(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392686 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.23

(22) Дата подачи заявки
2022.03.24

(51) Int. Cl. ***A61K 35/17*** (2015.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИММУНОКЛЕТОЧНЫЕ ТЕРАПИИ

(31) **63/166,550**
(32) **2021.03.26**
(33) **US**
(86) **PCT/US2022/021633**
(87) **WO 2022/204340 2022.09.29**

(71) Заявитель:
ЭРСЕЛЛКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Хилберт Дэвид М. (US)

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

(57) В настоящем документе предложены композиции на основе многофункционального химерного антигенного рецептора (CAR) и их применение для направления иммунных ответов в клетки-мишени. Композиции находят применение, включая лечение гиперпролиферативных нарушений, таких как рак. Предложенные способы обычно включают использование клетки CAR в комбинации с Адаптером. Адаптер дает возможность модулировать, изменять и/или перенаправлять иммунный ответ, опосредованный клеткой CAR, in vitro и in vivo. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию для снижения или устранения экспрессии антигенной детерминанты мишени.

202392686 A1

202392686 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579381EA/55

МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИММУНОКЛЕТОЧНЫЕ ТЕРАПИИ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 63/166,550, поданной 26 марта 2021 г., которая полностью включена в настоящий документ.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Описания международных заявок №№ PCT/US2018/060902 и PCT/US2018/060887, обе поданы 14 ноября 2018 г., полностью включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

[0003] Адоптивный перенос генетически модифицированных Т-клеток представляет собой быстро развивающийся инновационный метод лечения рака. Т-клетки, сконструированные с помощью химерного антигенного рецептора (CAR), представляют собой возобновляемые лекарственные средства, способные обеспечивать устойчивый функциональный иммунитет. Клиническая эффективность CD19 CAR T была продемонстрирована для рада гемобластозов, и также были получены обнадеживающие ранние клинические данные для других генетически модифицированных CAR T при солидных опухолях. Однако необходимо решить серьезные проблемы, прежде чем технология CAR сможет более полно реализовать свой значительный потенциал.

[0004] Текущие клинические испытания CAR-T-клеток отмечают высокую частоту рецидивов в течение одного года или менее из-за неспособности CAR-T-клеток бороться с «ускользанием» антигена и присущей раку или опухолевому фенотипу гетерогенности. Более того, современные технологии CAR не адаптивны к таким изменениям рака или фенотипа опухоли. Например, в солидных опухолях, современные технологии CAR демонстрируют ограниченную эффективность из-за гетерогенности опухолевых мишеней и неспособности перепрограммировать CAR-T-клетки для распознавания расширенного набора антигенных мишеней, экспрессируемых с течением времени. Помимо повышения стойкости и долгосрочности клинических ответов, другие ключевые препятствия на пути использования современных технологий на основе CAR-клеток включают время, необходимое для создания CAR-T-клеток, и субоптимальную специфичность, эффективность и безопасность CAR-клеток для использования при раках, помимо лейкоза. Соответственно, существует потребность в технологии на основе CAR-клеток, которая обеспечивает одновременную и/или последовательную мультиспецифичность к мишеням и способность модулировать, изменять или перенаправлять иммунные ответы, опосредованные клетками CAR, *in vivo*.

[0005] Трансплантация костного мозга (BMT) и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) обещают исправить любые заболевания крови или иммунной системы. Czechowicz *et al.*, Blood 128 (22): 493 (2016). Несмотря на их огромный потенциал, клиническое использование BMT и HSCT остается довольно ограниченным, отчасти из-за

серьезных рисков безопасности и токсичности, связанных с современными кондиционирующими схемами химиотерапии/облучения в высоких дозах для подготовки пациентов к трансплантации и последующему приживлению донорских HSC. Наиболее распространенные проявления токсичности, с которыми сталкиваются пациенты, включают нейтропению, инфекции, анемию, мукозит, бесплодие, повреждение органов, особенно костного мозга, и вторичные злокачественные новообразования. Полная отмена этих токсичных кондиционирующих схем значительно улучшит профиль безопасности BMT и HSCT и расширит потенциальное применение, включив в него гораздо больше доброкачественных гематологических нарушений, широкий спектр аутоиммунных нарушений, а также облегчит трансплантацию солидных органов. Соответственно, существует потребность в разработке улучшенных кондиционирующих схем, которые ограничивают или устраняют токсичность, связанную с современной химиотерапией/облучением в высоких дозах, а также эффективно лечат основное болезненное состояние.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает:

[1.] Композицию, содержащую:

[1.] Способ лечения лимфомы или лейкоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом

a. терапевтически эффективной дозы клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b. одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA;

[2.] способ по [1], где лимфома или лейкоз включает клетки, экспрессирующие BCMA;

[3.] способ по [1] или [2], где лимфома или лейкоз представляет собой B-клеточную лимфому или лейкоз;

[4.] способ по п. [1] или [2], где лимфома или лейкоз представляет собой множественную миелому;

[5.] способ доставки иммунного ответа в клетку множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом

a. терапевтически эффективной дозы клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b. одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA;

[6.] способ уничтожения клетки множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом

a. терапевтически эффективной дозы клеток, экспрессирующих химерный

антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b. одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA;

[7.] способ истощения клеток множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом

a. терапевтически эффективной дозы клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b. одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA;

[8.] способ по любому из [[1] - [7], где клетки представляют собой иммунные эффекторные клетки;

[9.] способ по любому из [1] - [8], где клетки представляют собой Т-клетки или NK-клетки;

[10.] способ по любому из [1] - [9], где домен D, который связывается с AFP p26, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201;

[11.] способ по любому из [1] - [10], где CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1164;

[12.] способ по любому из [1] - [11], где домен D, который связывается с BCMA, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201;

[13.] способ по любому из [1] - [12], где Адаптер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1165;

[14.] способ по любому из [1] - [13], где Адаптер составлен для внутривенного введения;

[15.] способ по любому из [1] - [13], где Адаптер составлен для подкожного введения;

[16.] способ по любому из [1] - [15], где клетки и Адаптер вводят одновременно;

[17.] способ по любому из [1] - [15], где клетки и Адаптер вводят последовательно;

[18.] способ по любому из [1] - [15], где клетки вводят перед Адаптером;

[19.] способ по любому из [1] - [18], где клетки и Адаптер вводят в один и тот же день;

[20.] способ по любому из [1] - [18], где клетки и Адаптер вводят в разные дни;

[21.] способ по [20], где клетки и Адаптер вводят в последовательные дни;

[22.] способ по [20], где клетки и Адаптер вводят с интервалом 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней;

[23.] способ по любому из [1] - [22], где клетки и Адаптер вводят в разные дни;

[24.] способ по любому из [1] - [23], включающий введение от примерно 20×106 до примерно 500×106 или от примерно 50×106 до примерно 200×106 клеток, экспрессирующих CAR;

[25.] способ по любому из [1] - [23], включающий введение примерно 100×106 клеток, экспрессирующих CAR;

[26.] способ по любому из [1-24], включающий введение одной или нескольких доз от примерно 1 μг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 5 μг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 10 μг/кг до примерно 2 мг/кг, от примерно 20 μг/кг до примерно 1 мг/кг или от примерно 50 μг/кг до примерно 0,5 мг/кг Адаптера;

[27.] способ по любому из [1] - [24], включающий введение одной или нескольких доз от примерно 20 μг/кг до примерно 1 мг/кг Адаптера;

[28.] способ по любому из [1] - [24], включающий введение одной или нескольких доз примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,02 мг/кг, примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг, примерно 0,3 мг/кг, примерно 0,4 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 0,6 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 1 мг/кг или примерно 2 мг/кг Адаптера;

[29.] способ по любому из [1] - [24], включающий введение одной или нескольких доз примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг или примерно 0,3 мг/кг Адаптера;

[30.] способ по любому из [1] - [24], включающий введение одной или нескольких доз примерно 0,4 мг, примерно 0,8 мг, примерно 1,6 мг, примерно 2,8 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 8 мг, примерно 12 мг, примерно 16 мг, примерно 20 мг, примерно 24 мг, примерно 28 мг, примерно 40 мг или примерно 80 мг Адаптера;

[31.] способ по любому из [1] - [24], включающий введение одной или нескольких доз примерно 1,6 мг, примерно 2,8 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 8 мг, примерно 12 мг, примерно 16 мг или примерно 20 мг Адаптера;

[32.] способ по любому из [1] - [31], включающий введение более чем одной дозы Адаптера, где более чем одну дозу вводят 3 раза в день, два раза в день, ежедневно, каждые два дня, два раза в неделю или еженедельно;

[33.] способ по любому из [1] - [31], включающий введение более чем одной дозы Адаптера, где более чем одну дозу вводят ежедневно;

[34.] способ по любому из [1] - [31], включающий введение более чем одной дозы Адаптера, где более чем одну дозу вводят каждые два дня;

[35.] способ по любому из [1] - [31], включающий введение более чем одной дозы Адаптера, где более чем одну дозу вводят ежедневно в течение от примерно 1 до примерно 4 недель с последующим введением через день, два раза в неделю или еженедельно;

[36.] способ по любому из [1] - [31], включающий введение более чем одной дозы Адаптера, где более чем одну дозу вводят ежедневно в течение примерно 1 недели с последующим введением через день;

[37.] способ по любому из [1] - [31], включающий введение более чем одной дозы Адаптера, где более чем одну дозу вводят ежедневно в течение примерно 1 недели с последующим введением два раза в неделю;

[38.] способ по любому из [1] - [31], включающий введение более чем одной дозы

Адаптера, где более чем одну дозу вводят ежедневно в течение примерно 1 недели с последующим еженедельным введением;

[39.] способ по любому из [1] - [38], включающий введение Адаптера в различных дозах;

[40.] способ по любому из [36], включающий введение одной или нескольких ударных доз от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг Адаптера с последующим введением одной или нескольких поддерживающих доз от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг;

[41.] способ по любому из [39], включающий введение одной или нескольких ударных доз Адаптера от примерно 4 мг до примерно 200 мг с последующим введением одной или нескольких поддерживающих доз от примерно 0,4 мг до примерно 10 мг;

[42.] способ по любому из пунктов [40] или [41], где одну или несколько ударных доз вводят в течение периода от примерно 1 дня до примерно 3 недель;

[43.] способ по любому из пунктов [40] или [41], где одну или несколько ударных доз вводят в течение от примерно 1 дня до примерно 1 недели;

[44.] способ по любому из пунктов [40] или [41], где одну или несколько ударных доз вводят в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней или примерно 1 недели;

[45.] способ лечения лимфомы или лейкоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA, где субъекту была введена терапевтически эффективная доза клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен, и (iii) внутриклеточный домен;

[46.] способ по [45], где лимфома или лейкоз включает клетки, экспрессирующие BCMA;

[47.] способ по [45] или [46], где лимфома или лейкоз представляет собой В-клеточную лимфому или лейкоз;

[48.] способ по [45] или [46], где лимфома или лейкоз представляет собой множественную миелому;

[49.] способ доставки иммунного ответа в клетку множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D который связывается с BCMA, где субъекту была введена терапевтически эффективная доза клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[50.] способ уничтожения клетки множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с

BCMA, где субъекту была введена терапевтически эффективная доза клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[51.] способ истощения клеток множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA, где субъекту была введена терапевтически эффективная доза клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0007] В настоящем документе предложены многофункциональные композиции на основе химерных антигенных рецепторов (CAR) и их применение для направления иммунных ответов в клетки-мишени. Композиции находят применение, включая лечение гиперпролиферативных нарушений, таких как рак. Предложенные способы обычно включают использование клетки CAR в комбинации с Адаптером. Адаптер придает возможность модулировать, изменять и/или перенаправлять иммунный ответ, опосредованный клетками CAR, *in vitro* и *in vivo*.

[0008] Настоящее описание относится к композициям, содержащим: (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), и (b) растворимый белок («Адаптер»), который содержит (i) антигенную детерминанту (AD) и (ii) и ADBD. Настоящее описание также предлагает способы уничтожения клетки-мишени с помощью композиций, предложенных в настоящем документе, включая терапевтическое применение композиций, предложенных в настоящем документе.

[0009] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает композицию, содержащую: (a) клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0010] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает композицию, содержащую: (a) клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[0011] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает композицию, содержащую: (a) клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой альтернативный домен связывания каркаса (ASBD), который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со

второй AD на клетке-мишени.

[0012] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает композицию, содержащую: (a) клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, содержащий ASBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени.

[0013] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает композицию, содержащую: (a) клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) домен D, который связывается со второй AD на клетке-мишени.

[0014] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает композицию, содержащую: (a) клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) домен D, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени.

[0015] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает композицию, содержащую: (a) клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) первый домен D, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) второй домен D, который связывается со второй AD на клетке-мишени.

[0016] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0017] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения одной или нескольких клеток-мишеней, включающий контакт композиции, содержащей первую клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[0018] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который

представляет собой ASBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0019] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0020] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0021] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения одной или нескольких клеток-мишеней, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на первой клетке-мишени; (b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит вторую клетку-мишень и Адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на первой клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0022] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0023] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с

указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0024] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0025] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в одну или несколько клеток-мишеней, включающий контакт композиции, содержащей первую клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0026] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0027] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0028] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0029] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в одну или несколько клеток-мишеней, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на первой клетке-мишени; (b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит вторую клетку-мишень и Адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на первой клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0030] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0031] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с CAR, где (a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0032] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0033] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ перенаправления уничтожения клеток-мишеней у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD который связывается с первой AD на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[0034] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD это ASBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0035] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0036] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD и вторая AD присутствуют на клетке-мишени; (b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0037] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ направления уничтожения клеток-мишеней у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и (b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0038] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0039] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0040] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD,

который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0041] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ перенаправления иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[0042] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0043] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0044] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD и вторая AD присутствуют на клетке-мишени; (b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0045] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и (b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0046] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на

указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0047] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0048] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0049] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0050] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ перенаправления лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[0051] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii)

ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0052] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0053] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD и вторая AD присутствуют на клетке-мишени; (b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0054] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и (b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0055] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0056] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii)

внутриклеточный домен.

[0057] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения гематологического рака, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0058] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения гемобластоза, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0059] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ перенаправления лечения гемобластоза, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[0060] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения гемобластоза, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0061] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения гемобластоза, включающий введение Адаптера пациенту, где (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0062] В некоторых вариантах осуществления, изобретение предлагает способ лечения гемобластоза, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD и вторая AD присутствуют на клетке-мишени; (b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0063] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения гемобластоза, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и (b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0064] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения гемобластоза, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0065] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения гемобластоза, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0066] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает сконструированную иммунную эффекторную клетку человека, содержащую (a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой CD45 человека (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию AD CD45 человека на сконструированной клетке, где сконструированная клетка способна направлять иммунный ответ на клетку, экспрессирующую AD CD45, в анализе in vitro, и где сконструированная клетка не экспрессирует AD CD45.

[0067] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени, экспрессирующей CD45 человека, включающий контакт клетки-мишени со сконструированной иммунной эффекторной клеткой человека, где сконструированная иммунная эффекторная клетка человека содержит (a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой CD45 человека (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию AD CD45 человека в сконструированной клетке.

[0068] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, экспрессирующую CD45 человека, включающий

контакт клетки-мишени со сконструированной иммунной эффекторной клеткой человека, где сконструированная иммунная эффекторная клетка человека содержит (a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой CD45 человека (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию AD CD45 человека в сконструированной клетке.

[0069] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной иммунной эффекторной клетки человека, где сконструированная иммунная эффекторная клетка человека содержит (a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой CD45 человека (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию AD CD45 человека в сконструированной клетке.

[0070] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает сконструированную иммунную эффекторную клетку человека, содержащую (a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке, где первая AD не является по меньшей мере одной AD CD45 человека, где сконструированная клетка, используемая в комбинации с Адаптером, способна направлять иммунный ответ на клетку, экспрессирующую CD45, в анализе in vitro, где Адаптер содержит первую AD и второй ADBD, которые специфически связываются по меньшей мере с одной AD CD45 человека, и где сконструированная клетка не экспрессирует по меньшей мере одну AD CD45 человека.

[0071] В некоторых вариантах осуществления описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт клетки-мишени со сконструированной иммунной эффекторной клеткой человека и Адаптером, где клетка-мишень экспрессирует CD45, где сконструированная иммунная эффекторная клетка человека содержит (a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке, где Адаптер содержит первую AD и второй ADBD, которые специфически связываются с AD CD45 человека.

[0072] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ доставки

иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт клетки-мишени со сконструированной иммунной эффекторной клеткой человека и Адаптером, где клетка-мишень экспрессирует CD45, где сконструированная иммунная эффекторная клетка человека содержит (a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке, где Адаптер содержит первую AD и второй ADBD, которые специфически связываются с AD CD45 человека.

[0073] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ направления иммунного ответа в клетку-мишень, экспрессирующую CD45, у субъекта, включающий (a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной иммунной эффекторной клетки человека, содержащей (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека в сконструированной клетке; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека.

[0074] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ направления иммунного ответа в клетку-мишень, экспрессирующую CD45, у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной иммунной эффекторной клетки человека, содержащей (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека в сконструированной клетке, где субъекту вводили Адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека.

[0075] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ направления иммунного ответа в клетку-мишень, экспрессирующую CD45, у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, где субъекту была введена сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный

домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека в сконструированной клетке.

[0076] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий (a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной иммунной эффекторной клетки человека содержащей (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека в сконструированной клетке; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека.

[0077] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной иммунной эффекторной клетки человека, содержащей (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека в сконструированной клетке, где субъекту вводили Адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека.

[0078] В некоторых вариантах осуществления описание предлагает способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, где субъекту вводили сконструированную иммунную эффекторную клетку человека, содержащую (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека в сконструированной клетке.

[0079] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает сконструированную иммунную эффекторную клетку человека, содержащую (a) химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) два или более доменов, связывающих антигенную детерминанту (ADBD), содержащих первый ADBD, который связывается с

первыми антигенными детерминантами (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию первой AD в сконструированной клетке, где сконструированная клетка не экспрессирует первую AD.

[0080] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт клетки-мишени со сконструированной клеткой, сконструированной иммунной эффекторной клеткой человека, содержащей (a) химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) два или более доменов, связывающих антигенную детерминанту (ADBD), содержащих первый ADBD, который связывается с первыми антигенными детерминантами (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию первой AD в сконструированной клетке.

[0081] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки сконструированной иммунной эффекторной клетки человека, содержащей (a) химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) два или более доменов, связывающих антигенную детерминанту (ADBD), содержащих первый ADBD, который связывается с первыми антигенными детерминантами (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию первой AD в сконструированной клетке.

[0082] В некоторых вариантах осуществления описание предлагает способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной иммунной эффекторной клетки человека, содержащей (a) химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) два или более доменов, связывающих антигенную детерминанту (ADBD), содержащих первый ADBD, который связывается с первыми антигенными детерминантами (AD), (ii) трансмембранный домен, и (iii) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию первой AD в сконструированной клетке.

[0083] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий (a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной иммунной эффекторной клетки человека, содержащей (i) химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (1) два или более доменов, связывающих антигенную детерминанту (ADBD), содержащих первый ADBD, который связывается с первыми антигенными детерминантами (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию первой AD в сконструированной клетке; и (b) введение субъекту терапевтически

эффективного количества Адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD с клеткой-мишенью.

[0084] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает сконструированную иммунную эффекторную клетку человека, содержащую (a) химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) первый домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию второй AD на сконструированной клетке, где сконструированная клетка, используемая в комбинации с Адаптером, способна направлять иммунный ответ на клетку, экспрессирующую вторую AD, в анализе in vitro, где Адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и где сконструированная клетка не экспрессирует вторую AD.

[0085] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий (a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной иммунной эффекторной клетки человека, содержащей (i) химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (1) первый домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию второй AD в сконструированной клетке; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD, где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени.

[0086] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает сконструированную иммунную эффекторную клетку человека, содержащую (a) химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) два или более доменов, связывающих антигенную детерминанту (ADBD), содержащих первый ADBD, который специфически связывается с первыми антигенными детерминантами (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию второй AD на сконструированной клетке, где сконструированная клетка, используемая в комбинации с Адаптером, способна направлять иммунный ответ на клетку, экспрессирующую вторую AD, в анализе in vitro, где Адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и где сконструированная клетка не экспрессирует вторую AD.

[0087] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий (a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной иммунной эффекторной клетки человека, содержащей (i) химерный

антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (1) два или более доменов, связывающих антигенную детерминанту (ADBD), содержащих первый ADBD, который специфически связывается с первыми антигенными детерминантами (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию второй AD в сконструированной клетке; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD, где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени.

