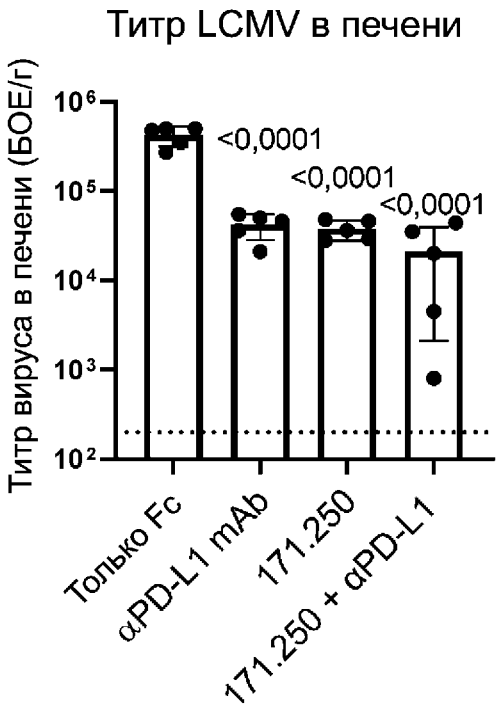

Объем опухоли [мм3]
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
День исследования
Fc (0,50 мг/кг); IgG2a (10 мг/кг)
Антитело к PD-1 (10 мг/кг)
Fc-IL2v (0,25 мг/кг)
Fc-IL2v (0,50 мг/кг)
Fc-IL2v (0,25 мг/кг); антитело к PD-1 (10 мг/кг)
Fc-IL2v (0,50 мг/кг); антитело к PD-1 (10 мг/кг)

ФИГ. 18

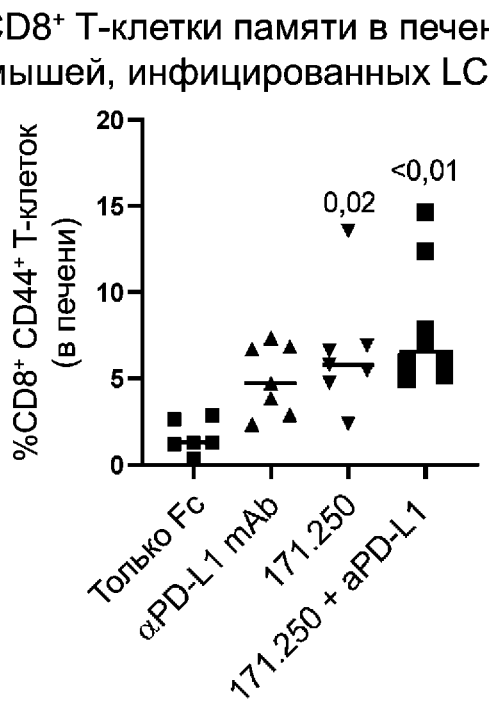

Процент выживаемости
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
День исследования
Fc (0,50 мг/кг); IgG2a (10 мг/кг)
Антитело к PD-1 (10 мг/кг)
Fc-IL2v (0,25 мг/кг)
Fc-IL2v (0,50 мг/кг)
Fc-IL2v (0,25 мг/кг); антитело к PD-1 (10 мг/кг)
Fc-IL2v (0,50 мг/кг); антитело к PD-1 (10 мг/кг)