[0088] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает:

[1.] Композицию, содержащую:

(a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[2.] композицию, содержащую:

(a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

[3.] композицию, содержащую:

(a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой альтернативный домен, связывающий каркас (ASBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени;

[4.] композицию, содержащую:

(a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii)) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, содержащий ASBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени;

[5.] композицию, содержащую:

(a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR

содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii)) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) домен D, который связывается со второй AD на клетке-мишени;

[6.] композицию, содержащую:

(a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени;

[7.] композицию, содержащую:

(a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) первый домен D, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) второй домен D, который связывается со второй AD на клетке-мишени;

[8.] композицию по любому из [1] - [7], где CAR содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) ADBD;

[9.] композицию по любому из пунктов [1] - [7], где CAR содержит альтернативный домен, связывающий каркас (ASBD) ADBD;

[10.] композицию по [9], где CAR содержит домен D и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 17-26 и 27 или SEQ ID NO: 44-1078 и 1079;

[11.] композицию по любому из [1] - [10], где CAR содержит 2 ADBD;

[12.] композицию по [11], где CAR содержит ASBD и scFv;

[13.] композицию по [11], где CAR содержит домен D и scFv;

[14.] композицию по [11], где CAR содержит 2 ASBD;

[15.] композицию по [11], где CAR содержит 2 домена D;

[16.] композицию по любому из [1] - [15], где внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен;

[17.] композицию по [16], где внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен;

[18.] композицию по [16], где внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен CD3ζ;

[19.] композицию по [17] или [18], где внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен;

[20.] композицию по [19], где внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, выбранный из: CD28, 41BB, CD27 и CD134;

[21.] композицию по [20], где внутриклеточный домен CAR содержит

костимулирующий сигнальный домен 41BB;

[22.] композицию по любому из [1] - [21], где CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1;

[23.] композицию по [22], где CAR связывается с BCMA и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-338 и 339;

[24.] композицию по [22], где CAR связывается с CD123 и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 340-77 и 773;

[25.] композицию по [22], где CAR связывается с CD19 и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059;

[26.] композицию по [22], где CAR связывается с CD22 и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069;

[27.] композицию по [22], где CAR связывается с CS1 и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 780-794 и 795;

[28.] композицию по [22], где CAR связывается с HER2, необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 800-839 и 840;

[29.] композицию по [22], где CAR связывается с PDL1 и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079;

[30.] композицию по любому из [1] - [21], где CAR связывается с AFP p26 и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 841-983 и 984;

[31.] композицию по любому из [1] - [30], где CAR содержит 2 ADBD, которые связываются с отдельными мишенями;

[32.] композицию по [31], где CAR связывается с CD19 и CD123;

[33.] композицию по [31], где CAR связывается с BCMA и CS1;

[34.] композицию по [31], где CAR связывается с CD22 и CD123;

[35.] композицию по [31], где CAR связывается с PDL1 и CD123;

[36.] композицию по [32], где CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD19, и второй ASBD, который связывается с CD123;

[37.] композицию по [36], где CAR содержит первый домен D, который связывается с CD19, и второй домен D, который связывается с CD123;

[38.] композицию по [32], где CAR содержит домен D, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123;

[39.] композицию по [33], где CAR содержит первый ASBD, который связывается с BCMA, и второй ASBD, который связывается с CS1;

[40.] композицию по [39], где CAR содержит первый домен D, который связывается с BCMA, и второй домен D, который связывается с CS1;

[41.] композицию по [33], где CAR содержит домен D, который связывается с CS1, и scFv, который связывается с BCMA;

[42.] композицию по [39], где CAR содержит домен D, который связывается с

BCMA, и scFv, который связывается с CS1;

[43.] композицию по [34], где CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD22, и второй ASBD, который связывается с CD123;

[44.] композицию по [43], где CAR содержит первый домен D, который связывается с CD22, и второй домен D, который связывается с CD123;

[45.] композицию по [34], где CAR содержит домен D, который связывается с CD22, и scFv, который связывается с CD123;

[46.] композицию по [35], где CAR содержит первый ASBD, который связывается с PDL1, и второй ASBD, который связывается с CD123;

[47.] композицию по [46], где CAR содержит первый домен D, который связывается с PDL1, и второй домен D, который связывается с CD123;

[48.] композицию по [35], где CAR содержит домен D, который связывается с PDL1, и scFv, который связывается с CD123;

[49.] композицию по [32], где CAR содержит ASBD, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123;

[50.] композицию по любому из [1] - [49], где Адаптер содержит AD опухолевого антигена, необязательно, где опухолевый антиген выбран из группы: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2., TACI, BAFFR и PDL1;

[51.] композицию по [1] - [50], где Адаптер содержит AD, который является эпитопом AFP p26 или AFP, и необязательно содержит аминокислотные остатки SEQ ID NO: 16 или 1117-1123;

[52.] композицию по любому из [1] - [51], где Адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv;

[53.] композицию по любому из [1]-[51], где Адаптер содержит ADBD, который представляет собой ASBD;

[54.] композицию по [53], где Адаптер содержит домен D и необязательно, где Адаптер содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 17-26 и 27 или SEQ ID NO: 44- 1078 и 1079;

[55.] композицию по любому из [1] - [54], где Адаптер содержит два ADBD;

[56.] композицию по [55], где два ADBD (a) являются одинаковыми, (b) связываются с одной и той же антигенной детерминантой, (c) связываются с разными AD одного и того же антигена или (d) связываются с разными антигенами в одной и той же клетке или (e) связываются с разными антигенами в разных клетках;

[57.] композицию по [55] или [56], в которой Адаптер содержит два ASBD;

[58.] композицию по любому из [55] - [57], где Адаптер содержит два домена D и необязательно, где Адаптер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-1079;

[59.] композицию по любому из [55] или [56], где Адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой ASBD;

[60.] композицию по [59], где Адаптер содержит ADBD, который представляет

собой scFv, и ADBD, который представляет собой домен D;

[61.] композицию по любому из [1] - [60], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1;

[62.] композицию по [61], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и необязательно, где ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-338 и 339;

[63.] композицию по [61], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с CS1, и необязательно, где ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 780-794 и 795;

[64.] композицию по [61], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD123, и необязательно, где ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 340-772 и 773;

[65.] композицию по [61], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и необязательно, где ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059;

[66.] композицию по [61], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и необязательно, где ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069;

[67.] композицию по [61], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с HER2, и необязательно, где ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 800-839 и 840;

[68.] композицию по [61], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с TACI или BAFFR;

[69.] композицию по [61], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и необязательно, где ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079;

[70.] композицию по любому из [1]-[69], где Адаптер является биспецифическим;

[71.] композицию по [70], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и ADBD, который связывается с CD123;

[72.] композицию по [70], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и ADBD, который связывается с CS1;

[73.] композицию по [70], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и ADBD, который связывается с CD123;

[74.] композицию по [70], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и ADBD, который связывается с CD123;

[75.] композицию по любому из [1]-[74], где клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку;

[76.] композицию по [75], где опухолевая клетка выбрана из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина,

неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза, миелодисплазии, рака молочной железы и рака яичников;

[77.] композицию по [75], где опухолевая клетка представляет собой множественную миелому;

[78.] композицию по [75], где по меньшей мере одна клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку;

[79.] композицию по [75], где первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки;

[80.] композицию по [79], где первая и вторая опухолевые клетки относятся к одному и тому же типу;

[81.] композицию по [79], где первая и вторая опухолевые клетки относятся к разному типу;

[82.] композицию по [80] или [81], где опухолевые клетки выбраны из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза, миелодисплазии, рака молочной железы и рака яичников;

[83.] композицию по [82], где опухолевые клетки представляют собой множественную миелому;

[84.] композицию по любому из пунктов [1] - [83], где клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой иммунную эффекторную клетку;

[85.] композицию по [84], где иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку;

[86.] композицию по [84], где иммунная эффекторная клетка представляет собой NK-клетку;

[87.] композицию по любому из [1] - [86], где клетка, экспрессирующая CAR, убивает клетку-мишень;

[88.] композицию по любому из [1] - [87], где связывание Адаптера с антигенной детерминантой блокирует активность антигена, содержащего AD;

[89.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт клетки-мишени с композицией по любому из [1] - [88];

[90.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR], где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[91.] способ уничтожения одной или нескольких клеток-мишеней, включающий контакт композиции, содержащей первую клетку-мишень, с Адаптером, где

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой AD на указанной первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

[92.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD, (ii)) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[93.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[94.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[95.] способ уничтожения одной или нескольких клеток-мишеней, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая AD присутствует в первой клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит

вторую клетку-мишень и Адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается со второй AD на второй клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на первой клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[96.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[97.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[98.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR], где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[99.] способ доставки иммунного ответа в одну или несколько клеток-мишеней, включающий контакт композиции, содержащей первую клетку-мишень, с Адаптером, где

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой AD на указанной первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

[100.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD, (ii)) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[101.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[102.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[103.] способ доставки иммунного ответа в одну или несколько клеток-мишеней, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая AD присутствует в первой клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит вторую клетку-мишень и Адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается со второй AD на второй клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на первой клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[104.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный

антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[105.] Способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[106.] способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[107.] способ перенаправления уничтожения клеток-мишеней у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

[108.] способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[109.] способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[110.] способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) и вторая AD присутствуют на клетке-мишени;

(b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[111.] способ направленного уничтожения клеток-мишеней у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) первую антигенную детерминанту (AD) и (ii) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; и

(b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[112.] способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторым AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[113.] способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) домен, связывающий антигенную

детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[114.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[115.] способ перенаправления иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

[116.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[117.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[118.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) и вторая AD присутствуют на клетке-мишени;

(b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[119.] способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) первую антигенную детерминанту (AD) и (ii) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; и

(b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[120.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[121.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[122.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii)

трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[123.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[124.] способ перенаправления лечения пролиферативного заболевания, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

[125.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[126.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[127.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) и вторая AD присутствуют на клетке-мишени;

(b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[128.] способ лечения пролиферативного заболевания, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) первую антигенную детерминанту (AD) и (ii) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; и

(b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[129.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[130.] способ лечения пролиферативного заболевания, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[131.] способ по любому из [122] - [130], где пролиферативное заболевание или рак выбран из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза, миелодисплазии, рака молочной железы и рака яичников;

[132.] способ по любому из [122] - [130], где пролиферативное нарушение или рак представляет собой множественную миелому;

[133.] способ лечения гемобластоза, включающий контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[134.] способ лечения гемобластоза, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[135.] способ перенаправления лечения гемобластоза, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

[136.] способ лечения гемобластоза, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[137.] способ лечения гемобластоза, включающий введение Адаптера пациенту, где

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[138.] способ лечения гемобластоза, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) и вторая AD присутствуют на клетке-мишени;

(b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[139.] способ лечения гемобластоза, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) первую антигенную детерминанту (AD) и (ii) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; и

(b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[140.] способ лечения гемобластоза, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[141.] способ лечения гемобластоза, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили Адаптером, содержащим (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[142.] способ по любому из [133] - [141], где гемобластоз выбран из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

[143.] способ по любому из [133] - [141], где гемобластоз представляет собой множественную миелому;

[144.] способ по любому из [90] - [131], где CAR содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) ADBD;

[145.] способ по любому из [90] - [143], где CAR содержит альтернативный домен, связывающий каркас (ASBD) ADBD;

[146.] способ по [145], где CAR содержит домен D и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 17-26 и 27 или SEQ ID NO: 44-1078 и 1079;

[147.] способ по любому из [90] - [146], где CAR содержит 2 ADBD;

[148.] способ по [147], где CAR содержит ASBD и scFv;

[149.] способ по [147], где CAR содержит домен D и scFv;

[150.] способ по [147], в котором CAR содержит 2 ASBD;

[151.] способ по [147], где CAR содержит 2 домена D;

[152.] способ по любому из [90] - [151], где внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен;

[153.] способ по [152], где внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен;

[154.] способ по [152], где внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен CD3ζ;

[155.] способ по [153] или [154], где внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен;

[156.] способ по [155], где внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, выбранный из: CD28, 41BB, CD27 и CD134;

[157.] способ по [156], где внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB;

[158.] способ по любому из [90] - [157], где CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1;

[159.] способ по [158], где CAR связывается с BCMA и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: SEQ ID NO: 44-338 и 339;

[160.] способ по [158], где CAR связывается с CS1 и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 780-794 и 795;

[161.] способ по [158], где CAR связывается с CD123 и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 340-772 и 773;

[162.] способ по [158], где CAR связывается с CD19 и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059;

[163.] способ по [158], где CAR связывается с CD22 и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069;

[164.] способ по [158], где CAR связывается с HER2, и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 800-839 и 840;

[165.] способ по [158], где CAR связывается с PDL1 и необязательно, где CAR

содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079;

[166.] способ по любому из [90] - [157], где CAR связывается с AFP p26 и необязательно, где CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 841-983 и 984;

[167.] способ по любому из [90] - [166], где CAR содержит 2 ADBD, которые связываются с отдельными мишенями;

[168.] способ по [167], где CAR связывается с CD19 и CD123;

[169.] способ по [167], где CAR связывается с CD22 и CD123;

[170.] способ по [167], где CAR связывается с PDL1 и CD123;

[171.] способ по [167], где CAR связывается с CS1 и BCMA;

[172.] способ по [168], где CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD19, и второй ASBD, который связывается с C123;

[173.] способ по [172], где CAR содержит первый домен D, который связывается с CD19, и второй домен D, который связывается с CD123;

[174.] способ по [168], где CAR содержит домен D, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123;

[175.] способ по [169], где CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD22, и второй ASBD, который связывается с CD123;

[176.] способ по [175], где CAR содержит первый домен D, который связывается с CD22, и второй домен D, который связывается с CD123;

[177.] способ по [169], где CAR содержит домен D, который связывается с CD22, и scFv, который связывается с CD123;

[178.] способ по [170], где CAR содержит первый ASBD, который связывается с PDL1, и второй ASBD, который связывается с CD123;

[179.] способ по [178], где CAR содержит первый домен D, который связывается с PDL1, и второй домен D, который связывается с CD123;

[180.] способ по [170], где CAR содержит домен D, который связывается с PDL1, и scFv, который связывается с CD123;

[181.] способ по [168], где CAR содержит ASBD, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123;

[182.] способ по [171], где CAR содержит первый ASBD, который связывается с BCMA, и второй ASBD, который связывается с CS1;

[183.] способ по [182], где CAR содержит первый домен D, который связывается с BCMA, и второй домен D, который связывается с CS1;

[184.] способ по [171], где CAR содержит домен D, который связывается с BCMA, и scFv, который связывается с CS1;

[185.] способ по [171], где CAR содержит домен D, который связывается с CS1, и scFv, который связывается с BCMA;

[186.] способ по любому из [90] - [185], где Адаптер содержит AD опухолевого

антигена, необязательно, где опухолевый антиген выбран из группы: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1;

[187.] способ по [90] - [186], где Адаптер содержит AD, который является эпитопом AFP p26 или AFP, и необязательно содержит аминокислотные остатки SEQ ID NO: 16 или 1117-1123;

[188.] способ по любому из [90] - [187], где Адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv;

[189.] способ по любому из пунктов [90] - [187], в котором Адаптер содержит ADBD, который представляет собой ASBD;

[190.] способ по [189], где Адаптер содержит домен D и необязательно, где Адаптер содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 17-26 и 27 или SEQ ID NO: 44- 1078 и 1079;

[191.] способ по любому из [90] - [190], в котором Адаптер содержит два ADBD;

[192.] способ по [191], в котором два ADBD (a) являются одинаковыми, (b) связываются с одной и той же антигенной детерминантой, (c) связываются с разными AD одного и того же антигена или (d) связываются с разными антигенами в одной и той же клетке или (e) связываются с разными антигенами в разных клетках;

[193.] способ по [191] или [192], в котором Адаптер содержит два ASBD;

[194.] способ по любому из [191], [192] или [193], где Адаптер содержит два домена D и необязательно, где Адаптер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-1079;

[195.] способ по [191] или [192], где Адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой ASBD;

[196.] способ по [195], где Адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой D-домен;

[197.] способ по любому из [90] - [196], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: BCMA, CS1, HER2, CD123, CD19, CD22, TACI, BAFFR и PDL1;

[198.] способ по [197], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и необязательно, где ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-338 и 339;

[199.] способ по [197], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с CS1, и необязательно, где ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 780-794 и 795;

[200.] способ по [197], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD123, и необязательно, где ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 340-772 и 773;

[201.] способ по [197], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и необязательно, где ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059;

[202.] способ по [197], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и необязательно, где ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069;

[203.] способ по [197], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с HER2, и необязательно, где ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 800-839 и 840;

[204.] способ по [197], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с TACI или BAFFR;

[205.] способ по [197], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и необязательно, где ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079;

[206.] способ по любому из [90] - [205], где Адаптер является биспецифическим;

[207.] способ по [206], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и ADBD, который связывается с CS1;

[208.] способ по [206], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и ADBD, который связывается с CD123;

[209.] способ по [206], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и ADBD, который связывается с CD123;

[210.] способ по [206], где Адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и ADBD, который связывается с CD123;

[211.] способ по любому из [90] - [210], где клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку;

[212.] способ по [211], где опухолевая клетка выбрана из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза, миелодисплазии, рака молочной железы и рака яичников;

[213.] способ по [211], где опухолевая клетка представляет собой множественную миелому;

[214.] способ по [211], где по меньшей мере одна клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку;

[215.] способ по [211], где первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки;

[216.] способ по [215], где первая и вторая опухолевые клетки относятся к одному и тому же типу;

[217.] способ по [215], где первая и вторая опухолевые клетки относятся к разному типу;

[218.] способ по [214] или [215], где опухолевые клетки выбраны из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема,

болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза, миелодисплазии, рака молочной железы и рака яичников;

[219.] способ по [214] или [215], где опухолевые клетки представляют собой множественную миелому;

[220.] способ по любому из [90] - [219], где клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой иммунную эффекторную клетку;

[221.] способ по [220], где иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку;

[222.] способ по [220], где иммунная эффекторная клетка представляет собой NK-клетку;

[223.] способ по любому из [90] - [222], где клетка, экспрессирующая CAR, убивает клетку-мишень;

[224.] сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая

(a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой CD45 человека (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и

(b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию AD CD45 человека в сконструированной клетке,

где сконструированная клетка способна направлять иммунный ответ в клетку, экспрессирующую AD CD45, в анализе in vitro, и где сконструированная клетка не экспрессирует AD CD45;

[225.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт сконструированной клетки по [224] с клеткой-мишенью, где клетка-мишень экспрессирует CD45 человека;

[226.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт сконструированной клетки по [224] с клеткой-мишенью], где клетка-мишень экспрессирует CD45 человека;

[227.] способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [224];

[228.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [224];

[229.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества сконструированной клетки по [224];

[230.] способ истощения Т-клеток памяти, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества сконструированной клетки по [224];

[231.] способ лечения аутоиммунного заболевания или нарушения, включающий

введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [224];

[232.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества сконструированной клетки по [224];

[233.] способ лечения гемобластоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [224];

[234.] сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая

(a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и

(b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека в сконструированной клетке,

где первая AD не является по меньшей мере одной AD CD45 человека], где сконструированная клетка, используемая в комбинации с Адаптером, способна направлять иммунный ответ в клетку, экспрессирующую AD CD45, в анализе in vitro], где Адаптер содержит первую AD и второй ADBD, которые специфически связываются по меньшей мере с одной AD CD45 человека, и где сконструированная клетка не экспрессирует по меньшей мере одну AD CD45 человека;

[235.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт сконструированной клетки по [234] с Адаптером и клеткой-мишенью], где клетка-мишень экспрессирует CD45, и где Адаптер содержит первую AD и второй ADBD, которые специфически связывается с AD CD45 человека;

[236.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт сконструированной клетки по [234] в контакт с Адаптером и клеткой-мишенью], где клетка-мишень экспрессирует CD45, и где Адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[237.] способ лечения гемобластоза, включающий контакт сконструированной клетки по [234] в контакт с Адаптером и раковой клеткой], где раковая клетка экспрессирует CD45, и где Адаптер содержит первую AD и второй ADBD, которые специфически связывается с AD CD45 человека;

[238.] способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[239.] способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234], где субъекту вводили Адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связываются с AD CD45 человека;

[240.] способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека], где субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[241.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[242.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234], где субъекту был введен Адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[243.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека], где субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[244.] способ истощения лимфоцитов, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[245.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234], где субъекту вводили Адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывает AD CD45 человека;

[246.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, где

субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[247.] способ истощения Т-клеток памяти, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[248.] способ истощения Т-клеток памяти, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, где субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[249.] способ истощения Т-клеток памяти, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, где субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[250.] способ лечения аутоиммунного заболевания или нарушения, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[251.] способ лечения аутоиммунного заболевания или нарушения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, где субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[252.] способ лечения аутоиммунного заболевания или нарушения, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, где субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[253.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[254.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234], где субъекту вводили Адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[255.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение

субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека], где субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[256.] способ лечения гемобластоза, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[257.] способ лечения гемобластоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234], где субъекту вводили Адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, которые специфически связывается с AD CD45 человека;

[258.] способ лечения гемобластоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека], где субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[259.] сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая:

(a) химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) два или более доменов, связывающих антигенную детерминанту (ADBD), содержащих первый ADBD, который связывается с первыми антигенными детерминантами (AD), (ii) трансмембранный домен, и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию первой AD в сконструированной клетке,

где сконструированная клетка не экспрессирует первую AD;

[260.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт сконструированной клетки по [259] с клеткой-мишенью;

[261.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт сконструированной клетки по [259] с клеткой-мишенью;

[262.] способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259];

[263.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259];

[264.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества сконструированной клетки по [259];

[265.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества сконструированной клетки по

[259];

[266.] способ лечения гемобластоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259];

[267.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт сконструированной клетки по [259] с Адаптером и клеткой-мишенью, где Адаптер содержит AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD;

[268.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт сконструированной клетки по [259] с Адаптером и клеткой-мишенью, где Адаптер содержит AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способный связывать вторую AD с клеткой-мишенью;

[269.] способ лечения гемобластоза, включающий контакт сконструированной клетки по [259] с Адаптером и раковой клеткой], где Адаптер содержит AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, способный связывать вторую AD на раковой клетке;

[270.] способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD с клеткой-мишенью;

[271.] способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259], где субъекту вводили Адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, способный связывать вторую AD с клеткой-мишенью;

[272.] способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, способный связывать вторую AD с клеткой-мишенью], где субъекту вводили сконструированную клетку по [259];

[273.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD с клеткой-мишенью;

[274.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного

заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259], где субъекту был введен Адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD с клеткой-мишенью;

[275.] способ лечения пролиферативного заболевания, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD с клеткой-мишенью], где субъекту была введена сконструированная клетка по [259];

[276.] способ истощения лимфоцитов, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD с клеткой-мишенью;

[277.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259], где субъекту вводили Адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD с клеткой-мишенью;

[278.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD с клеткой-мишенью], где субъекту вводили сконструированную клетку по [259];

[279.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD с клеткой-мишенью;

[280.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259], где субъекту вводили Адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD с клеткой-мишенью;

[281.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD с клеткой-мишенью], где субъекту вводили сконструированную клетку по

[259];

[282.] способ лечения гемобластоза, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD с клеткой-мишенью;

[283.] способ лечения гемобластоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259], где субъекту вводили Адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD с клеткой-мишенью;

[284.] способ лечения гемобластоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD с клеткой-мишенью], где субъекту вводили сконструированную клетку по [259];

[285.] сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая:

(a) химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) первый домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию второй AD в сконструированной клетке,

где сконструированная клетка, используемая в комбинации с Адаптером, способна направлять иммунный ответ в клетку, экспрессирующую вторую AD в анализе in vitro], где Адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и где сконструированная клетка не экспрессирует вторую AD;

[286.] сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая:

(a) химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) два или более доменов, связывающих антигенную детерминанту (ADBD), содержащих первый ADBD, который специфически связывается с первыми антигенными детерминантами (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию второй AD в сконструированной клетке,

где сконструированная клетка, используемая в комбинации с Адаптером, способна направлять иммунный ответ на клетку, экспрессирующую вторую AD в анализе in vitro], где Адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и где сконструированная клетка не экспрессирует вторую AD;

[287.] способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286];

[288.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286];

[289.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286];

[290.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286];

[291.] способ лечения гемобластоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286];

[292.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий контакт сконструированной клетки по [285] или [286] с Адаптером и клеткой-мишенью], где Адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с второй AD, где вторая AD экспрессируется в клетке-мишени;

[293.] способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень, включающий контакт сконструированной клетки по [285] или [286] с Адаптером и клеткой-мишенью], где Адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[294.] способ лечения гемобластоза, включающий контакт сконструированной клетки по [285] или [286] с Адаптером и раковой клеткой], где Адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и где вторая AD экспрессируется на раковой клетке;

[295.] способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD], где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[296.] способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286]], где субъекту вводили Адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[297.] способ направления иммунного ответа в клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически

связывается со второй AD], где субъекту вводили сконструированную клетку по [285] или [286], и где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[298.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD], где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с пролиферативным нарушением, раком, аутоиммунным заболеванием, инфекцией или отторжением аллотрансплантата;

[299.] способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286], где субъекту был введен Адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с пролиферативным нарушением, раком, аутоиммунным заболеванием, инфекцией или отторжением аллотрансплантата;

[300.] способ лечения пролиферативного заболевания, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD], где субъекту была введена сконструированная клетка по [285] или [286], и где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с пролиферативным нарушением, раком, аутоиммунным заболеванием, инфекцией или отторжением аллотрансплантата;

[301.] способ истощения лимфоцитов, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD], где вторая AD экспрессируется на лимфоцитах-мишенях;

[302.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286]], где субъекту вводили Адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени лимфоците;

[303.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего

первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD], где субъекту вводили сконструированную клетку по [285] или [286], где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени лимфоците;

[304.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD], где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с трансплантацией;

[305.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286]], где субъекту вводили Адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с трансплантацией;

[306.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD], где субъекту вводили сконструированную клетку по [285] или [286], где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с трансплантацией;

[307.] способ лечения гемобластоза, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286]; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD], где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с гемобластозом;

[308.] способ лечения гемобластоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286]], где субъекту вводили Адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с гемобластозом;

[309.] способ лечения гемобластоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD], где субъекту вводили сконструированную клетку по [285] или [286], где вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с гемобластозом;

[310.] выделенный полипептид-Адаптер, содержащий (1) антигенную детерминанту (AD) и (b) один или несколько доменов, связывающих антигенную детерминанту (ADBD),

где по меньшей мере один ADBD специфически связывается с AD CD45 человека, и где контакт Адаптера с клеткой-мишенью, экспрессирующей AD CD45, в присутствии сконструированной клетки по [234] способен направлять иммунный ответ

сконструированной клетки в клетку-мишень в анализе in vitro.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ/ФИГУР

[0089] **ФИГ. 1A-1D**: Цитолитическую активность CD123-специфических (cg06) и BCMA-специфических (bc-40) CAR сравнивают с CAR без известной специфичности к мишени (α3D) на панели опухолей с использованием соотношений эффекторных клеток к клеткам-мишеням в диапазоне от 1:4 до 1:64. Коротко, 20000 Т-клеток, экспрессирующих bc40, cg06 или α3D CAR, инкубируют с увеличивающимися количествами $CD123^+/BCMA^-$ опухоли-мишени (MOLM13) (**ФИГ. 1A**); $CD123^-/BCMA^+$ опухоли-мишени (H929) (**ФИГ. 1B**); $CD123^-$ опухоли-мишени (RAJI) (**ФИГ. 1C**); или $CD123^+/BCMA^-$ опухоли-мишени (MOLM13) (**ФИГ. 1D**). Через 16 часов клетки промывают и оценивают активность люциферазы.

[0090] **ФИГ. 2A-2B:** Связывание Адаптера связано со специфичностью связывания Адаптера и CAR. Репортерные клетки Jurkat NFAT-люциферазы трансдуцируют с CAR отрицательного контроля (α3D), CAR, связывающим AFP (p26) (af03) или CAR, связывающим BCMA (bc40). На **ФИГ. 2A,** CAR-трансдуцированные клетки Jurkat инкубируют с 0,5 мкг Адаптерного белка (4°C в течение 20 минут), промывают и затем окрашивают анти-HIS PE (клон J095G46, 4°C в течение 20 минут). На **ФИГ. 2B** показана экспрессия CAR на основе окрашивания FLAG (клон L5) в сравнении с имитацией трансдуцированных клеток Jurkat.

[0091] На **ФИГ. 3A-3C** показано, что связывание Адаптера с совпадением специфичности CAR:Адаптер и Мишень:Адаптер управляет лизисом клеток-мишеней. На **ФИГ. 3A,** 40000 клеток $CD123^+BCMA^-$MOLM13-GFP/люциферазы инкубируют с различными Адаптерами в присутствии или в отсутствие 20000 Т-клеток (соотношение E:T 1:2, донор D14-053017, день 7), трансдуцированных CAR, связывающими BCMA (bc40) в течение 16 часов. Через 16 часов, клетки промывают и оценивают активность люциферазы. Долю лизиса оценивают на основе лунок MOLM13-GFP/люциферазы, культивированных в отсутствие Т-клеток или Адаптерного белка. Контроль CD123-специфических CAR Т-клеток (cg06), культивированных в том же соотношении, используют в качестве положительного контроля для лизиса. На **ФИГ. 3B,** 40000 клеток $CD123^+BCMA^-$MOLM13-GFP/люциферазы инкубируют с CD123 (cg06)-AFP (p26) Адаптером в присутствии или в отсутствие 20000 Т-клеток (соотношение E:T 1:2, донор D16-061317, день 7), трансдуцируют с AFP-связывающими CAR (Af03 или Af05) в течение 16 часов. Через 16 часов, клетки промывают и оценивают активность люциферазы. Долю лизиса оценивают на основе лунок MOLM13-GFP/люциферазы, культивированных в отсутствие Т-клеток или Адаптерного белка. Контроль CD123-специфических CAR Т-клеток (cg06), культивированных в том же соотношении, используют в качестве положительного контроля для лизиса. На **ФИГ. 3C,** 40000 клеток $BCMA^+$NCI H929-GFP/люциферазы инкубируют с bc40-AFP (p26) Адаптером в присутствии или в отсутствие 10000 Т-клеток (соотношение E:T 1:4, донор D15-062017, день 8), ложно трансдуцированных или трансдуцированных с AFP-связывающими CAR (Af03 или Af05) в течение 16 часов. Через

16 часов, клетки промывают и оценивают активность люциферазы. Долю лизиса оценивают на основе лунок NCI-H929-GFP/люциферазы, культивированных в отсутствие Т-клеток или Адаптерного белка.

[0092] На **ФИГ. 4А - 4D** показано, что связывание Адаптера с совпадением специфичности CAR:Адаптер и Мишень:Адаптер стимулирует продуцирование цитокинов CAR Т-клетками. На **ФИГ. 4А** и **4В,** донорские Т-клетки D14-053017, трансдуцированные BCMA-связывающим CAR (bc40), культивируют в течение ночи с различными Адаптерами в присутствии или в отсутствие $CD123^{+}BCMA^{-}$MOLM13 клеток (25000 Т-клеток и клеток-мишеней). Культивированные супернатанты собирают и оценивают продуцирование IL-2 (**ФИГ. 4А)** и IFN-γ (**ФИГ. 4В)**. На **ФИГ. 4С** и **4D,** донорские Т-клетки D15-062017, трансдуцированные AFP-связывающими CAR (Af03 и Af05), культивируют в течение ночи с cg06-AFP (p26) Адаптером в присутствии или в отсутствие $CD123^{+}BCMA^{-}$MOLM13 клеток (25000 Т-клеток и клеток-мишеней). Культивированные супернатанты собирают и оценивают продуцирование IL-2 (**ФИГ. 4С)** и IFN-γ (**ФИГ. 4D)**.

[0093] **ФИГ.5**: Связывание Адаптера с совпадением специфичности CAR:Адаптер и Мишень:Адаптер стимулирует пролиферацию CAR Т-клеток. Донорские клетки D16-062717, трансдуцированные AFP-связывающим CAR (Af03), метят CFSE (10 минут при 0,5 мкм), затем культивируют (25000) в присутствии CD123-специфического Адаптера или BCMA-специфического Адаптера в присутствии или в отсутствие обработанных митомицином-С $CD123^{-}BCMA^{+}$NCI-H929 клеток (25000) в течение 72 часов. Через 72 часа клетки окрашивают на CD3, затем анализируют абсолютное количество $CD3^{+}$ клеток с помощью проточной цитометрии.

[0094] На **ФИГ. 6А** и **6В** показано, что связывание Адаптера с совпадением CAR:Адаптер и Мишень:Адаптер управляет передачей сигналов CAR-экспрессирующими репортерными клетками Jurkat NFAT-люциферазы. На **ФИГ. 6А,** 50000 репортерных клеток, предварительно трансдуцированных BCMA-связывающим CAR (bc40), культивируют в течение 5 часов в присутствии различных Адаптерных белков в присутствии или в отсутствие 50000 $CD123^{+}BCMA^{-}$MOLM13 клеток, затем оценивают активность люциферазы. На **ФИГ. 6В,** 50000 репортерных клеток, предварительно трансдуцированных AFP (p26)-связывающим CAR (af03), культивируют в течение 5 часов в присутствии аспецифического α3D-Адаптера или BCMA-специфического Bc40-Адаптерного белка в присутствии или в отсутствие 50000 $BCMA^{+}$NCI-H929 клеток, затем оценивают на активность люциферазы.

[0095] На **ФИГ. 7А и 7В** показано, что CD123-специфичекий Адаптер с антигенной детерминантой BCMA может функционировать либо с BCMA-специфическим D доменом CAR (bc40), либо с BCMA-специфическим scFv CAR (c11D5-3). На **ФИГ. 7А,** 40000 $CD123^{+}BCMA^{-}$MOLM13-GFP/люцифераза клеток инкубируют с Cg06-BCMA Адаптером в присутствии или в отсутствие 20000 Т-клеток (соотношение E:T 1:2, донор D14-062717, день 9), трансдуцированных с неспецифическим CAR (α3D), BCMA-связывающим D доменом CAR (bc40) или BCMA-связывающим scFv CAR (c11D5-3) в течение 16 часов.

Через 16 часов, клетки промывают и оценивают активность люциферазы. Долю лизиса оценивают на основе лунок MOLM13-GFP/люциферазы, культивированных в отсутствие Т-клеток или Адаптерного белка. Сплошные линии обозначают рассчитанные трехпараметрические нелинейные кривые, а пунктирная линия для c11D5-3 представлена только в иллюстративных целях. На **ФИГ. 7B,** $CD123^{+}BCMA^{-}$MOLM13-GFP/люцифераза клетки культивируют в том же эксперименте, что и на **ФИГ. 7A,** с трансдуцированными Т-клетками в отсутствие Адаптерного белка.

[0096] На **ФИГ. 8A и 8B** показано, что AFP-специфические CAR могут одновременно обладать способностью связывать CD123 и BCMA посредством инкубации с несколькими Адаптерными белками. 10^5 Jurkat NFAT-люцифераза, трансдуцированные AFP (p26)-связывающим CAR (af03), инкубируют с всего 0,5 мкг Адаптерных белков при различных соотношениях BCMA- к CD123-специфичским Адаптерам (4°C в течение 20 минут), промывают, и затем инкубируют с CD123-Fc и биотинилированным BCMA (0,5 мкг каждого) (4°C в течение 20 минут), промывают, затем определяют связывание с помощью Anti-Fc A488 и Стрептавидина-PE. На **ФИГ. 8A** представлен анализ связывания CD123 и BCMA с соответствующими белками-мишенями проточной цитометрией, на **ФИГ. 8B** представлено сравнение средней интенсивности флуоресценции (MFI) A488 MFI (CD123-связывание, левая ось) и PE MFI (BCMA-связывание, правая ось) для данных проточной цитометрии, представленных на **ФИГ. 8A.**

[0097] На **ФИГ. 9A и 9B** показано, что Адаптерные белки домена с двойным связыванием управляет усиленной передачей сигнала CAR-экспрессирующими репортерными клетками Jurkat NFAT-люцифераза по сравнению с Адаптерными белками домена с одинарным связыванием. На **ФИГ. 9A,** 50000 репортерных клеток, предварительно трансдуцированных AFP (домен p26)-связывающим CAR (af03), культивируют в течение 5 часов в присутствии CD123-специфического Cg06-Адаптера (Cg06-p26) или Cg06-двойного Адаптерного белка (Cg06-p26-Cg06 в присутствии 50000 $CD123^{+}$ MOLM13 или CD123-дефицитных MOLM13 клеток, затем оценивают на активность люциферазы. Клетки с дефицитом CD123 создают с использованием технологии генной инженерии CRISPR/Cas9. На **ФИГ. 9B,** 50000 репортерных клеток, предварительно трансдуцированных с AFP (домен p26)-связывающим CAR (af03), культивируют в течение 5 часов в присутствии BCMA-специфического Bc40-Адаптера (Bc40-p26) или Bc40-двойного Адаптерного белка (Bc40-p26-Bc40) в присутствии или отсутствие 50000 $BCMA^{+}$ U266 клеток, затем оценивают активность люциферазы.

[0098] На **ФИГ. 10** показано, что связывание усеченного и полноразмерного p26 с FcRn человека зависит от pH.

[0099] На **ФИГ. 11A-11D** показано, что Адаптеры, содержащие CS1 (SLAMF7, CRACC, CD319)-специфичный ADBD, модулируют внутриклеточную передачу сигналов и уничтожение CS1-положительных опухолей. На **ФИГ.** 11A, cc02 и cc08 ADBD демонстрируют наиболее мощную передачу сигналов NFAT при культивировании в присутствии клеток JNL10, экспрессирующих af59-CAR (**ФИГ. 11A)**, и линии CS1-

положительных опухолевых клеток, MM.1S. На **ФИГ. 11B** показано, что биспецифический Адаптер bc98-p26-cc02, способный связывать как CS1, так и BCMA, является более эффективным в своей способности передавать сигнал, чем моноспецифический BCMA-связывающий bc98-p26-α3DQ19E Адаптер, и моноспецифический CS1-связывающий α3DQ19E-p26-cc02 Адаптер. На **ФИГ. 11C и 11D** показано, что биспецифический bc98-p26-cc02 является эффективным Адаптером для уничтожения HT929 (высокая экспрессия как BCMA, так и CS1; **ФИГ. 11C)** и MM.1S (высокий уровень BCMA, низкий уровень CS1; **ФИГ. 11D)**.

[00100] На **ФИГ. 12A-12C** показано, что Адаптеры, содержащие HER2, связывающие ADBD, индуцируют передачу сигнала в Af59-CAR, экспрессирующих клетки JNL10, культивированные с HER2-положительной опухолью SKBR3. На **ФИГ. 12A** показано, что Адаптер, содержащий eb08 HER2-связывающий ABDB, является наиболее эффективным стимулятором в этом анализе. На **ФИГ. 12B** показано, что передача сигналов NFAT в клетках JNL10, опосредованная Адаптером, содержащим eb08, выше, чем передача сигналов, опосредованная Адаптером, содержащим zHER:4, сравнима с передачей сигналов, опосредованной Адаптером, содержащим 9,29, и меньше, чем передача сигналов G3 и zHER2: 342. На **ФИГ. 12C** показано, что Адаптеры, содержащие HER2-связывающие eb08 или eb04, модулируют лизис опухоли дозозависимым образом.

[00101] **ФИГ. 13.** Т-клетки, трансдуцированные p26-связывающим CAR («ARC-T») в комбинации с BCMA-специфическим Адаптером («SPRX-BCMA»), уничтожают опухолевые клетки MM.1S in vivo, по сравнению с BCMA-таргетными CAR-T-клетками («CART-ddBCMA»). Общий поток измеряют с помощью дорсальной визуализации мышей NGS, привитых клетками MM.1S, экспрессирующими GFP и люциферазу, после введения BCMA-таргетных CAR-T-клеток или комбинации клеток, трансдуцированных Т-клетками, с p26-связывающим CAR и BCMA-специфическим Адаптером.

[00102] **ФИГ. 14.** Т-клетки, трансдуцированные p26-связывающим CAR («ARC-T»), демонстрируют сопоставимую активность in vivo с периодическим дозированием BCMA-специфического Адаптера («SPRX-BCMA») в диссеминированной модели BCMA+ B-клеточного лейкоза (NALM6-BCMA). Общий поток измеряют с помощью дорсальной визуализации мышей NGS, привитых клетками NALM6-BCMA, экспрессирующими GFP и люциферазу, после введения 10^6 Т-клеток, трансдуцированных p26-связывающим CAR и BCMA-специфичным Адаптером.

[00103] **ФИГ. 15.** Время пребывания in vivo BCMA-специфического Адаптера («SPRX-BCMA») на опухолевых клетках NALM6-BCMA у мышей после в/в введения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. Определения

[00104] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится изобретение.

[00105] Понятно, что везде, где варианты осуществления описаны в настоящем

документе с использованием термина «содержащий», в остальном также предусмотрены аналогичные варианты осуществления, описанные в терминах «состоящий из» и/или «состоящий по существу из». Однако при использовании в формуле изобретения в качестве переходных фраз, каждую из них следует интерпретировать отдельно и в соответствующем юридическом и фактическом контексте (*например,* «содержащий» считается скорее открытой фразой, тогда как «состоящий из» является более исключительным и «состоящий по существу из» считается компромиссным вариантом).

[00106] Используемые в настоящем документе, формы единственного числа «a», «an» и «the» включают ссылки на множественное число, если не указано иное.

[00107] Термин «и/или», используемый в настоящем документе в такой фразе, как «A и/или B», включает как A, так и B; A или B; A (отдельно); и B (отдельно). Аналогичным образом, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «A, B и/или C», охватывает каждый из следующих вариантов осуществления,: A, B и C; A, B или C; A или C; A или B; B или C; A и C; A и B; B и C; A (отдельно); B (отдельно); и C (отдельно).

[00108] Термин «примерно», используемый в настоящем документе в отношении измеряемой величины, такой как количество, временная продолжительность и другие измеряемые величины, известные в данной области техники, подразумевает охват вариаций ±20% или, в некоторых вариантах осуществления, ±10%, или, в некоторых вариантах осуществления, ±5%, или, в некоторых вариантах осуществления, ±1%, или, в некоторых вариантах осуществления, ±0,1% от указанного значения, поскольку такие изменения подходят для выполнения описанных способов.

[00109] Термины «белок» и «полипептид» используются в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения биологического полимера, содержащего единицы, полученные из аминокислот, связанных посредством пептидных связей; белок может состоять из двух или нескольких полипептидных цепей.

[00110] «Рецептор клеточной поверхности» относится к молекулам и комплексам молекул, способным принимать сигнал и передавать такой сигнал через плазматическую мембрану клетки. Примером рецептора клеточной поверхности, предложенного в настоящем документе, является активированный рецептор интегрина, например, активированный рецептор интегрина $\alpha v\beta 3$ на метастатической клетке. Используемый в настоящем документе термин «рецептор клеточной поверхности» также включает молекулу, экспрессируемую на клеточной поверхности, которая содержит CAR, способный связывать представляющую интерес антигенную детерминанту-мишень. Термин «рецептор» обозначает клеточноассоциированный белок, который связывается с или иным образом взаимодействует с молекулой (*например,* лигандом) и опосредует действие лиганда на клетку. В некоторых вариантах осуществления, молекула, которая взаимодействует с рецептором, представляет собой биоактивную молекулу. Мембраносвязанные рецепторы клеточной поверхности характеризуются мультидоменной структурой, включающей внеклеточный лигандсвязывающий домен, трансмембранную область и внутриклеточный эффекторный домен, который обычно участвует в трансдукции

сигнала.

[00111] Используемый в настоящем документе термин «химерный антигенный рецептор» или «CAR» или «CAR» относится к сконструированному химерному полипептиду, который прививает антиген или специфичность к мишени в клетку, такую как иммунная клетка (например, Т-клетка, такая как наивная Т-клетка, центральная Т-клетка памяти, эффекторная Т-клетка памяти, NK-клетка, NKT-клетка или их множество или комбинация). CAR также могут называться в настоящем документе искусственными Т-клеточными рецепторами, химерными Т-клеточными рецепторами или химерными иммунорецепторами. CAR имеют общие структурные или функциональные свойства с рецептором клеточной иммунной функции или молекулой Адаптера. При связывании с родственным антигеном, CAR может активировать или инактивировать цитотоксическую клетку, в которой он расположен, или модулировать противоопухолевую активность клетки, или иным образом модулировать иммунный ответ клетки. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержат один или несколько элементов (*например,* домен) Т-клеточного рецептора (TCR, *например,* дзета-цепь, связанную с комплексом Т-клеточного рецептора) или рецептора естественных киллеров (NKR). В некоторых вариантах осуществления, CAR содержат (1) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержат более одного домена, связывающего антигенную детерминанту. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержат более одного домена, связывающего антигенную детерминанту, который связывается с разными антигенными детерминантами одного и того же антигена, разными антигенными детерминантами разных антигенов или антигенными детерминантами, экспрессируемыми разными клетками-мишенями.

[00112] Термин «иммунная клетка», используемый в настоящем документе, относится к клеткам иммунной системы млекопитающих, включая, но не ограничиваясь ими, антигенпрезентирующие клетки, В-клетки, базофилы, цитотоксические Т-клетки, дендритные клетки, эозинофилы, гранулоциты, Т-хелперы, лейкоциты, лимфоциты, макрофаги, тучные клетки, клетки памяти, моноциты, естественные киллеры, нейтрофилы, фагоциты, плазматические клетки и Т-клетки.

[00113] Термины «Т-клетка» и «Т-лимфоцит» являются взаимозаменяемыми и используются в настоящем документе как синонимы. Примеры включают, но не ограничены ими, наивные Т-клетки, центральные Т-клетки памяти, эффекторные Т-клетки памяти или их комбинации.

[00114] Используемый в настоящем документе термин «аутологичный» относится к любому материалу, полученному от того же индивидуума, которому он позднее будет повторно введен.

[00115] Используемый в настоящем документе термин «аллогенный» относится к любому материалу, полученному от другого животного того же вида, что и индивидуум,

которому этот материал вводят. Говорят, что два или более индивидуума являются аллогенными друг другу, если гены в одном или нескольких локусах не идентичны. В некоторых аспектах, аллогенный материал от индивидуумов одного и того же вида может быть достаточно генетически непохожим, чтобы взаимодействовать антигенно.

[00116] Термин «эффекторные клетки» означает лейкоциты, которые экспрессируют один или несколько FcR и выполняют эффекторные функции. Предпочтительно, чтобы клетки экспрессировали по меньшей мере FcRIII и выполняли эффекторную функцию ADCC. Примеры лейкоцитов человека, которые опосредуют ADCC, включают мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), естественные киллеры (NK), моноциты, цитотоксические Т-клетки и нейтрофилы; где PBMC и NK-клетки являются предпочтительными в некоторых вариантах осуществления,. Эффекторные клетки могут быть выделены из их нативного источника, *например,* из крови или PBMC, как описано в настоящем документе или иным образом известно в данной области техники. В конкретном варианте осуществления, эффекторные клетки представляют собой эффекторные клетки человека.

[00117] Термин «эффекторная функция» относится к специализированной иммунной функции дифференцированной клетки. Эффекторной функцией Т-клетки, например, может быть цитолитическая активность или хелперная активность, включая секрецию цитокинов.

[00118] Термин «иммунный ответ», используемый в настоящем документе, относится к иммунитету, включая, но не ограничиваясь ими, врожденный иммунитет, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, иммунитет, воспалительный ответ, приобретенный (адаптивный) иммунитет, аутоиммунитет и/или сверхактивный иммунитет. Индикаторы иммунного ответа могут включать секрецию цитокинов иммунными клетками, увеличение популяций иммунных клеток, продуцирование антител, дегрануляцию цитотоксических клеток и уничтожение клеток-мишеней. Такие индикаторы можно регулярно измерять с использованием легкодоступных анализов, *например,* ELISA или ELISpot, известных в данной области техники.

[00119] Термин «Адаптер», используемый в настоящем документе, относится к мультидоменному растворимому белку, который содержит антигенную детерминанту (AD) и домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), где ADBD связывается со второй AD. В дополнение к AD и ADBD, Адаптер может содержать дополнительную AD, дополнительный ADBD и/или другие дополнительные домены.

[00120] Термины «антитело» или «иммуноглобулин», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, включают полные антитела. Полное антитело содержит по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (сокращенно в настоящем документе VH) и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов: CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (сокращенно в настоящем

документе VL) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена C1. Области VH и VL можно далее подразделить на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающиеся с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FW). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FW, расположенных от амино-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FW1, CDR1, FW2, CDR2, FW3, CDR3, FW4. Вариабельные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (*например,* эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента.

[00121] Используемые в настоящем документе термины «фрагменты антитела» и подобные включают любой функциональный домен антитела, такой как антигенсвязывающий фрагмент или его отдельные цепи, эффекторный домен, эпитоп, связывающий рецептор реутилизации, или его часть. Описанные в настоящем документе фрагменты антител могут существовать в различных формах. Примеры фрагментов антител включают, но не ограничены ими, фрагменты Fab, Fab', F(ab')2 и Fv, дисульфидно-связанный Fv (sdFv), фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1, scFv, мини-антитело, BiTE, Tandab, ди-антитело ($(VL\text{-}VH)_2$ или $(VH\text{-}VL)_2$), однодоменное антитело (*например,* sdAb, такое как нанотело (либо VL, либо VH)), и домен VHH верблюжьих) и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. В некоторых вариантах осуществления, «фрагмент антитела» соответствует сайту связывания антигена или сайту связывания эпитопа антитела. В других вариантах осуществления, «фрагмент антитела» соответствует другим функциональным областям антитела, таким как эффекторный домен или его часть, или эпитоп, связывающий рецептор реутилизации, или его часть.

[00122] Используемые в настоящем документе термины «одноцепочечные вариабельные фрагменты» или «scFv» антитела относятся к формам антител (*например,* фрагментам антител), содержащим вариабельные области только тяжелой и легкой цепей, соединенных линкерным пептидом. scFv может содержать VL-линкер-VH или может содержать VH-линкер-VL. ScFv антитела обычно имеют длину 220-250 аминокислот и содержат линкеры длиной 10-25 аминокислот.

[00123] Используемый в настоящем документе термин «Fc область» или просто «Fc» понимается как означающий карбокси-концевую часть константной области цепи иммуноглобулина, предпочтительно константную область тяжелой цепи иммуноглобулина или ее часть. Например, Fc область иммуноглобулина может содержать (1) домен CH1, домен CH2 и домен CH3, (2) домен CH1 и домен CH2, (3) домен CH1 и домен CH3, (4) домен CH2 и домен CH3, или (5) комбинацию двух или более доменов и шарнирной области иммуноглобулина. В предпочтительном варианте осуществления, Fc область иммуноглобулина содержит по меньшей мере шарнирную область иммуноглобулина,

домен CH2 и домен CH3 и, предпочтительно, не содержит домен CH1. В одном варианте осуществления, класс иммуноглобулина, из которого получена константная область тяжелой цепи, представляет собой IgG (Igγ) (подклассы γ 1, 2, 3 или 4). Могут быть использованы другие классы иммуноглобулинов: IgA (Igα), IgD (Igδ), IgE (Igε) и IgM (Igμ). Выбор подходящей константной области тяжелой цепи иммуноглобулина подробно обсуждается в патентах США №№ 5,541,087 и 5,726,044, каждый из которых включен в настоящий документ полностью посредством ссылки. Считается, что выбор конкретных последовательностей константной области тяжелой цепи иммуноглобулина из определенных классов и подклассов иммуноглобулинов для достижения конкретного результата находится в пределах квалификации специалиста в данной области техники. Часть конструкции ДНК, кодирующей Fc область иммуноглобулина, предпочтительно содержит по меньшей мере часть шарнирного домена и, предпочтительно, по меньшей мере часть домена CH3 Fc гамма или гомологичных доменов в любом из IgA, IgD, IgE или IgM. Кроме того, предполагается, что замена или делеция аминокислот в константных областях тяжелой цепи иммуноглобулина может быть полезна при практическом применении способов и композиций, описанных в настоящем документе. Одним из примеров может быть введение аминокислотных замен в верхнюю область CH2 для создания варианта Fc с пониженной аффинностью к рецепторам Fc (Cole, J. Immunol. 159: 3613 (1997)).

[00124] «Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность» или «ADCC» относится к клеточно-опосредованной реакции, при которой неспецифические цитотоксические клетки, экспрессирующие Fc рецепторы (FcR) (*например*, естественные киллеры (NK), нейтрофилы и макрофаги), распознают связанное антитело на клетке-мишени и впоследствии вызывают лизис (или другие цитотоксические эффекты) клетки-мишени. Для оценки активности ADCC представляющей интерес молекулы, можно использовать любой анализ ADCC in vitro, известный в данной области техники, например, описанный в патентах США №№ 5,500,362 или 5,821,337. Эффекторные клетки, полезные для таких анализов, включают, но не ограничены ими, мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) и естественные киллеры (NK). Альтернативно или дополнительно, активность ADCC представляющей интерес молекулы можно оценить in vivo, *например,* на животной модели, такой как описана в Clynes *et al.*, PNAS 95: 652-656 (1998).

[00125] Используемый в настоящем документе термин «домен, связывающий антигенную детерминанту» или «ADBD» относится к последовательности полипептида (*например,* Адаптера или CAR), которая достаточна для обеспечения распознавания и специфического связывания с антигенной детерминантой мишени (AD). В некоторых вариантах осуществления, ADBD представляет собой фрагмент антигенсвязывающего антитела, scFv или антигенсвязывающий пептид, который не основан на последовательности антитела или фрагмента антитела (*например,* домена D или аффитела). В некоторых вариантах осуществления, ADBD содержит связывающий каркас, не основанный на антителе (*например,* домен D, аффитело, домен фибронектина, нанотело,

домен липокалина, домен анкирина, максителo, домен белка A или домен аффилина). В некоторых вариантах осуществления, ADBD представляет собой домен D. В некоторых вариантах осуществления, ADBD представляет собой связывающую последовательность на основе антитела. В некоторых вариантах осуществления, ADBD представляет собой scFv или доменное антитело (dAb). В некоторых вариантах осуществления, ADBD обладает способностью связываться с антигеном-мишенью на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления, ADBD обладает способностью связываться с антигеном-мишенью на поверхности иммунной эффекторной клетки. В некоторых вариантах осуществления, ADBD обладает способностью связывать рецептор фактора роста или рецептор гормона.

[00126] В конкретных вариантах осуществления, ADBD представляет собой полипептидную последовательность, не основанную на каркасе антитела, которая достаточна для обеспечения распознавания и специфического связывания с антигенной детерминантой мишени. В некоторых вариантах осуществления, ADBD, не основанный на антителе, представляет собой полипептид, который обладает способностью связываться с антигеном-мишенью на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления, ADBD, не основанный на антителе, обладает способностью связывать рецептор фактора роста или рецептор гормона. В некоторых вариантах осуществления, ADBD представляет собой полипептид на основе домена D. В конкретных вариантах осуществления, ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, которого достаточно для обеспечения распознавания и специфического связывания с антигенной детерминантой мишени. В некоторых вариантах осуществления, ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигеном-мишенью на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления, ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связывать рецептор фактора роста или рецептор гормона. В некоторых вариантах осуществления, ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связывать антиген-мишень на сывороточном белке.

[00127] Термины «специфически связывается» или «обладает селективной аффинностью к» означают, что связывающий агент, такой как Адаптер или CAR, реагирует или связывается чаще, быстрее, с большей продолжительностью, с большей аффинностью или с некоторой комбинацией вышеперечисленного, с эпитопом, белком или молекулой-мишенью, чем с альтернативными веществами, включая белки, не связанные с эпитопом-мишенью. Из-за идентичности последовательностей гомологичных белков у разных видов, специфическое связывание может в некоторых вариантах осуществления, включать связывающий агент, который распознает белок или мишень у более чем одного вида. Аналогично, из-за гомологии в определенных областях полипептидных последовательностей различных белков, специфическое связывание может включать связывающий агент, который распознает более одного белка или мишени. Понятно, что в некоторых вариантах осуществления, связывающий агент, который специфически

связывает первую мишень, может специфически связывать или не связывать вторую мишень. По существу, «специфическое связывание» не обязательно требует (хотя оно может включать) исключительное связывание, *например,* связывание с одной мишенью. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, связывающий агент может специфически связывать более чем одну мишень. В некоторых вариантах осуществления, несколько мишеней могут быть связаны одним и тем же антигенсвязывающим сайтом связывающего агента.

[00128] Термины «линкер», «спейсер» и «шарнир» используются в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения пептида или другой химической связи, расположенной между двумя или более независимыми в других отношениях функциональными доменами Адаптера или CAR. Например, линкер может быть расположен между доменом антигенной детерминанты и доменом, связывающим антигенную детерминанту Адаптера. Аналогично, линкер может быть расположен между двумя доменами, связывающими антигенные детерминанты или антигенсвязывающим доменом и трансмембранным доменом CAR. Подходящие линкеры для связывания двух или более доменов Адаптера описаны в настоящем документе и/или в остальном будут понятны специалисту в данной области техники.

[00129] Используемый в настоящем документе термин «функционально связанный» означает, что две молекулы соединены таким образом, что каждая сохраняет по меньшей мере некоторый уровень функциональной активности, который каждая молекула имеет по отдельности (при условии, что каждая молекула обладает функциональной активностью). В вариантах осуществления, когда одна молекула лишена функциональной активности, она функционально связана с другой молекулой, если другая молекула сохраняет по меньшей мере некоторый уровень своей функциональной активности. Функционально связанный может также относиться к соединению двух нефункциональных молекул. Две молекулы могут быть «функционально связаны» независимо от того, соединены ли они прямо или косвенно (*например,* через линкер).

[00130] «Мишень» относится к любой молекуле или комбинации молекул, которые могут быть связаны Адаптером или CAR, или компонентом Адаптера или CAR, таким как домен, связывающий антигенную детерминанту.

[00131] Используемый в настоящем документе термин «клетка-мишень» относится к клеткам, которые вовлечены в заболевание и могут быть таргетированы CAR, Адаптером и/или композицией CAR/Адаптер, предложенной в настоящем документе. Клетки-мишени включают любую клетку у субъекта (*например,* человека или животного), которая может быть таргетирована CAR, Адаптером и/или композицией CAR/Адаптер. Клетка-мишень может представлять собой клетку, экспрессирующую или сверхэкспрессирующую мишень, специфически связанную CAR, Адаптером и/или композицией CAR/Адаптер.

[00132] Выражения, такие как «аффинность связывания с мишенью», «связывание с мишенью» и аналогичные выражения, известные в данной области техники, относятся к свойству полипептида, которое может быть непосредственно измерено посредством

определения констант аффинности, например, количества Адаптера, который ассоциирует и диссоциирует при данной концентрации антигена. Для характеризации молекулярного взаимодействия можно использовать различные способы, такие как, но не ограниченные ими, конкурентный анализ, анализ равновесия и микрокалориметрический анализ, и анализ взаимодействия в реальном времени на основе взаимодействия поверхностного плазмонного резонанса (например, с использованием прибора Biacore®). Эти способы хорошо известны специалисту в данной области техники и описаны, например, в Neri *et al.*, Tibtech 14: 465-470 (1996) и Jansson *et al.*, J. Biol. Chem. 272: 8189-8197 (1997).

[00133] «Термины «антигенная детерминанта» и «эпитоп» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к той части любой молекулы (*например,* представляющей интерес мишени или Адаптера), которую способен распознавать и специфически связать конкретный связывающий агент (*например,* Адаптер или CAR). Когда распознаваемая молекула представляет собой полипептид, эпитопы могут образовываться из смежных аминокислот и несмежных аминокислот и/или других химически активных поверхностных групп молекул (таких как углеводы), соединенных третичным фолдингом белка. Эпитопы, образованные из смежных аминокислот, обычно сохраняются при денатурации белка, тогда как эпитопы, образованные третичным фолдингом, обычно теряются при денатурации белка. Эпитоп обычно включает по меньшей мере 3 аминокислоты, и чаще всего, по меньшей мере 5 или 8-10 аминокислот в уникальной пространственной конформации.

[00134] Используемый в настоящем документе термин «производный из» указывает на взаимосвязь между первой и второй молекулами. Обычно это относится к структурному сходству между первой молекулой и второй молекулой и не подразумевает и не включает ограничение процесса или источника на первой молекуле, которая получена из второй молекулы. Например, в случае внутриклеточного сигнального домена, который является производным из молекулы CD3дзета, внутриклеточный сигнальный домен сохраняет достаточную структуру CD3дзета, так что он имеет требуемую функцию, а именно способность создавать сигнал в соответствующих условиях. Это не означает и не включает ограничение конкретного процесса продуцирования внутриклеточного сигнального домена, *например,* это не означает, что для получения внутриклеточного сигнального домена необходимо начинать с последовательности CD3дзета и удалять нежелательную последовательность, или вводить мутации, чтобы достичь внутриклеточного сигнального домена.

[00135] Термин «встречающийся в природе», когда он используется в отношении биологических материалов, таких как молекулы нуклеиновой кислоты, полипептиды, антигенные детерминанты и клетки-хозяева, относится к материалам, которые встречаются в природе и не модифицированы человеком. И наоборот, «не встречающиеся в природе» или «синтетические» при использовании в отношении биологических материалов относятся к материалам, которые не встречаются в природе и были модифицированы человеком.

[00136] Используемый в настоящем документе термин «модификации» по отношению к эталонной последовательности включает замены, делеции, вставки и/или добавления последовательности по сравнению с соответствующим(и) аминокислотным(и) положением(ями) в эталонной последовательности.

[00137] «Замена» по отношению к эталонной последовательности относится к замене конкретного аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком в соответствующем аминокислотном положении эталонной последовательности.