ФИГ. 19

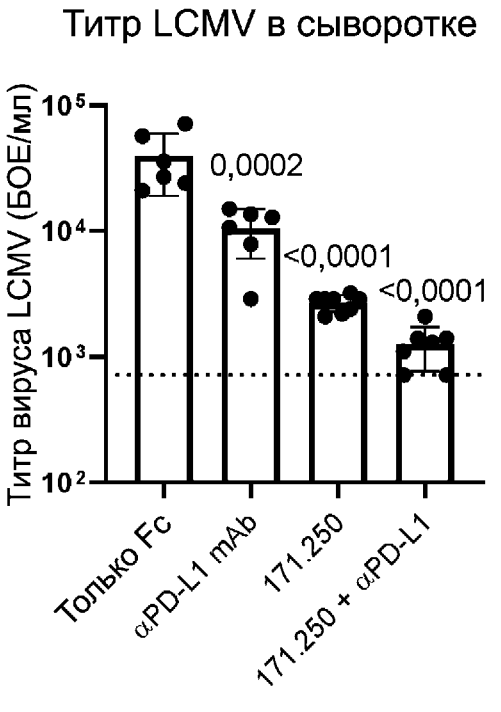
Фиг. 20A



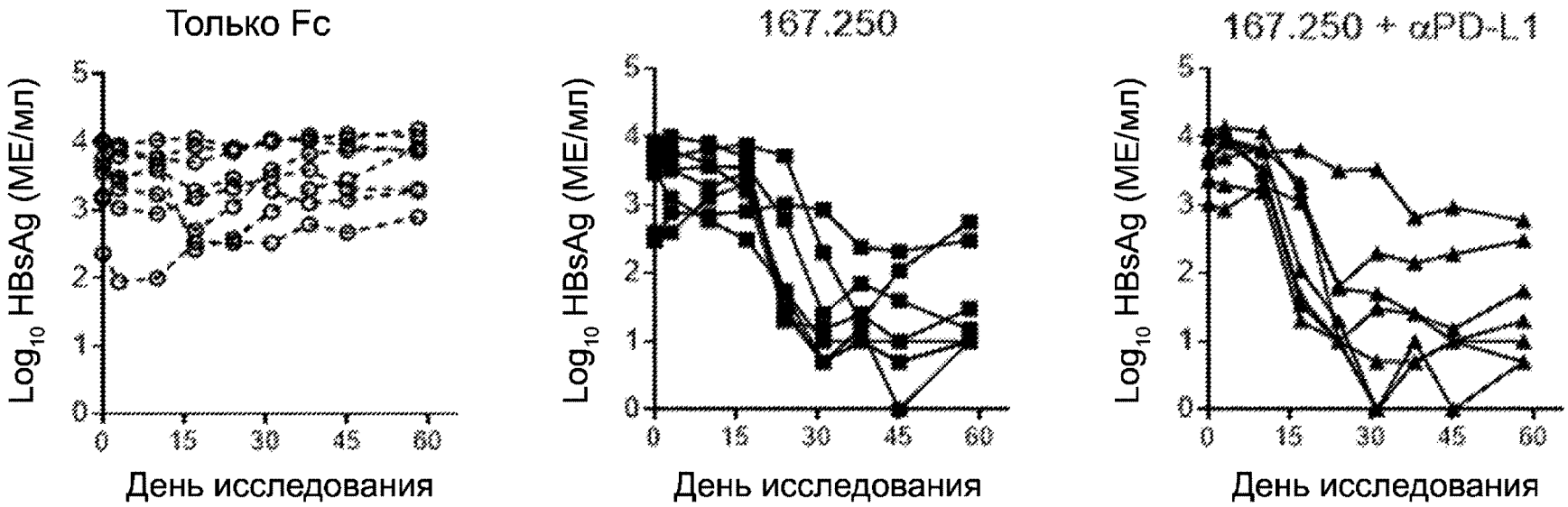
Фиг. 20B



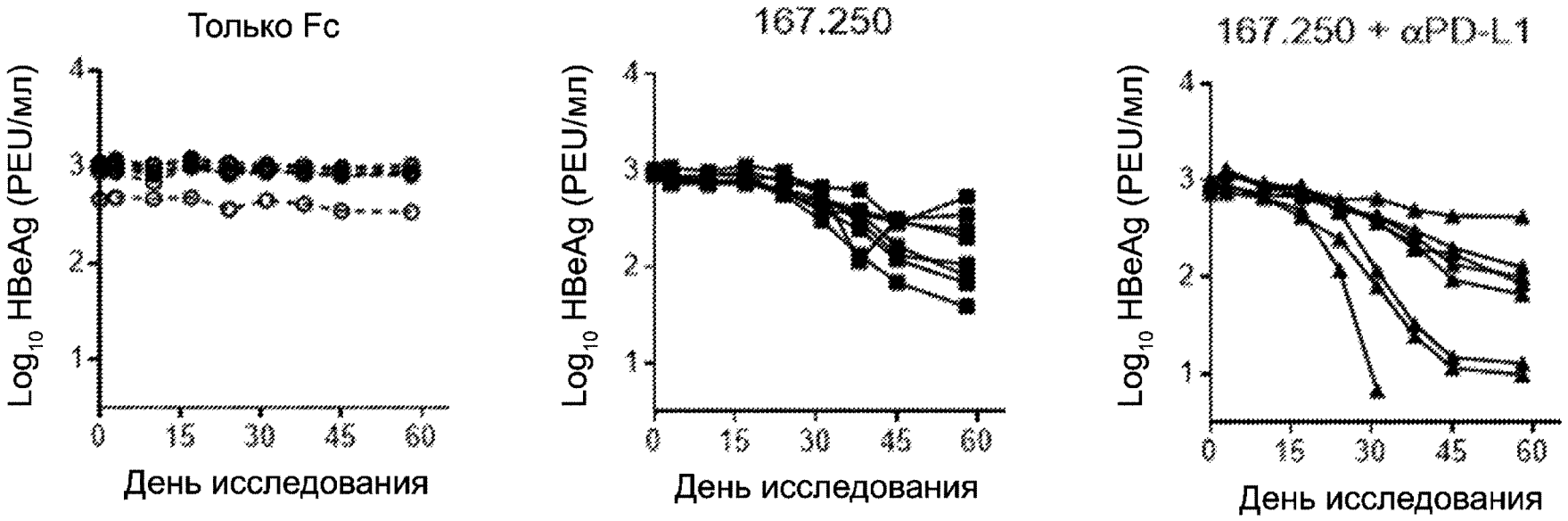