[00138] «Консервативная» аминокислотная замена представляет собой замену, при которой один аминокислотный остаток заменяется другим аминокислотным остатком, имеющим аналогичную боковую цепь. В данной области техники определены семейства аминокислотных остатков, имеющих сходные боковые цепи, включая основные боковые цепи (*например,* лизин (K), аргинин (R), гистидин (H)), кислотные боковые цепи (*например,* аспарагиновая кислота (D), глутаминовая кислота (E)), незаряженные полярные боковые цепи (*например,* глицин (G), аспарагин (N), глутамин (Q), серин (S), треонин (T), тирозин (Y), цистеин (C)), неполярные боковые цепи (*например,* аланин (A), валин (V), лейцин (L), изолейцин (I), пролин (P), фенилаланин (F), метионин (M), триптофан (W), бета-разветвленные боковые цепи (*например,* треонин (T), валин (V), изолейцин (I)) и ароматические боковые цепи (*например,* тирозин (Y), фенилаланин (F), триптофан (W), гистидин (H)). Например, замена тирозина на фенилаланин представляет собой консервативную замену. В одном варианте осуществления, консервативные замены в последовательностях Адаптера или CAR приводят к сохранению специфического связывания Адаптера или CAR, содержащего замену, с представляющей интерес мишенью, с которой он связывается Способы идентификации консервативных замен нуклеотидов и аминокислот и неконсервативных замен, которые придают, изменяют или поддерживают селективное связывание, известны в данной области техники (*см.*, *например,* Brummell, Biochem. 32: 1180-1187 (1993); Kobayashi, Protein Eng. 12(10): 879-884 (1999); и Burks, PNAS 94: 412-417 (1997)).

[00139] «Неконсервативная» аминокислотная замена представляет собой замену, при которой один аминокислотный остаток заменяется другим аминокислотным остатком, имеющим отличающуюся боковую цепь. В одном варианте осуществления, неконсервативные замены в последовательностях Адаптера или CAR приводят к сохранению специфического связывания Адаптера или CAR, содержащего замену, с представляющей интерес мишенью, с которой он связывается.

[00140] «Не существующие в природе аминокислоты», «аналоги аминокислот» и «нестандартные аминокислотные остатки» используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Не существующие в природе аминокислоты, которые можно заменить в Адаптере, предложенном в настоящем документе, известны в данной области техники. В одном варианте осуществления, не существующая в природе аминокислота представляет собой 4-гидроксипролин, которым можно заменить пролин; 5-гидроксилизин, которым можно заменить лизин; 3-метилгистидин, которым можно заменить гистидин; гомосерин,

которым можно заменить серин; и орнитин, которым можно заменить лизин. Дополнительные примеры не существующих в природе аминокислот, которые могут быть заменены в Адаптере, включают, но не ограничены ими, такие молекулы, как: D-изомеры обычных аминокислот, 2,4-диаминомасляная кислота, альфа-аминоизомасляная кислота, A-аминомасляная кислота, Abu, 2-аминомасляная кислота, гамма-Abu, эпсилон-Ahx, 6-аминогексановая кислота, Aib, 2-аминоизомасляная кислота, 3-аминопропионовая кислота, орнитин, норлейцин, норвалин, гидроксипролин, саркозин, цитруллин, гомоцитруллин, цистеиновая кислота, т-бутилглицин, т-бутилаланин, фенилглицин, циклогексилаланин, бета-аланин, лантионин, дегидроаланин, γ-аминомасляная кислота, селеноцистеин и пирролизин, фтораминокислоты, сконструированные аминокислоты, такие как бета-метиламинокислоты, C-альфа-метиламинокислоты и N-альфа-метиламинокислоты, или комбинации не существующих в природе аминокислот. Дополнительные не существующие в природе аминокислоты могут включать 4-аминомасляную кислоту, 4-амино-3-гидрокси-5-фенилпентановую кислоту, 4-амино-3-гидрокси-6-метилгептановую кислоту, 2-тиенилаланин и/или D-изомеры аминокислот. Как обсуждается в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления, не существующие в природе аминокислоты или аналоги аминокислот могут включать делецию одной или нескольких аминокислот из последовательности.

[00141] Термины «полинуклеотид» и «нуклеиновая кислота», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к полимерной форме нуклеотидов любой длины, либо рибонуклеотидам, либо дезоксирибонуклеотидам. Эти термины включают, но не ограничены ими, ДНК, РНК, кДНК (комплементарную ДНК), мРНК (матричную РНК), рРНК (рибосомальную РНК), кшРНК (короткую шпилечную РНК), кяРНК (короткую ядерную РНК), кядРНК (короткую ядрышковую РНК), миРНК (микроРНК), геномную ДНК, синтетическую ДНК, синтетическую РНК и/или тРНК. В некоторых вариантах осуществления, выделенный полинуклеотид представляет собой модифицированную мРНК, содержащую нуклеозиды или нуклеотиды, не существующие в природе. В некоторых вариантах осуществления, модифицированная мРНК содержит 2-тиоуридин, псевдоуридин или 1-метилпсевдоуридин.

[00142] Используемый в настоящем документе термин «голая ДНК» относится к ДНК (*например,* свободной от гистонов ДНК), кодирующей белок, такой как Адаптер или CAR, который клонирован в подходящем векторе экспрессии в правильной ориентации для экспрессии (*например,* плазмиде). Вирусные векторы, которые можно использовать, включают, но не ограничены ими, лентивирусные векторы SIN, ретровирусные векторы, векторы вируса пенистости, аденовирусные векторы, векторы аденоассоциированного вируса (AAV), гибридные векторы и/или плазмидные транспозоны (например, транспозонную систему «sleeping beauty») или векторные системы на основе интегразы. Другие векторы, которые можно использовать в связи с созданием и применением Адаптеров и CAR, описаны в настоящем документе или иным образом известны в данной области техники.

[00143] Термины «вектор», «вектор клонирования» и «вектор экспрессии», используемые в настоящем документе, относятся к носителю, с помощью которого последовательность нуклеиновой кислоты (*например,* Адаптер или кодирующая последовательность CAR) может поддерживаться или амплифицироваться в клетке-хозяине (*например,* клонирующему вектору) или может быть введена в клетку-хозяина, чтобы трансформировать хозяина и стимулировать экспрессию (*например,* транскрипцию и трансляцию) введенной последовательности. Векторы включают плазмиды, фаги, вирусы и т. д.

[00144] «Клетка-хозяин» включает отдельную клетку или культуру клеток, которая может быть или была реципиентом нуклеиновых кислот, кодирующих Адаптер или CAR. Клетки-хозяева включают, но не ограничены ими, вирусные частицы, фагмиды, бактерии, дрожжи, клетки растений, животных и млекопитающих. Клетки-хозяева включают потомство одной клетки-хозяина, и это потомство не обязательно может быть полностью идентично (по морфологии или по общему набору ДНК) исходной родительской клетке из-за естественной, случайной или преднамеренной мутации и/или изменения. Клетка-хозяин включает клетки, трансфицированные или инфицированные *in vivo, in vitro* или *ex vivo* нуклеиновыми кислотами, кодирующими Адаптер или CAR. В некоторых примерах, клетка-хозяин способна экспрессировать Адаптер. В некоторых примерах, клетка-хозяин способна экспрессировать и секретировать Адаптер. В некоторых примерах, клетка-хозяин способна экспрессировать CAR. В некоторых примерах, клетка-хозяин способна экспрессировать и экспонировать CAR на своей поверхности. «Экспрессия» включает транскрипцию и/или трансляцию.

[00145] Используемые в настоящем документе термины «фармацевтически приемлемый» или «физиологически переносимый» и их грамматические варианты, относящиеся к композициям, носителям, разбавителям и реагентам, используются взаимозаменяемо и означают, что материалы можно вводить человеку без возникновения терапевтически недопустимых нежелательных физиологических эффектов, таких как тошнота, головокружение, расстройство желудка и другие терапевтически недопустимые нежелательные физиологические эффекты, известные в данной области техники.

[00146] «Парентеральное» введение иммуногенной композиции включает, *например,* подкожную (п/к), внутривенную (в/в), внутримышечную (в/м) или интрастернальную инъекцию или методы инфузии.

[00147] Термин «стимулировать» или «стимуляция» относится к первичному ответу, вызванному связыванием стимулирующей молекулы с ее родственным лигандом, тем самым опосредуя событие трансдукции сигнала, такое как, но не ограничиваясь ими, трансдукция сигнала через соответствующий рецептор, *например*, Т или NK рецептор.

[00148] «Модулировать» или «модуляция» означает корректировку или регулирование амплитуды, частоты, степени или активности. В другом родственном аспекте, такая модуляция может быть модулирована положительно (*например,* увеличение частоты, степени или активности) или модулирована отрицательно (*например,* уменьшение

частоты, степени или активности). В некоторых вариантах осуществления, модуляция в положительном или отрицательном направлении относится к функции клетки, ткани или органа до введения терапевтического агента. В дополнительных вариантах осуществления, модуляция в положительном или отрицательном направлении относится к нормальной, здоровой клетке, ткани или органу.

[00149] «Эффективное количество» клетки CAR, Адаптера и/или композиции клетка CAR/Адаптер, предложенное в настоящем документе, представляет собой количество, достаточное для достижения конкретно заявленной цели, например, для того, чтобы вызвать наблюдаемое изменение уровня одной или нескольких биологических активностей, связанных с мишенью, с которой связывается клетка CAR и/или Адаптер. В некоторых вариантах осуществления, изменение повышает уровень таргетной активности. В других вариантах осуществления, изменение снижает уровень таргетной активности. «Эффективное количество» может быть определено эмпирически и обычным способом в соответствии с заявленной целью. Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству клетки CAR и/или Адаптера или другого терапевтического агента, эффективного для «лечения» (*например,* уменьшения симптомов) заболевания или нарушения у субъекта (млекопитающего). «Профилактически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого профилактического результата.

[00150] «Пациент», «субъект», «животное» и «млекопитающее» используются взаимозаменяемо и относятся к млекопитающим, таким как пациенты-люди и приматы, отличные от человека, а также к экспериментальным животным, таким как кролики, крысы, мыши и другие животные. Животные включают всех позвоночных, *например,* млекопитающих и не млекопитающих, таких как куры, амфибии и рептилии. Используемый в настоящем документе термин «млекопитающее» относится к любому члену класса Mammalia, включая, но не ограничиваясь ими, человека и приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе и другие виды человекообразных обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, овцы, свиньи, козы и лошади; домашних млекопитающих, таких как собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как мыши, крысы и морские свинки, и других представителей класса млекопитающих, известных в данной области техники. В конкретном варианте осуществления, пациентом является человек. Этот термин не обозначает конкретный возраст или пол. Таким образом, в объем этого термина включены взрослые и новорожденные субъекты, а также эмбрионы и плоды мужского или женского пола.

[00151] Используемые в настоящем документе термины «лечить», «лечение» и «лечение» относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам, целью которых является профилактика или замедление (уменьшение или задержка) симптомов, осложнений или биохимических признаков заболевания, состояния или нарушения, облегчение симптомов или остановка или ингибирование дальнейшего развития заболевания, состояния или нарушения. Лечение может быть

профилактическим (для профилактики или задержки начала заболевания или профилактики проявления его клинических или субклинических симптомов) или терапевтическим подавлением или облегчением симптомов после проявления заболевания, состояния или нарушения, таргетируемого патологического состояния, профилактикой патологического состояния, осуществлением или получением положительных результатов или снижением вероятности развития у индивидуума этого состояния, даже если лечение в конечном итоге окажется безуспешным. К нуждающимся в лечении относятся те, кто уже страдает заболеванием, а также те, кто склонен к заболеванию, или те, у кого заболевание необходимо предотвратить. Лечение может проводиться с использованием клетки CAR, Адаптера и/или композиции клетка CAR/Адаптер, отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления, термины «лечить», «лечение» и «лечение» используются в настоящем документе для обозначения терапевтического лечения и профилактических или превентивных мер, где целью является профилактика или замедление (уменьшение или задержка) симптомов. осложнений или биохимических признаков пролиферативного нарушения, или улучшение одного или нескольких симптомов (предпочтительно, одного или нескольких различимых симптомов) пролиферативного нарушения. В конкретных вариантах осуществления, термины «лечить», «лечение» и «лечение» относятся к облегчению по меньшей мере одного измеримого физического параметра пролиферативного нарушения, такого как рост опухоли, не обязательно различимого пациентом. В других вариантах осуществления, термины «лечить», «лечение» и «лечение» относятся к ингибированию прогрессирования пролиферативного нарушения, либо физически, *например*, путем стабилизации различимого симптома, либо физиологически, *например,* путем стабилизации физического параметра, или обоих. В других вариантах осуществления, термины «лечить», «лечение» и «лечение» относятся к уменьшению или стабилизации размера опухоли, пролиферации или выживаемости опухолевых клеток или количеству раковых клеток.

[00152] «Рак», «опухоль» или «злокачественное новообразование» используются как синонимы и относятся к любому из ряда заболеваний, которые характеризуются неконтролируемой, аномальной пролиферацией клеток, способностью пораженных клеток распространяться локально или через кровоток и лимфатическую систему в другие части тела (метастазировать), а также любым из ряда характерных структурных и/или молекулярных признаков. Используемый в настоящем документе термин «опухоль» относится к росту и пролиферации всех неопластических клеток, как злокачественных, так и доброкачественных, а также ко всем предраковым и раковым клеткам и тканям. Под «раковой опухолью» или «злокачественной клеткой» понимают клетку, имеющую специфические структурные свойства, лишенную дифференциации и способную к инвазии и метастазированию. Раки, которые можно лечить с использованием клетки CAR, Адаптера и/или композиции клетка CAR/Адаптер, предложенных в настоящем документе, включают, но не ограничены ими, рак молочной железы, легких, головного мозга, шейки матки, кожи, костей, печени, поджелудочной железы, прямой и ободочной кишки, почек, головы и шеи,

яичников, гемобластоз (*например,* лейкоз), и рак предстательной железы и лимфому. Другие типы рака и опухолей, которые можно лечить с использованием клетки CAR, Адаптера и/или композиции клетка CAR/Адаптер, описаны в настоящем документе или иным образом известны в данной области техники. Под ссылкой на раки, опухоли или опухолевые клетки определенного «типа» понимаются раки, опухоли или опухолевые клетки, характеризующиеся конкретным заболеванием. Например, в некоторых вариантах осуществления, первый и второй рак одного и того же типа представляют собой смешанноклеточную лимфому Ходжкина и богатую лимфоцитами лимфому Ходжкина. В других вариантах осуществления, первый и второй рак одного и того же типа представляют собой острый лимфобластный лейкоз (ALL) В-клеток-предшественников и ALL зрелых В-клеток. Примеры первого и второго рака разного типа включают, например, лимфому Ходжкина и ALL.

[00153] Термин «опухолевый антиген» относится к антигену, который является общим для конкретного гиперпролиферативного нарушения, такого как рак. Термины «опухолевый антиген» или «раковый антиген» используются в настоящем документе взаимозаменяемо. В некоторых аспектах, антигены являются производными из раков, включая, но не ограничиваясь ими, первичную или метастатическую меланому, тимому, лимфому, саркому, рак легких (*например,* NSCLC или SCLC), рак печени, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, лейкозы, множественную миелому, глиобластому, нейробластому, рак матки, рак шейки матки, рак почки, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак почки, мезотелиому и аденокарциномы, такие как рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки и другие виды рака, известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой острый В-клеточный лимфоидный лейкоз («BALL»), острый Т-клеточный лимфоидный лейкоз («TALL»), острый лимфоидный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML); один или несколько хронических лейкозов, включая, но не ограничиваясь ими, хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL); дополнительные гемобластозы или гематологические состояния, включая, но не ограничиваясь ими, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, бластное плазмоцитоидное новообразование дендритных клеток, лимфому Беркитта, диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную или крупноклеточную фолликулярную лимфому, злокачественные лимфопролиферативные состояния, MALT лимфому, мантийноклеточную лимфому, лимфому клеток маргинальной зоны, множественную миелому, миелодисплазию и миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому, плазмобластную лимфому, плазмоцитоидное новообразование дендритных клеток, макроглобулинемию Вальденстрема.

[00154] Опухолевые и раковые антигены могут быть далее определены как «опухолеспецифические антигены (TSA)», «ракоспецифичные антигены (CSA)», «опухолеассоциированные антигены (TAA)» или «ракоассоциированные антигены (CAA)».

TSA представляет собой антиген, который уникален для опухолевых клеток и не встречается в других клетках организма. TAA представляет собой антиген, который обнаруживается как на опухолевых, так и на некоторых нормальных клетках. TAA может экспрессироваться на нормальных клетках в условиях, которые не могут вызвать состояние иммунологической толерантности к антигену. Экспрессия TAA на опухоли может происходить в условиях, которые позволяют иммунной системе отвечать на антиген. TAA могут экспрессироваться на нормальных клетках во время развития плода, когда иммунная система незрелая и неспособна отвечать, или могут обычно присутствовать на чрезвычайно низких уровнях в нормальных клетках, но экспрессироваться на гораздо более высоких уровнях в опухолевых клетках. Из-за динамической природы опухолей, в некоторых случаях, опухолевые клетки могут экспрессировать уникальные антигены на определенных стадиях, и в других также экспрессировать антигены, которые также экспрессируются на не опухолевых клетках. Таким образом, включение определенного маркера, такого как TAA, не исключает того, что его можно считать TSA. В некоторых вариантах осуществления, TAA и/или TSA, который содержит антигенную детерминанту, специфически связывающуюся с клеткой CAR, Адаптером и/или композицией клетка CAR/Адаптер, предложенной в настоящем документе, выбран из: BCMA, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33/lL3Ra, CD70, CD123, CD171 (L1-CAM), CS1, EGFRvIII, GD2, $Lewis^Y$, ROR 1, мезотелина, IL13Ra2, cMet, PSMA, фолатного рецептора альфа (FR-альфа), CEA, ErbB2 (HER-2/neu); EGFR (HER), PSCA, PSA, MUC1, MUC16, CD44v6, CD44v6/7, CD44v7/8, CD55, IL11Ra, EphA2, EGP40, TAG72, CAIX, HMW-MAA (CSPG4), MAGEA4, NKG2D лигандов, бета-HCG, Гликолипида F77, HLA-A2 (NY-ESO- 1), HMW-MAA, GD3, TCR, MAGE A3, MARTI, WT1, тироглобулина, gp100 (Pmel 17), тирозиназы, TRP1, TRP2, HLA-A1, MAGE1, MAGE3, BAGE, GAGE1, GAGE2, pi5, p53, Ras, BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR; VEGFR2, FAP, FAR, EBVA, HPV антигена E6, HPV антигена E7, TSP-180, MAGE4, MAGE5, MAGE6, RAGE, pl85erbB2, pl80erbB3, nm-23Hl, CA 19-9, CA72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, бета-Катенина, CDK4, Mum-1, p15, p16, 43-9F, альфа-фетопротеина, BCA225, BTAA, CA125, CA 15-3, CA 27.29(BCAA), CA195, CA242, CA50, CAM43, CD68, CO-029, FGF5, G250, HTgp-175, M344, MA50, MG7-Ag, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, M2BP, TAAL6, TLP и TPS.

[00155] Используемый в настоящем документе термин «CS1» относится к рецептору NK-клеток, регулирующему иммунные функции, который также экспрессируется на B-клетках, T-клетках, дендритных клетках, NK-T-клетках и моноцитах. CS1 сверхэкспрессируется при множественной миеломе и успешно таргетирован для иммунотерапии множественной миеломы. Malaer & Mathew, Am J Cancer Res. 7(8): 1637-1641 (2017). CS1 также известен как SLAM7, белок 19A, CRACC и CD319. Термин «CS1» включает варианты, изоформы, гомологи, ортологи и паралоги. CS1 представляет собой трансмембранный белок с различными дифференциально сплайсированными изоформами. В некоторых вариантах осуществления, аминокислотная последовательность CS1 человека, содержащая N-концевую сигнальную последовательность из 22 аминокислотных остатков

(MAGSPTCLTLIYILWQLTGSAA, SEQ ID NO: 1119) и внеклеточный домен, содержащий 226 N-концевых остатков (SEQ ID NO: 1120) имеет номер доступа Genbank NP_067004 (SEQ ID NO: 1121). В некоторых вариантах осуществления, аминокислотная последовательность CS1 человека имеет номер доступа Genbank NP_001269517, NP_001269518, NP_001269519, NP_001269520, NP_001269521, NP_001269522, NP_001269523, NP_001269524 или NP_001269525.

[00156] Термин «аутоиммунное заболевание», используемый в настоящем документе, определяется как нарушение, возникающее в результате аутоиммунного ответа. Аутоиммунное заболевание является результатом неадекватного и чрезмерного ответа на аутоантиген. Примеры аутоиммунных заболеваний включают, но не ограничены ими, болезнь Аддисона, очаговую алопецию, анкилозирующий спондилит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный паротит, болезнь Крона, диабет (I типа), дистрофический буллезный эпидермолиз, эпидидимит, гломерулонефрит, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барра, болезнь Хашимото, гемолитическую анемию, системную красную волчанку, рассеянный склероз, миастению гравис, обыкновенную пузырчатку, псориаз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, склеродермию, синдром Шегрена, спондилоартропатии, тиреоидит, васкулит, витилиго, микседему, пернициозную анемию, язвенный колит, среди прочих.

[00157] Используемый в настоящем документе термин «трансдукция» относится к введению чужеродной нуклеиновой кислоты в клетку с использованием вирусного вектора. Используемый в настоящем документе термин «трансфекция» относится к введению чужеродной нуклеиновой кислоты в клетку с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Термин «трансформация» означает введение «чужой» (*например,* внешней, внеклеточной или иным образом не эндогенной) последовательности нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК) в клетку-хозяина так, что клетка-хозяин будет экспрессировать введенную нуклеиновую кислоту для продуцирования желаемого вещества, такого как белок или фермент, кодируемый введенной кодирующей последовательностью. Введенную последовательность нуклеиновой кислоты также можно назвать «клонированным» или «чужеродным» геном или последовательностью, она может включать регуляторные или контрольные последовательности, такие как стартовая, стоповая, промоторная, сигнальная, секреционная или другие последовательности, используемые генетическим механизмом клетки. Последовательность нуклеиновой кислоты может включать нефункциональные последовательности или последовательности с неизвестной функцией. Клетка-хозяин, которая получает и экспрессирует введенную нуклеиновую кислоту (*например,* ДНК или РНК), была «трансформирована» и является «трансформантом» или «клоном». ДНК или РНК, введенные в клетку-хозяина, могут происходить из любого источника, включая клетки того же рода или вида, что и клетка-хозяин, или клетки другого рода или вида, или могут быть не существующими в природе.

[00158] Термин «домен D» относится к связывающемуся полипептиду-мишени, имеющему определенную последовательность и определенные структурные признаки

эталонной каркасной последовательности: MGSWAEFKQRLAAIKTRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO: 1) (*см.* WO 2016/164305 и WO 2016/164308, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки). Эталонный каркас представляет собой вариант не встречающегося в природе и не имеющего мишени антипараллельного трехспирального эталонного полипептида, первоначально сконструированного для тренировки сворачивания белка (*см.*, Walsh *et al.*, PNAS 96: 5486-5491 (1999), полностью включенную в настоящий документ посредством ссылки). Было обнаружено, что полипептиды, содержащие модификации не имеющего мишени эталонного каркаса, имеющие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, способны специфически связывать представляющие интерес мишени. Таким образом, домен D или молекула, содержащая домен D, может специфически (не случайно) связываться с молекулой-мишенью. Не желая быть связанными теорией, полагают, что при конструировании домена D, структурные ограничения экспонируемых на поверхности остатков (которые могут быть модифицированы) придают экспонируемым на поверхности остаткам способность специфически связывать представляющую интерес мишень.

[00159] Используемый в настоящем документе термин «коэкспрессировать» относится к экспрессии двух или более последовательностей, кодирующих белок, одной и той же клеткой или популяцией клеток. Кодирующими последовательностями могут быть, например, нуклеиновые кислоты, каждая из которых кодирует один белок или химерный белок в виде одной полипептидной цепи.

[00160] «Ускользающее варианты потери антигена» в настоящем документе относятся к клеткам, которые демонстрируют сниженную или потерю экспрессии антигена-мишени, антигенные детерминанты которых таргетируются Адаптером или CAR, предложенными в настоящем документе.

II. Антигенные детерминанты (AD)

[00161] Антигенные детерминанты (AD) представляют собой эпитопы, которые способны распознаваться и специфически связываться областями связывания антигенной детерминанты (ADBD) (*например,* антигенсвязывающими фрагментами антитела или альтернативными доменами, связывающими каркас (ASBD) (*например,* доменами D)). AD в Адаптерах и на клетках-мишенях, предложенных в настоящем документе, могут быть связаны CAR, обсуждаемыми ниже.

[00162] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой AD, которая присутствует во встречающемся в природе белке или другой молекуле. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой AD, эндогенную для человека.

[00163] В некоторых вариантах осуществления, AD в Адаптере представляет собой AD, которая присутствует на клетке-мишени.

[00164] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на

клетке-мишени) представляет собой AD, которая присутствует в трансмембранном белке, *например,* AD, которая присутствует во внеклеточной части трансмембранного белка. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой опухолевый антиген. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой опухолеассоциированный антиген. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой опухолеспецифический антиген.

[00165] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой раковый антиген. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой ракоассоциированный антиген. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой ракоспецифический антиген.

[00166] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп BCMA. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 5.

[00167] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп CD19. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 3.

[00168] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп CD20. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 6-9 или 10.

[00169] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп CD22. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ. ID №: 41.

[00170] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп CD123. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 11.

[00171] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп CD37. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 12 или 13.

[00172] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп CS1. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ. ID NO: 1139. В дополнительных вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп CS1, который связывается элотузумабом.

[00173] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп HER2. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 42.

[00174] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп AFP. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 15.

[00175] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп AFP p26. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 16. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1117. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит аминокислотные остатки SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123.

[00176] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) экспрессируется на поверхности иммунной эффекторной клетки.

[00177] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп внеклеточного домена (ECD) CD45 человека. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки остатков 29-766 SEQ ID NO: 1106.

[00178] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп CD45 человека, который связывается антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп CD45 человека, который связывается антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[00179] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп CD26. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки остатков 29-766 SEQ ID NO: 1113.

[00180] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп CD30. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки остатков 19-379 SEQ ID NO: 1114.

[00181] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп CD33. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки остатков 18-259 SEQ ID NO: 1115.

[00182] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп

CD38. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки остатков 43-300 SEQ ID NO: 1116.

[00183] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп внутриклеточного белка человека. В дополнительных вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп внутриклеточной части мембраносвязанного рецепторного белка, выбранного из группы: цитокиновый рецептор, хемокиновый рецептор, Т-клеточный рецептор, В-клеточный рецептор, NK-клеточный рецептор, рецептор миелоидных клеток, рецептор эндотелиальных клеток, и рецептор эпителиальных клеток. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп внутриклеточной части CD3, CD137, CD279, CD223, CD152, CD28 и VEGFR-2. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп ядерного белка человека.

[00184] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп опухолевого антигена, связанного со злокачественной опухолью. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп тканеспецифического антигена меланомы. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп тканеспецифического антигена меланомы, выбранного из: MART-1, тирозиназы и GP 100. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп тканеспецифического антигена рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления, тканеспецифический антиген рака предстательной железы выбран из: кислой фосфатазы предстательной железы (PAP) и простат-специфического антигена (PSA). В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп молекулы, связанной с трансформацией. В дополнительных вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп ErbB2 (HER2). В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп онкофетального антигена. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп карциноэмбрионального антигена (CEA). В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп идиотипического иммуноглобулина, специфического для В-клеточной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп антигена дифференциации В-клеток. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп антигена дифференциации В-клеток, выбранного из: CD19, CD20 и CD37. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп антигена на миелоидных клетках. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп антигена миелоидных клеток, выбранного из: TSLPR и IL-7R. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп антигена рака яичка (CT). В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп рака яичка (CT), выбранный из: NY-ESO-1 и LAGE-1a. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп антигена, выбранного из: CS1, CD38, CD138, MUC1, HM1.24, CYP1B1, SP17, PRAME, опухоли Вильмса 1 (WT1) и белка теплового шока gp96 на клетках множественной миеломы.

[00185] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой эпитоп TSA или TAA. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп антигена дифференциации опухоли. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп антигена дифференциации опухоли, выбранного из: MART1/MelanA, gp100 (Pmel 17), тирозиназы, TRP1 и TRP2. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп опухолеспецифического мультилинейного антигена. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп опухолеспецифического мультилинейного антигена, выбранного из: MAGE1, MAGE3, BAGE, GAGE1, GAGE2 и p15. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп сверхэкспрессируемого эмбрионального антигена. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп CEA. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп сверхэкспрессируемого онкогена или мутированного продукта гена-супрессора опухоли. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп сверхэкспрессируемого онкогена или продукта мутированного гена-супрессора опухоли, выбранного из: p53, Ras и HER2/neu. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп уникального опухолевого антигена, возникающего в результате хромосомных транслокаций. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп уникального опухолевого антигена, возникающего в результате хромосомной транслокации, выбранного из: BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK и MYL-RAR. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп вирусного антигена. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп антигена EBVA вируса Эпштейн-Барр. В других вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп антигена E6 или E7 вируса папилломы человека (HPV). В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп большого белкового антигена.

[00186] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп гематологического опухолевого антигена. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп антигена, выбранного из: BCMA, CD19, CD20, CD22, CD30, CD138, CD33, CD38, CD123, CS1, ROR1, $Lewis^Y$, легкой цепи Ig каппа, TCR, BCMA, TACI, BAFFR (CD268) и лиганда NKG2DL.

[00187] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп антигена солидной опухоли. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп антигена, выбранного из: дисиалоганглиозида (GD2), о-ацетила GD2, EGFRvIII, HER2 (ErbB2), VEGFR2, FAP, мезотелина, IL13Ra2 (глиома), cMET, PSMA, фолатного рецептора альфа, L1CAM, карциноэмбрионального антигена (CEA) и EGFR.

[00188] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп антигена, выбранного из группы: CD137, PDL1, CTLA4, CD47, KIR, TNFRSF10B (DR5), TIM3, PD1, cMet, Гликолипид F77, EGFRvIII, HLAA2 (NY-ESO-1), LAG3, CD134 (OX40), HVEM, BTLA, TNFRSF25 (DR3), CD133,

MAGE A3, PSCA, MUC1, CD44v6, CD44v6/7, CD44v7/8, IL11Ra, ephA2, CAIX, MNCAIX, CSPG4, MUC16, EPCAM (EGP2), TAG72, EGP40, семейство рецепторов ErbB, ErbB2 (HER2), ErbB3/4, RAGE1, GD3, FAR, Lewis^Y, NCAM, HLAA1/MAGE1, MAGEA1, MAGEA3, MAGE-A4, B7H3, WT1, MelanA (MART1), HPV E6, HPV E7, тироглобулин, тирозиназа, PSA, CLL1GD3, Tn Ag, FLT3, KIT, PRSS21, CD24, PDGFR-бета, SSEA4, простаза, PAP, ELF2M, ephB2, IGF1, IGFII, рецептор IGFI, LMP2, gp100, bcr-ab1, Фукозил GM1, sLe, GM3, TGS5, фолатный рецептор бета, TEM1 (CD248), TEM7R, CLDN6, TSHR, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD7a, HLE, CD179a, ALK, Плайсиаловая кислота, PLAC1, GloboH, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, LAGE1a, легумаин, E7, ETV6-AML, белок спермотазоидов 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT1, MAD-CT2, Fos-родственный антиген 1, p53, мутант p53, простеин, сурвивин, теломераза, PCTA1 (Галектин 8), мутант Ras, hTERT, точечные разрывы транслокации саркомы, ML-IAP, ERG (ген слияния TMPRSS2 ETS), NA17, PAX3, Андрогеновый рецептор, Циклин B1, MYCN, RhoC, TRP2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP4, SSX2, обратная транскриптаза, RU1, RU2, кишечная карбоксилэстраза, эластаза нейтрофила, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRLS, IGLL1, TSP-180, MAGE4, MAGE5, MAGE6, VEGFR1, IGF1R, рецептор фактора роста гепатоцитов, p185ErbB2, p180ErbB-3, nm-23H1, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, бета-Катенин, CDK4, Mum1, p15, p16, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, β-хорионический гонадотропин человека, BCA225, BTAA, CA125, CA15-3, CA 27.29 (BCAA), CA195, CA242, CA-50, CAM43, CD68, CO-029, FGF5, G250, HTgp-175, M344, MA50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO1, RCAS1, SDCCAG16, M2BP, TAAL6, TLP и TPS, глиома-ассоциированный антиген, альфа-фетопротеин (AFP), фрагмент p26 AFP или его варианты, лектин-реактивный AFP и TLR4.

[00189] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп TSA или TAA. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп антигена, выбранного из: PTGER4, ITGA4, CD37, CD52, CD62L (L-селектина), CXCR4, CD69, EVI2B (CD361), SLC39A8, MICB, LRRC70, CLELC2B, HMHA1, LST1 и CMTM6 (CKLFSF6). В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп BCMA. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп CS1.

[00190] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп антигена, выбранного из: PDGFRA, VEGFR1, VEGFR3, нейропилина 1 (NRP1), нейропилина 2 (NRP2), бетацеллюлина, PLGF, RET (перегруппируется во время трансфекции), TIE1, TIE2 (TEK), CA125, CD3, CD4, CD7, CD10, CD13, CD25, CD32, CD32b, CD44 (*например*, CD44v6), CD47, CD49e (интегрин альфа 5), CD54 (ICAM), CD55, CD64, CD74, CD80, CD90, CD200, CD147, CD166, CD200, ESA, SHH, DHH, IHH, patched 1 (PTCH1), smoothened (SMO), WNT1, WNT2B, WNT3A, WNT4, WNT4A, WNT5A, WNT5B, WNT7B, WNT8A, WNT10A, WNT10B, WNT16B, LKP5, LRP5, LRP6, FZD1, FZD2, FZD4, FZD5, FZD6, FZD7, FZD8, Notch, Notch1, Notch3, Notch4,

DLL4, Jagged, Jagged1, Jagged2, Jagged3, TNFRSF1A (TNFR1, p55, p60), TNFRSF1B (TNFR2), TNFRSF6 (Fas, CD95), TNFRSF6B (DcR3), TNFRSF7 (CD27), TNFSF9 (лиганд 41BB), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF10A (TRAILR1, DR4), TNFRSF11A (RANK), TNFRSF12 (TWEAKR), TNFRSF19L (KELT), TNFRSF19 (TROY), TNFRSF21 (DR6), ILIRI, 1L1R2, IL2R, IL5R, IL6R, 1L8R, IL10R, IL12R, IL13R, IL15R, IL18R, IL19P, IL21R, IL23R, XAG1, XAG3, REGIV, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ALK, ALK1, ALK7, ALCAM, Axl, TGFb, TGFb2, TGFb3, TGFBR1, IGFIIR, BMPRI, N-кадгерина, E-кадгерина, VE-кадгерина, ганглиозида GM2, ганглиозида GD3, PSGR, DCC, CDCP1, CXCR2, CXCR7, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR10, Claudin1, Claudin2, Claudin3, Claudin4, TMEFF2, нейрегулина, MCSF, CSF, CSFR (fms), GCSF, GCSFR, BCAM, BRCA1, BRCA2, HLA-DR, ABCC3, ABCB5, HM 1.24, LFA1, LYNX, S100A8, S100A9, SCF, фактора фон Виллебранда, рецептора Льюиса Y6, CA G250 (CA9), CRYPTO, VLA5, HLADR, MUCl8, муцина CanAg, EGFL7, интегрина avb3, интегрина α5β, активина Bl альфа, рецептора лейкотриена B4 (LTB4R), рецептора нейротензина NT (NTR), онкофетального антигена 5T4, Тенасцина C, MMP, MMP2, MMP7, MMP9, MMP12, MMP14, MMP26, катепсина G, SULF1, SULF2, MET, CA9, TM4SF1, синдекана (SDCl), Эфрина B4, TEM1, TGFбета 1 и TGFBRII.

[00191] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп антигена, связанного с аутоиммунным заболеванием, связанным с воспалительным или другим нарушением иммунной системы, или связанного с регуляцией иммунного ответа.

[00192] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп иммуноингибирующей мишени. В другом варианте осуществления, AD представляет собой эпитоп иммуноингибирующей мишени, выбранной из: IL1Ra, IL6R, CD26L, CD28, CD80, FcGamma RIIB. В другом варианте осуществления, AD в Адаптере представляет собой эпитоп иммуностимулирующей мишени, выбранной из: CD25, CD28, CTLA4, PD1, B7H1 (PDL1), B7H4 TGFbeta, TNFRSF4 (OX40), TNFRSF5 (CD40), TNFRSF9 (41BB, CD137), TNFRSF14 (HVEM), TNFRSF25 (DR3) и TNFRSF18 (GITR).

[00193] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп мишени, выбранный из: IL1Rb, C3AR, C5AR, CXCR1, CXCR2, CCR1, CCR3, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, ChemR23, MPL, GP130, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7, TLR8, TLR9, TREM1, TREM2, CD49a (интегрина альфа 1), интегрина a5b3, субъединицы интегрина альфа4, интегрина A4B7, катепсина G, TNFRSF3 (LTBR), TNFRSF6 (Fas, CD95), TNFRSF6B (DcR3), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF11A (RANK), TNFRSF16 (NGFR), TNFRSF19L (RELT), TNFRSF19 (TROY), TNFRSF21 (DR6), CD14, CD23, CD36, CD36L, CD39, CD91, CD153, CD164, CD200, CD200R, B71 (CD80), B72 (CD86), B7h, B7DC (PDL2), ICOS, ICOSL, MHC, CD, B7H2, B7H3, B7x, SLAM, KIM1, SLAMF2, SLAMF3, SLAMF4, SLAMF5, SLAMF6, SLAMF7, TNFRSF1A (TNFR1, p55, p60), TNFRSF1B (TNFR2), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF12 (TWEAKR), TNFRSF5 (CD40), IL1R, IL2R, IL4Ra, IL5R, IL6RIL15R, IL17R, IL17Rb, IL17RC, IL22RA, IL23R, TSLPR, B7RP1,

cKit, GMCSF, GMCSFR, CD2, CD4, CD11a, CD18, CD30, CD40, CD86, CXCR3, CCR2, CCR4, CCR5, CCR8, RhD, IgE и Rh

[00194] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп антигена, связанного с неврологическим нарушением.

[00195] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп мишени, выбранный из: бета-амилоида (Абета), бета-амилоида, PLP, ROBO4, ROBO, LINGO, gpIIB, gpIIIa, интегрина a2bB3, AOC3, TNFRSF19L (RELT), TNFRSF19 (TROY) и склеростина.

[00196] Вышеупомянутые мишени и мишени, описанные в настоящем документе, предназначены для иллюстрации, а не для ограничения.

[00197] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени) связывается химерным антигенным рецептором (CAR). В некоторых вариантах осуществления, AD связывается клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор. В некоторых вариантах осуществления, AD связывается scFv. В некоторых вариантах осуществления, AD связывается альтернативным доменом, связывающим каркас (ASBD). В некоторых вариантах осуществления, AD связывается доменом D. В некоторых вариантах осуществления, AD связывается антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

III. Домены, связывающие антигенную детерминанту (ADBD)

[00198] Белковый домен, который связывается с антигенной детерминантой (AD) (*например,* как описано в разделе II), упоминается в настоящем документе как «домен, связывающий антигенную детерминанту» или «ADBD». В некоторых вариантах осуществления, ADBD является достаточным для обеспечения распознавания и специфического связывания с представляющей интерес мишенью. Описанный в настоящем документе ADBD может присутствовать в Адаптере (*например,* как описано в разделе V) и/или в химерном антигенном рецепторе (CAR) (*например,* как описано в разделе VI).

[00199] Представляющей интерес мишенью, специфически связанной ADBD (*например,* Адаптером и/или CAR), может быть любая молекула, для которой желательно связываться с Адаптером и/или CAR, *например,* с любой из AD, описанных в настоящем документе (*например,* как описано в разделе II). В некоторых вариантах осуществления, мишень(и), специфически связывающаяся(иеся) с ADBD, может(гут) представлять собой любую мишень очистки, производства, составления, терапевтической, диагностической или прогностической значимости или ценности. В некоторых вариантах осуществления, мишень ADBD может быть существующей в природе или синтетической. В некоторых вариантах осуществления, мишенью ADBD может быть внеклеточный компонент, внутриклеточный компонент, растворимый фактор (*например,* фермент, гормон, цитокин, фактор роста, токсин, яд, загрязнитель и т.д.) или трансмембранный белок (*например,* рецептор клеточной поверхности).

[00200] В некоторых вариантах осуществления, ADBD (*например,* Адаптера и/или

CAR) специфически связывает представляющую интерес мишень на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления, ADBD специфически связывает рецептор клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления, ADBD специфически связывает представляющую интерес мишень, которая является членом семейства, выбранного из: рецептора фосфатазы, рецептора фактора роста, рецептора тирозинкиназы, рецептора семейства TNF, рецептора, сопряженного с G-белком, и хемокинового рецептора. В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывает нескольких членов одного и того же семейства (*например,* рецепторы TNF TRAILR1 и TRAILR2). В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывает представителей разных семейств. Таким образом, например, в некоторых вариантах осуществления, ADBD может связывать рецептор фактора роста и рецептор TNF или рецептор, сопряженный с G-белком, и хемокиновый рецептор.

[00201] В некоторых вариантах осуществления, ADBD (*например,* Адаптера и/или CAR) связывается с опухолевым антигеном. В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с опухолеассоциированным антигеном. В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с опухолеспецифическим антигеном.