Фиг. 20C



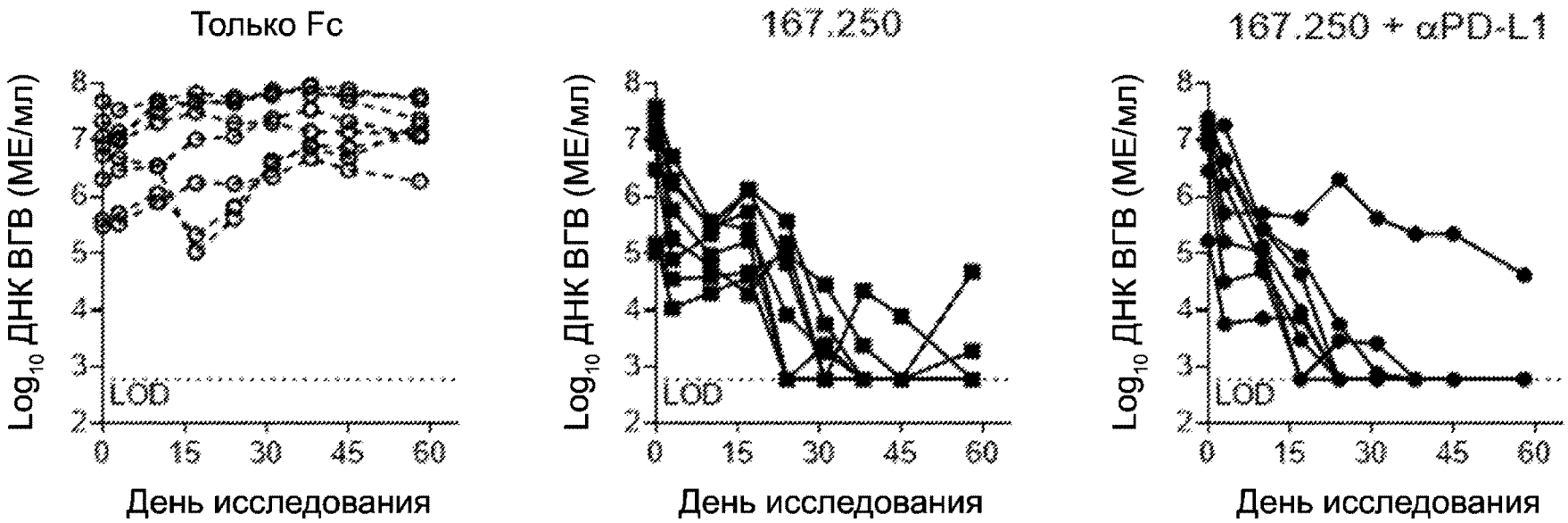
ФИГ. 20A-C


Только Fc
167.250
167.250 + αPD-L1
Log10 HBsAg (МЕ/мл)
0
1
2
3
4
5
0
15
30
45
60
День исследования