[00202] В некоторых вариантах осуществления, ADBD (*например,* Адаптера и/или CAR) связывает раковый антиген. В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с ракоассоциированным антигеном. В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с ракоспецифическим антигеном.

[00203] В некоторых вариантах осуществления, ADBD (*например,* Адаптера и/или CAR) связывает антиген, экспрессируемый на поверхности иммунной эффекторной клетки.

[00204] В некоторых вариантах осуществления, представляющей интерес мишенью, связанной с ADBD (*например,* Адаптера и/или CAR), является белок человека. В одном варианте осуществления, ADBD связывается с представляющим интерес белком-мишенью человека и его ортологом обезьяны (*например,* яванского макака), мыши, кролика, хомяка и/или кролика.

[00205] В другом варианте осуществления, ADBD (*например,* Адаптера и/или CAR) связывает пептидную метку, присутствующую на представляющей интерес мишени. Такие пептидные метки обеспечивают полезные средства для обнаружения, мониторинга и/или присоединения одного или нескольких дополнительных фрагментов к Адаптеру. В одном варианте осуществления, ADBD специфически связывает пептидную метку, выбранную из: гексагистидиловой (His6) метки, myc метки и FLAG метки. Другие пептидные метки описаны в настоящем документе или известны в данной области техники.

[00206] Требования к аффинности для данного события связывания ADBD зависят от множества факторов, включая, но не ограничиваясь ими: состав и сложность матрицы связывания, валентность и плотность как ADBD, так и молекул-мишеней, и функциональное применение ADBD. В одном варианте осуществления, ADBD связывает представляющую интерес мишень с константой диссоциации (KD) меньше или равной 5×10^{-3} M, 10^{-3} M, 5×10^{-4} M, 10^{-4} M, 5×10^{-5} M или 10^{-5} M. В дополнительном варианте

осуществления, ADBD связывает представляющую интерес мишень с KD меньше или равной 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M или 10^{-8} M. В дополнительных вариантах осуществления, ADBD связывает представляющую интерес мишень с KD, меньше или равной 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 10^{-13} M, 5×10^{-14} M, 10^{-14} M, 5×10^{-15} M или 10^{-15} M. В некоторых вариантах осуществления, ADBD, полученный способами, описанными в настоящем документе, имеет константу диссоциации, выбранную из группы: от 10^{-4} M до 10^{-5} M, от 10^{-5} M до 10^{-6} M, от 10^{-6} M до 10^{-7} M, от 10^{-7} M до 10^{-8} M, от 10^{-8} M до 10^{-9} M, от 10^{-9} M до 10^{-10} M, от 10^{-10} M до 10^{-11} M и от 10^{-11} M до 10^{-12} M.

[00207] В одном варианте осуществления, ADBD связывает представляющую интерес мишень в активной форме. В одном варианте осуществления, ADBD обратимо связывает представляющую интерес мишень в активной форме, а также высвобождает связанную мишень в активной форме. В одном варианте осуществления, ADBD связывает представляющую интерес мишень в нативной форме. В конкретных вариантах осуществления, ADBD связывает представляющую интерес мишень со скоростями диссоциации или Koff больше или равными 10^{-10} сек$^{-1}$, 5×10^{-9} сек$^{-1}$, 10^{-9} сек$^{-1}$, 5×10^{-8} сек$^{-1}$, 10^{-8} сек $^{-1}$, 5×10^{-7} сек $^{-1}$, 10^{-7} сек $^{-1}$, 5×10^{-6} сек $^{-1}$, 10^{-6} сек $^{-1}$, 5×10^{-5} сек $^{-1}$, 10^{-5} сек $^{-1}$, 5×10^{-4} сек$^{-1}$, 10^{-4} сек$^{-1}$, 5×10^{-3} сек$^{-1}$, 10^{-3} сек$^{-1}$, 5×10^{-2} сек$^{-1}$, 10^{-2} сек$^{-1}$, 5×10^{-1} сек$^{-1}$ или 10^{-1} сек$^{-1}$.

[00208] Эксперименты по связыванию для определения KD и скоростей диссоциации можно проводить в ряде условий, включая, но не ограничиваясь ими, [pH 6,0, 0,01% Tween 20], [pH 6,0, 0,1% желатина], [pH5,0, 0,01% Tween 20], [pH9,0, 0,1% Tween 20], [pH6,0, 15% этиленгликоля, 0,01% Tween 20], [pH5,0, 15% этиленгликоля, 0,01% Tween 20] и [pH9.0, 15% этиленгликоля, 0,01% Tween 20]. Буферы для приготовления этих растворов могут быть легко определены специалистом в данной области техники и в значительной степени зависят от желаемого pH конечного раствора. Растворы с низким pH (<pH 5,5) можно приготовить, например, в цитратном буфере, глицин-HCl буфере или в буфере на основе янтарной кислоты. Растворы с высоким pH можно приготовить, например, в Tris-HCl, фосфатных буферах или буферах на основе бикарбоната натрия. Ряд условий может быть использован для определения KD и скоростей диссоциации с целью определения, например, оптимального pH и/или концентрации соли.

[00209] В одном варианте осуществления, ADBD специфически связывает представляющую интерес мишень с KOff в диапазоне от 0,1 до 10^{-7} сек$^{-1}$, от 10^{-2} до 10^{-7} сек$^{-1}$ или от 0,5 X 10^{-2} до 10^{-7} сек$^{-1}$. В конкретном варианте осуществления, ADBD связывает представляющую интерес мишень со скоростью диссоциации (KOff) менее 5 X 10^{-2} сек$^{-1}$, 10^{-2} сек$^{-1}$, 5 X 10^{-3} сек$^{-1}$ или 10^{-3} сек$^{-1}$. В дополнительном варианте осуществления, ADBD связывает представляющую интерес мишень со скоростью диссоциации (K_{Off}) менее 5 X 10^{-4} сек$^{-1}$, 10^{-4} сек$^{-1}$, 5 X 10^{-5} сек$^{-1}$ или 10^{-5} сек$^{-1}$, 5 X10^{-6} сек$^{-1}$, 10^{-6} сек$^{-1}$, 5 X 10^{-7} сек$^{-1}$ или 10^{-7} сек$^{-1}$.

[00210] В одном варианте осуществления, ADBD специфически связывает представляющую интерес мишень с KOn в диапазоне от 10^{3} до 10^{7} М$^{-1}$сек$^{-1}$, от 10^{3} до 10^{6} М$^{-}$

^{1}сек$^{-1}$ или от 10^{3} до 10^{5} М$^{-1}$сек$^{-1}$. В других конкретных вариантах осуществления, ADBD связывает представляющую интерес мишень со скоростью ассоциации (KOn) более 10^{3} М$^{-1}$сек$^{-1}$, 5 X 10^{3} М$^{-1}$сек$^{-1}$, 10^{4} М$^{-1}$сек$^{-1}$ или 5 X 10^{4} М$^{-1}$сек$^{-1}$. В дополнительном варианте осуществления, ADBD связывает представляющую интерес мишень с KOn более 10^{5} М$^{-1}$сек$^{-1}$, 5 X 10^{5} М$^{-1}$сек$^{-1}$, 10^{6} М$^{-1}$ сек$^{-1}$ или 5 X 10^{6} М$^{-1}$сек$^{-1}$ или 10^{7} М$^{-1}$сек$^{-1}$.

[00211] В некоторых вариантах осуществления, ADBD (*например,* Адаптера и/или CAR) представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления, ADBD представляет собой scFv. В некоторых вариантах осуществления, ADBD представляет собой альтернативный домен, связывающий каркас. В некоторых вариантах осуществления, ADBD представляет собой домен D.

IIIa. Домены, связывающие антигенную детерминанту, производные из антитела (ADBD)

[00212] В некоторых вариантах осуществления, один или несколько ADBD (*например,* Адаптера и/или CAR) могут быть получены из молекулы антитела, *например,* одного или нескольких из моноклональных антител, поликлональных антител, рекомбинантных антител, антител человека, гуманизированных антител, однодоменных антител, *например,* вариабельного домена тяжелой цепи (VH), вариабельного домена легкой цепи (VL) и вариабельного домена (VHH) происходящего от, *например*, человека или верблюжьих. В некоторых вариантах осуществления, ADBD происходит от того же вида, в котором в конечном итоге будет использоваться Адаптер или CAR, *например,* для применения у людей. Может быть полезно, чтобы Адаптер и/или CAR содержали человеческий или гуманизированный ADBD. Композиции и методы для регулярного создания таких ADBD известны в данной области техники.

[00213] В некоторых вариантах осуществления, ADBD (*например,* Адаптера и/или CAR) содержит фрагмент антитела, который является достаточным для обеспечения распознавания и специфического связывания с антигеном-мишенью. Примеры фрагмента антитела включают, но не ограничены ими, фрагмент Fab, Fab', $F(ab')_2$ или Fv, фрагмент антитела scFv, линейное антитело, однодоменное антитело, такое как sdAb (либо VL, либо VH), домен VHH верблюдовых и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

[00214] В некоторых вариантах осуществления, ADBD (*например,* Адаптера и/или CAR) представляет собой «scFv», который может содержать слитый белок, содержащий цепь VL и цепь VH антитела, где VH и VL, *например*, связаны посредством короткого гибкого полипептидного линкера, *например,* линкера, описанного в настоящем документе. scFv может быть рутинно получен способами, известными в данной области техники (*см., например,* Bird *et al.*, Science 242: 423-426 (1988) и Huston *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883 (1988)).

[00215] В некоторых вариантах осуществления, ADBD (*например,* Адаптера и/или CAR) представляет собой однодоменную антигенсвязывающую молекулу (SDAB). Молекула SDAB включает молекулы, содержащие определяющие комплементарность

области, которые являются частью однодоменного полипептида. Примеры включают, но не ограничены ими, вариабельные домены тяжелой цепи, связывающие молекулы, в природе лишенные легких цепей, одиночные домены, полученные из обычных 4-цепочечных антител, сконструированные домены и однодоменные каркасы, отличные от тех, которые получены из антител. Молекулы SDAB могут быть получены из любых видов, включая, но не ограничиваясь ими, мышь, человека, верблюда, ламу, рыбу, акулу, козу, кролика и крупный рогатый скот. Этот термин также включает встречающиеся в природе однодоменные молекулы антител от видов, отличных от верблюдовых и акул.

[00216] В некоторых вариантах осуществления, ADBD (*например,* Адаптера и/или CAR) содержит антитело человека или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления, ADBD (*например,* Адаптера и/или CAR) содержит гуманизированное антитело или его фрагмент.

[00217] Гуманизация антител хорошо известна в данной области техники и может быть осуществлена, по существу, по способу Винтера и соавторов (Jones *et al.*, Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann *et al.*, Nature 332: 323-327 (1988); Verhoeyen *et al.*, Science 239: 1534-1536 (1988)), путем замены CDR или последовательностей CDR грызунов на соответствующие последовательности антитела человека, *m.e.* прививки CDR (EP 239,400; публикация международной заявки WO 91/09967 и патенты США №№ 4,816,567; 6,331,415; 5,225,539; 5,530,101; 5,585,089; и 6,548,640; содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки). Гуманизация антител также может быть достигнута путем венирования или перекладки (EP 592,106; EP 519,596; Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5): 489-498; Studnicka *et al.*, Protein Engineering 7(6): 805-814 (1994) и Roguska *et al.*, PNAS 91: 969-973 (1994)) или шаффлинга цепи (патент США № 5,565,332), содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

IIIb. Альтернативные домены, связывающие каркас

[00218] В некоторых вариантах осуществления, ADBD (*например,* Адаптера и/или CAR) представляет собой альтернативный домен, связывающий каркас (ASBD). «Альтернативный домен, связывающий каркас» или «ASBD», используемый в настоящем документе, представляет собой домен, связывающий антигенную детерминанту, который получен из или соответствует связывающему каркасу, не основанному на антителе.

[00219] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает CAR, содержащий ADBD, который представляет собой ASBD. В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает клетку, содержащую CAR, который содержит ADBD, который представляет собой ASBD. В дополнительных вариантах осуществления, предложена иммунная эффекторная клетка, которая содержит CAR и ASBD. В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает Адаптер, содержащий ADBD, который представляет собой ASBD.

[00220] В дополнительных вариантах осуществления, описание предлагает композицию, содержащая Адаптер и CAR, каждый из которых содержит ASBD.

[00221] В некоторых вариантах осуществления, связывание ASBD (*например,* Адаптера и/или CAR) с AD мишени опосредовано вторичными структурами связывающего каркаса, такими как альфа-спирали или бета-листы. В некоторых вариантах осуществления, ASBD представляет собой связывающий домен на основе трехспирального пучка. В некоторых вариантах осуществления, ASBD представляет собой связывающий домен на основе домена D. В других вариантах осуществления, ASBD представляет собой связывающий домен на основе домена Z (аффитело).

[00222] В некоторых вариантах осуществления, ASBD (*например,* Адаптера и/или CAR) представляет собой связывающий домен AD на основе домена D (связывающего домена *de novo).* Связывающий домен на основе каркаса домена D обычно состоит из 70-75 аминокислотных остатков, в которых замены до 20 положений, соответствующие структурно ограниченным остаткам, экспонированным на поверхности, в не существующем в природе эталонном каркасе из антипараллельных трехспиральных пучков (SEQ ID NO: 1), обеспечивают распознавание мишени и специфичность связывания для представляющей интерес мишени (AD). Связывающие домены на основе каркаса домена D дополнительно описаны в публикации международной заявки WO2016164308, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В одном варианте осуществления, домен D содержит аминокислотную последовательность, которая отличается (*например,* вследствие модификаций аминокислот) от последовательности эталонного каркаса, имеющего последовательность SEQ ID NO: 1, на вплоть до 20 замен. В некоторых вариантах осуществления, домен D содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 17, 18 и 19. В некоторых вариантах осуществления, домен D содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 20-26 и 27. В дополнительных вариантах осуществления, домен D содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-1078 и 1079.

[00223] В некоторых вариантах осуществления, ASBD (*например,* Адаптера и/или CAR) представляет собой связывающий домен AD на основе каркаса домена Z (аффитела). Связывающие домены на основе каркаса домена Z обычно состоят из 58 аминокислотных остатков, в которых замены до 13 положений, расположенных в первой и второй из трех альфа-спиралей, обеспечивают связывание, обеспечивают распознавание мишени (AD) и специфичность связывания для представляющей интерес мишени (AD). В дополнительных вариантах осуществления, ASBD домена Z содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 28 и 29. Связывающие домены на основе каркаса домена Z (аффитела) дополнительно описаны в патенте США № 5,831,012, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00224] Дополнительные примеры ASBD, которые демонстрируют связывание с мишенью, опосредованное вторичной структурой, включают DARPины, аффилины и каркасы связывания на основе повторов броненосцев.

[00225] В некоторых вариантах осуществления, ASBD (*например,* Адаптера и/или CAR) представляет собой домен, связывающий AD на основе DARPина. Связывающие

домены на основе DARPина обычно содержат 2-3 повтора последовательности SEQ ID NO: 30, расположенной между N- и C-концевыми кэпирующими повторами (*например,* последовательность MRGSHHHHHHGSDLGKKLLEAARAGQDDEVRILMANGADVNAX_{33} (SEQ ID NO: 31) и последовательность QDKFGKTAFDISIDNGNEDLAEILQ (SEQ ID NO: 32), соответственно, где первый Gln соответствует положению консенсусного повтора X_{33} предыдущего повтора). Каждый внутренний повтор состоит из 27 каркасных остатков и вплоть до 6 замещенных не каркасных остатков, образующих β-виток, за которым следуют две антипараллельные спирали и петля, соединяющаяся с β-витком следующего повтора. Коллективные замены и структура DARPина обеспечивают распознавание мишени (AD) и специфичность связывания.

Таблица 1. Типовые последовательности ASBD на основе вторичной структуры

ADBD	**Последовательность**
домен DF1	MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALGGSEAELAX$_{30}$FEX$_{33}$X$_{34}$IAX$_{37}$FE X$_{40}$X$_{41}$LQX$_{44}$YKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN **(SEQ ID NO: 17)**
домен DF2	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFX$_{32}$X$_{33}$EIX$_{36}$AFX$_{39}$X$_{40}$ELX$_{43}$ AYKGKGNPEVEALX$_{57}$X$_{58}$EAX$_{61}$AIX$_{64}$X$_{65}$ELX$_{68}$AYRHN **(SEQ ID NO: 18)**
домен DF3	MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQA YKGKGNPEVEX$_{55}$LRX$_{58}$X$_{59}$AAX$_{62}$IRX$_{65}$X$_{66}$LQAYRHN **(SEQ ID NO: 19)**
домен DC1	MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALGGSEAELAAFX$_{32}$X$_{33}$EIX$_{36}$AFX$_{39}$ X$_{40}$ ELX$_{43}$AYKGKGNPEVEX$_{55}$LRX$_{58}$X$_{59}$AAX$_{62}$IRX$_{65}$X$_{66}$LQAYRHN **(SEQ ID NO: 20)**
домен DC2	MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAX$_{30}$FEX$_{33}$X$_{34}$IAX$_{37}$FEX$_{40}$ X$_{41}$LQX$_{44}$YKGKGNPEVEALX$_{57}$X$_{58}$EAX$_{61}$AIX$_{64}$X$_{65}$ELX$_{68}$AYRHN **(SEQ ID NO: 21)**
домен DFlLp$_X$	MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALZ$_1$EAELAX$_{28}$FEX$_{31}$X$_{32}$IAX$_{35}$FEX$_{38}$ X$_{39}$LQX$_{42}$Y Z$_2$NPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN **(SEQ ID NO: 22)**
домен DF2Lp$_X$	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALZ$_1$EAELAAFX$_{30}$X$_{31}$EIX$_{34}$AFX$_{37}$X$_{38}$ELX$_{41}$AY Z$_2$NPEVEALX$_{52}$X$_{53}$EAX$_{56}$AIX$_{59}$X$_{60}$ELX$_{63}$AYRHN **(SEQ ID NO: 23)**
домен DF3Lp$_X$	MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALZ$_1$EAELAAFEKEIAAFESELQAY Z$_2$NPEVEX$_{50}$LRX$_{53}$X$_{54}$AAX$_{57}$IRX$_{60}$X$_{61}$LQAYRHN **(SEQ ID NO: 24)**
домен DC1Lp$_X$	MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALZ$_1$EAELAAFX$_{30}$X$_{31}$EIX$_{34}$AFX$_{37}$X$_{38}$ ELX$_{41}$AYZ$_2$ NPEVEX$_{50}$LRX$_{53}$X$_{54}$AAX$_{57}$IRX$_{60}$X$_{61}$LQAYRHN **(SEQ ID NO: 25)**
домен DC2Lp$_X$	MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALZ$_1$EAELAX$_{28}$FEX$_{31}$X$_{32}$IAX$_{35}$FEX$_{38}$ X$_{39}$LQX$_{42}$Y Z$_2$NPEVEALX$_{52}$X$_{53}$EAX$_{56}$AIX$_{59}$X$_{60}$ELX$_{63}$AYRHN **(SEQ ID NO:**

	26)
домен D DD-WTF	MGSWX_5EFX_8X_9RL$X_{12}X_{13}$I$X_{15}X_{16}$RLX_{19}ALGGSEAELAAFEKEIX_{36}AF$X_{39}X_{40}$ ELX_{43}AYKGKGNPEVEALRX_{58}EA$X_{61}X_{62}$IRX_{65}EL$X_{68}X_{69}$YR$X_{72}X_{73}$ **(SEQ ID NO: 27)**
домен Z AFFa	VDNKFNKE$X_9X_{10}X_{11}$A$X_{13}X_{14}$EI$X_{17}X_{18}$LPNLN$X_{24}X_{25}$Q$X_{27}X_{28}$AFIX_{32}SLX_{35}D DPSQSANLLAEAKKLNDAQAPK (SEQ ID NO: 28)
домен Z AFFb	NKE$X_4X_5X_6$AX_8X_9EI$X_{12}X_{13}$LPNLN$X_{19}X_{20}$QX_{22}X23AFIX27SLX30DDP (SEQ ID NO: 29)
DARPин	DX_2X_3GX_5TPLHLAA$X_{13}X_{14}$GHLEIVEVLLKZ_{26}GADVNAX_{33} (SEQ ID NO: 30) гдеX представляет собой любую аминокислоту, кроме C, R или P, и Z представляет собой H, N или Y.
X=все аминокислотные остатки, включая существующие и не существующие в природе аминокислоты Z=аминокислотная последовательность, соответствующая петле1 (Z_1) или петле2 (Z_2) как описано в настоящем документе, содержащая от примерно 2 до примерно 30 существующих и не существующих в природе аминокислот	

[00226] В некоторых вариантах осуществления, специфичность связывания ASBD (*например,* Адаптера и/или CAR) с AD мишени опосредуется аминокислотами в открытых петлях ASBD. Примеры каркасов, обладающих такими связывающими свойствами, включают аднектины, липокалины, авимеры, ноттины, финомеры, атримеры, связующие агенты на основе домена Кунитца и связывающие каркасы на основе CTLA4.