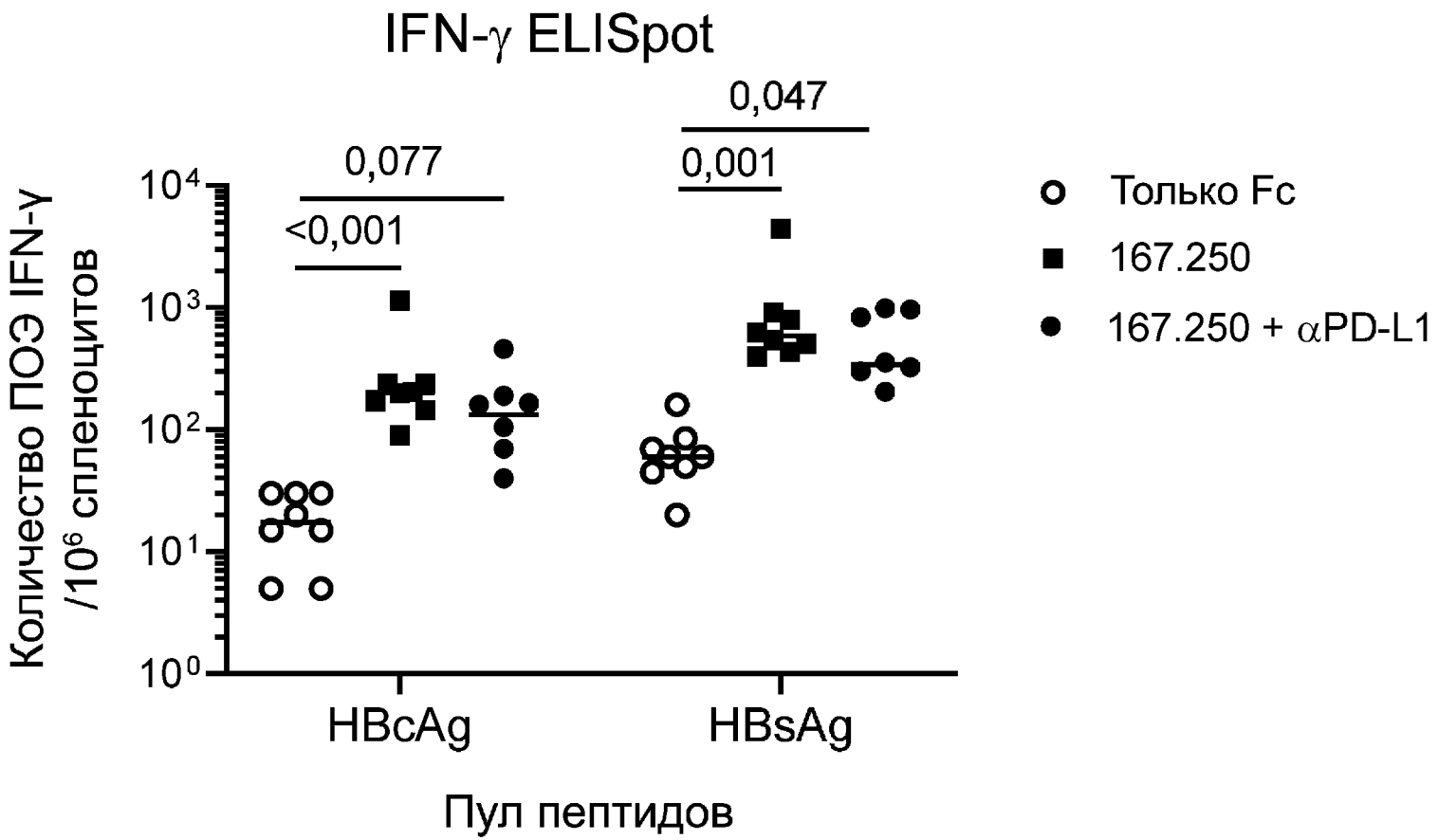
ФИГ. 21A


Только Fc
167.250
167.250 + αPD-L1
Log10 HBeAg (PEU/мл)
1
2
3
4
0
15
30
45
60
День исследования

ФИГ. 21B


Только Fc
167.250
167.250 + αPD-L1
Log10 ДНК ВГВ (МЕ/мл)
LOD
День исследования
0
15
30
45
60
2
3
4
5
6
7
8

ФИГ. 21C


IFN-γ ELISpot
0,047
0,077
0,001
<0,001
Количество ПОЭ IFN-γ /10^6 спленоцитов
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
HBcAg
HBsAg
Пул пептидов
Только Fc
167.250
167.250 + αPD-L1

ФИГ. 22