[00227] В некоторых вариантах осуществления, ASBD представляет собой домен, связывающий AD на основе аднектина. Связывающий домен на основе аднектина является производным из десятого домена фибронектина III типа (10Fn3). Этот ADBD обычно представляет собой связывающий домен из 94 аминокислот, который имеет бета-сэндвич-складку, содержащую семь нитей, соединенных шестью петлями. Замены в трех экспонированных на поверхности петлях на одной стороне аднектинового домена создают специфичные для мишени (AD) связывающие группы.

[00228] В некоторых вариантах осуществления, ASBD (*например,* Адаптера и/или CAR) представляет собой домен, связывающий AD на основе липокалина, аффилина или антитикалина. Каркас антикалина демонстрирует консервативную структуру β-цилиндра, состоящую из восьми антипараллельных β-цепей, и обычно состоит из 160-180 аминокислот. Лиганд-связывающий карман связывающего каркаса на основе антикаллина состоит из четырех петель, каждая из которых содержит до 24 замен, которые в совокупности обеспечивают распознавание мишени (AD) и специфичность связывания.

[00229] В некоторых вариантах осуществления, ASBD (*например,* Адаптера и/или CAR) представляет собой домен, связывающий AD на основе каркаса Авимера.

Связывающие домены на основе каркаса Авимера являются производными из A-домена рецепторов клеточной поверхности и обычно имеют длину 35 аминокислот. Структура связывающего домена на основе Авимера поддерживается 12 консервативными аминокислотами. Замены всех оставшихся 23 остатков связывающего домена обеспечивают распознавание мишени (AD) и специфичность связывания. В некоторых вариантах осуществления, связывающий домен на основе каркаса Авимера содержит последовательность $EFX_3CX_5NGX_8CIPX_{12}X_{13}WX_{15}CDGX_{19}DDCGDX_{25}SDE$, где X представляет собой любую аминокислоту (SEQ ID NO: 33). Связывающие домены на основе каркаса Авимера дополнительно описаны в опубликованных заявках США №№ 20040175756, 20050053973, 20050048512 и 20060008844, полное содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00230] В некоторых вариантах осуществления, ASBD (*например,* Адаптера и/или CAR) представляет собой домен, связывающий AD на основе каркаса финомера. Домен, связывающий финомер, обычно имеет длину 60-75 аминокислот и состоит из пары антипараллельных бета-листов, соединенных двумя гибкими петлями. Замены/вставки в петлях обеспечивают распознавание мишени AD и специфичность связывания. В некоторых вариантах осуществления домен, связывающий AD, на основе финомера содержит последовательность $GVTLFVALYDYX_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}LSFH$ $KGEKFQILSTHEYEX_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}WEARSLTTGETGX_{61}IPSNYVAPVDSIQ$, где X представляет собой любой аминокислотный остаток, X_{13}-X_{21} и X_{42}-X_{46} необязательно отсутствуют (SEQ ID NO: 34). В некоторых вариантах осуществления, домен, связывающий AD, на основе финомера содержит последовательность $GVTLFVALYDYX_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}$ LSFHKGEKFQILSTHEYEDWWEAR SLTTGETGYIPSNYVAPVDSIQ, где X представляет собой любой аминокислотный остаток, и X_{16}-X_{21} необязательно отсутствуют (SEQ ID NO: 35).

[00231] В некоторых вариантах осуществления, ASBD (*например,* Адаптера и/или CAR) представляет собой домен, связывающий AD, на основе каркаса ноттина. Связывающие домены на основе каркаса ноттина соответствуют укладке белка из 30 аминокислот, состоящей из трех антипараллельных β-цепей, соединенных петлями переменной длины и множеством дисульфидных связей.

[00232] В некоторых вариантах осуществления, ASBD (*например,* Адаптера и/или CAR) представляет собой связывающий домен AD на основе домена Кунитца. Связывающие домены на основе домена Кунитца являются производными из активного мотива ингибиторов протеаз типа Кунитца и обычно имеют длину примерно 60 аминокислот. Гидрофобное ядро этого ADBD состоит из скрученного двухцепочечного антипараллельного β-листа и двух α-спиралей, стабилизированных тремя парами дисульфидных связей. Замены и вставки в трех петлях обеспечивают распознавание мишени AD и специфичность связывания. В некоторых вариантах осуществления домен, связывающий AD, на основе домена Кунитца содержит последовательность $MHSFCAFKADX_{11}GX_{13}CX_{15}$ $X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}RFFFNIFTRQCEEFX_{34}YGGCX_{39}X_{40}NQNRFESL$

EECKKMCTRDGA (SEQ ID NO: 36), которая на по меньшей мере 85% идентична в положениях, отличных от X; X_{11} представляет собой один из: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{13} представляет собой один из: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{15} представляет собой один из: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{16} представляет собой один из: A, G, E, D, H, T; X_{17} представляет собой один из: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{18} представляет собой один из: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{19} представляет собой один из: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{34} представляет собой один из: A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{39} представляет собой один из: A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; и X_{40} представляет собой один из: G и A. Связывающие домены на основе каркаса Кунитца дополнительно описаны в публикации международной заявки № WO 2004063337, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00233] В некоторых вариантах осуществления, ASBD (*например,* Адаптера и/или CAR) представляет собой домен, связывающий AD, на основе домена WW. Связывающие каркасы на основе доменов WW обычно имеют длину 30-35 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления каркас, связывающий AD, на основе домена WW содержит последовательность KLPPGWX_7KX_9WS$X_{12}X_{13}X_{14}$GRVX_{18}YX_{20}NX_{22}ITX_{25}AX_{27}QWERP (SEQ ID NO: 37), где X_7, X_9, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{18}, X_{20}, X_{22}, X_{25} и X_{27} представляют собой любую аминокислоту, и X_{14} необязательно отсутствует.

[00234] В некоторых вариантах осуществления, каркас, связывающий AD, на основе домена WW содержит последовательность KLPPGWX_7KX_9WS$X_{12}X_{13}$GRVX_{17}YX_{19}NX_{21}IT X_{24}AX_{26}QWERP (SEQ ID NO: 38), где X_7, X_9, X_{12}, X_{13}, X_{17}, X_{19}, X_{21}, X_{24} и X_{26} представляют собой любую аминокислоту, и X_{14} необязательно отсутствует.

Таблица 2. Типовые ASBD на основе петель

ASBD	**Последовательность**
Авимер 1	EFX_3CX_5NGX_8CIP$X_{12}X_{13}$WX_{15}CDGX_{19}DDCGDX_{25}SDE (SEQ ID NO: 33)
Финомер 1	GVTLFVALYDY$X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}$LSFHKGEKFQILSTH EYE$X_{41}X_{42}$ $X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}$ X_{48}WEARSLTTGETGX_{61}IPSNYVAPVDSIQ, где X= любой аминокислотный остаток, и X_{13}-X_{21} и X_{42}-X_{46} необязательно отсутствуют (SEQ ID NO: 34)
Финомер 2	GVTLFVALYDY$X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}$LSFHKGEKFQILSTH EYEDWWEARSLTTGETGYIPSNYVAPVDSIQ, где X_{16}-X_{21} необязательно отсутствуют (SEQ ID NO: 35)
Куниц1	MHSFCAFKADX$_{11}$GXi3C$X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}$RFFFNIFTRQCEEF$X_{34}$YGGC$X_{39}X_{40}$NQNRFESLEECKKMCTRDGA (SEQ ID NO: 36)
WW1	KLPPGWX_7KX_9WS$X_{12}X_{13}X_{14}$GRVX_{18} YX_{20}NX_{22}ITX_{25}AX_{27}QWERP (SEQ ID NO: 37)

WW2	KLPPGWX_7KX_9WS$X_{12}X_{13}$GRVX_{17} YX_{19}NX_{21}ITX_{24}AX_{26}QWERP (SEQ ID NO: 38)
X=все аминокислотные остатки	

IV. Линкеры

[00235] Линкеры представляют собой пептиды или другие химические связи, расположенные между двумя или более независимыми функциональными доменами Адаптера или CAR.

[00236] Подходящие линкеры для функционального связывания двух или более функциональных доменов Адаптера в одноцепочечной аминокислотной последовательности включают, но не ограничены ими, полипептидные линкеры, такие как глициновые линкеры, сериновые линкеры, смешанные глициновые/сериновые линкеры, богатые глицином и серином линкеры или линкеры, состоящие в основном из полярных полипептидных фрагментов.

[00237] В одном варианте осуществления, линкер состоит из большинства аминокислот, выбранных из глицина, аланина, пролина, аспарагина, глутамина и лизина. В одном варианте осуществления, один или несколько линкеров в Адаптере или CAR состоят из большинства аминокислот, выбранных из глицина, аланина, пролина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, треонина, глутамина и лизина. В одном варианте осуществления, один или несколько линкеров в Адаптере или CAR состоят из одной или нескольких аминокислот, выбранных из глицина, аланина, пролина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, треонина, глутамина и лизина. В другом варианте осуществления, один или несколько линкеров в Адаптере или CAR состоят из большинства аминокислот, которые пространственно не затруднены. В другом варианте осуществления, линкер, в котором большинство аминокислот представляют собой глицин, серин и/или аланин. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько линкеров в Адаптере или линкере CAR содержат полиглицины (такие как $(Gly)_5$ (SEQ ID NO: 1099) и $(Gly)_8$ (SEQ ID NO: 1100), поли(Gly-Ala) и полиалаланины. В некоторых вариантах осуществления, пептидный линкер содержит последовательность Gly-Gly-Gly-Gly-Thr-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 39). В некоторых вариантах осуществления, один или несколько линкеров в Адаптере или CAR содержит последовательность Gly-Gly-Gly-Gly-Asp-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 40).

[00238] В одном варианте осуществления, Адаптер или CAR содержит ADBD, непосредственно присоединенный (*m.e.* без линкера) к другому компоненту Адаптера или CAR, соответственно. В одном варианте осуществления, Адаптер или CAR содержит по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 ADBD, непосредственно присоединенных к другому домену Адаптера или CAR, соответственно.

[00239] В другом варианте осуществления ADBD может быть функционально связан с другим компонентом Адаптера или CAR через линкер. Адаптеры или CAR могут содержать один линкер, несколько линкеров или не содержать линкеры. В одном варианте

осуществления, Адаптер или CAR содержит ADBD, функционально связанный с другим компонентом Адаптера или CAR, соответственно, посредством линкерного пептида. В одном варианте осуществления, Адаптер или CAR содержит по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 ADBD, функционально связанных с другим доменом Адаптера или CAR, соответственно, через одни и те же или разные линкеры.

[00240] Линкеры могут быть любого размера или композиции, при условии, что они способны функционально связывать функциональный домен Адаптера или CAR таким образом, который позволяет функциональному домену функционировать (*например*, способность домена, связывающего антигенную детерминанту, связывать представляющую интерес мишень). В некоторых вариантах осуществления, линкер(ы) содержит(ат) от примерно 1 до примерно 100 аминокислот, от примерно 1 до 50 аминокислот, от примерно 1 до 20 аминокислот, от примерно 1 до 15 аминокислот, от примерно 1 до 10 аминокислот, от примерно 1 до 5 аминокислот, от примерно от 2 до 20 аминокислот, от примерно 2 до 15 аминокислот, от примерно 2 до 10 аминокислот или от примерно 2 до 5 аминокислот. Должно быть понятно, что длина, степень гибкости и/или другие свойства линкера(ов) могут оказывать некоторое влияние на свойства конечного полипептида по изобретению, включая, но не ограничиваясь ими, аффинность, специфичность или авидность к представляющей интерес мишени, или к одному или нескольким другим представляющим интерес белкам-мишеням. Когда в Адаптере или CAR используются два или более линкеров, эти линкеры могут быть одинаковыми или разными. В контексте и описании, представленных в настоящем документе, специалист в данной области техники сможет обычным способом определить оптимальный состав и длину линкера с мишенью функционального связывания функциональных доменов Адаптера или CAR.

[00241] Линкер также может представлять собой непептидный линкер, такой как алкильный линкер или ПЭГ линкер. Например, можно использовать алкильные линкеры, такие как -NH-(CH2)sC(0)-, где s=2-20. Эти алкильные линкеры могут быть дополнительно замещены любой не затрудненной пространственно группой, такой как низший алкил, *например,* C1-C6), низший ацил, галоген (*например,* CI, Br), CN, NH2, фенил и т.д. Типовым непептидным линкером является ПЭГ линкер. В некоторых вариантах осуществления, ПЭГ линкер имеет молекулярную массу от примерно 100 до 5000 кДа или от примерно 100 до 500 кДа.

[00242] Подходящие линкеры для сочетания функциональных доменов Адаптера или CAR путем химического поперечного сшивания включают, но не ограничены ими, гомо-бифункциональные химические поперечно-сшивающие соединения, такие как глутаральдегид, имидоэфиры, такие как диметиладипимидат (DMA), диметилсуберимидат (DMS) и диметилпимелимидат (DMP), или сложные эфиры N-гидроксисукцинимида (NHS), такие как дитиобис(сукцинимидилпропионат) (DSP) и дитиобис(сульфосукцинимидилпропионат) (DTSSP). Примеры подходящих линкеров для

сочетания функциональных доменов Адаптера или CAR включают, но не ограничены ими, поперечно-сшивающие агенты с одним амино-реакционноспособным концом и сульфгидрил-реакционноспособной группой на другом конце, или со сложным эфиром NHS на одном конце и SH-реакционноспособной группой (*например,* малеимидом или пиридилом).

[00243] В дополнительных вариантах осуществления, один или несколько линкеров в Адаптере или CAR являются расщепляемыми. Примеры расщепляемых линкеров включают, но не ограничены ими, пептидную последовательность, распознаваемую протеазами (in vitro или in vivo) различного типа, такими как Tev, тромбин, фактор Xa, плазмин (протеазы крови), металлопротеазы, катепсины (например, GFLG и т.д.), и протеазы, обнаруженные в других отделах тела.

[00244] В некоторых вариантах осуществления, линкер представляет собой «расщепляемый линкер», который облегчает высвобождение функционального домена Адаптера или цитотоксического агента в клетке или на клеточной поверхности. Например, кислотолабильный линкер (*например,* гидразон), чувствительный к протеазе (*например,* чувствительный к пептидазе) линкер, фотолабильный линкер, диметиловый линкер или дисульфидсодержащий линкер (*см., например,* Chari, Can. Res. 52: 127-131 (1992), патент США № 5,208,020 и публикацию заявки на патент США № 20090110753; содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки) могут быть использованы там, где желательно, чтобы ковалентное присоединение между Адаптером или цитотоксическим агентом расщепляется внутриклеточно, когда композиция интернализуется в клетку. Термины «внутриклеточно расщепленный» и «внутриклеточное расщепление» относятся к метаболическому процессу или реакции внутри клетки на конъюгате Адаптера с лекарственным средством, посредством которого ковалентное соединение, *т.е.* связанное линкером между Адаптером и цитотоксическим агентом, разрушается, что приводит к тому, что свободный Адаптер и/или цитотоксический агент диссоциируют внутрь клетки.

[00245] В дополнительных вариантах осуществления, один или несколько линкеров в CAR являются расщепляемыми. Примеры расщепляемых линкеров включают, но не ограничены ими, пептидную последовательность, распознаваемую протеазами (in vitro или in vivo) различного типа, такими как Tev, тромбин, фактор Xa, плазмин (протеазы крови), металлопротеазы, катепсины (*например*, GFLG и т.д.), и протеазами, обнаруженными в других отделах тела.

[00246] В некоторых вариантах осуществления, короткий олиго- или полипептидный линкер длиной примерно от 1 до 100 аминокислот используется для связывания вместе любого из доменов CAR. Линкеры могут состоять из гибких остатков, таких как глицин и серин (или любая другая аминокислота), так что соседние белковые домены могут свободно перемещаться относительно друг друга. Состав аминокислотной последовательности линкера может быть выбран так, чтобы минимизировать потенциальную иммуногенность CAR. Более длинные линкеры можно использовать, когда

желательно гарантировать, что два соседних домена пространственно не мешают друг другу.

[00247] В некоторых вариантах осуществления, предпочтительно, от 2 до 10 аминокислот в длину образуют связь между трансмембранным доменом и цитоплазматическим сигнальным доменом CAR. В дополнительных вариантах осуществления, линкер имеет длину от 10 до 15 аминокислот, или длину от 15 до 20, или от 20 до 30, или от 30 до 60, или от 60 до 100 аминокислот (или любой диапазон между перечисленными). В дополнительных вариантах осуществления, линкер представляет собой дублетную последовательность глицин-серин. В некоторых вариантах осуществления, ESD соответствует области ESD альфа-цепи гликопротеина CD8 поверхности Т-клеток человека (*например,* аминокислотным остаткам 138-182 альфа-цепи CD8; № доступа Swiss-Prot P01732). В некоторых вариантах осуществления, ESD соответствует области ESD CD8, которая была дополнительно модифицирована путем аминокислотной замены для улучшения функции экспрессии или иммуногенности. В дополнительных вариантах осуществления, ESD соответствует ESD CD28 или последовательностям, содержащим модификации ESD CD28, которые обеспечивают улучшенную функцию экспрессии или иммуногенность.

[00248] Оптимизацию линкера можно оценить с использованием методик, описанных в настоящем документе, и/или других известных в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления, линкеры не нарушают способность Адаптера или CAR связывать антигенную детерминанту мишени и/или другой функциональный домен Адаптера или CAR для соответствующего функционирования (*например*, способность эффекторного функционального домена в Адаптере вызывать эффекторную функцию, или способность связывающего домена FcRn в Адаптере связывать FcRn).

V. Адаптеры - растворимые белки

[00249] В настоящем документе предложены мультидоменные растворимые Адаптерные белки. Адаптер содержит антигенную детерминанту (AD) (*например,* как описано в Разделе II) и домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD) (*например,* как описано в Разделе III). Адаптер может дополнительно содержать дополнительные AD, дополнительные ADBD и/или другие дополнительные домены.

[00250] В Адаптере, предложенном в настоящем документе, AD может быть N-концевым по отношению к ADBD. Альтернативно, ADBD может быть N-концевым по отношению к AD. В некоторых вариантах осуществления, AD и ADBD слиты прямо. В некоторых вариантах осуществления, AD и ADBD слиты через линкер (белковый линкер или химический линкер) или другой белковый домен (*например,* функциональный домен).

[00251] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит линкер, расположенный между ADBD и другим функциональным доменом Адаптера. В некоторых вариантах осуществления, линкер расположен между двумя ADBD Адаптера. В некоторых вариантах осуществления, линкер расположен между AD и ADBD Адаптера. Подходящие линкеры для соединения двух или более функциональных доменов Адаптера будут

понятны специалистам в данной области техники и обычно могут представлять собой любой линкер, используемый в данной области техники для связывания пептидов, белков или других органических молекул. Примеры линкеров представлены в Разделе IV. В конкретных вариантах осуществления, линкер(ы) подходит(ят) для конструирования белков или полипептидов, предназначенных для фармацевтического применения.

[00252] В дополнение к AD (или множеству AD) и ADBD (или множеству ADBD), Адаптер, предложенный в настоящем документе, может дополнительно содержать дополнительный домен или дополнительные домены, *например*, домен, который обеспечивает увеличенный период полужизни.

[00253] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер или ADBD в Адаптере деиммунизирован.

[00254] Предложенные в настоящем документе Адаптеры имеют применение, которое включает, но не ограничено ими, диагностические, аналитические и терапевтические области применения. В конкретных вариантах осуществления, Адаптеры используются в комбинации с химерными антигенными рецепторами (CAR) (*например,* как описано в разделе VI), экспрессируемыми на поверхности клеток (*например,* как описано в разделе VII), *например,* для уничтожения клетки-мишени.

Va. Антигенные детерминанты (AD)

[00255] Адаптер, предложенный в настоящем документе, содержит по меньшей мере одну антигенную детерминанту (AD). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит одну AD. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит две или более AD. Если Адаптер состоит из двух или более AD, эти AD могут быть одинаковыми или разными.

[00256] В Адаптере, предложенном в настоящем документе, AD может быть любой AD или комбинацией AD (*например,* как описано в Разделе II).

[00257] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит внеклеточный домен BCMA (*например,* полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 5). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 5.

[00258] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит внеклеточный домен CD123 (*например,* полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 11). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5 -125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 11.

[00259] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит внеклеточный домен CD19 (*например,* полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 2 или 3). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 2 или 3.

[00260] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит внеклеточный домен CD20. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ. ID NO: 6-9 или 10.

[00261] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит внеклеточный домен CD22 (*например,* полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 41). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 41.

[00262] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит внеклеточный домен CD37 (*например,* полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 12 или 13). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 12 или 13.

[00263] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит внеклеточный домен CS1 (*например,* полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 1138). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1138.

[00264] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит внеклеточный домен HER2 (*например,* полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 42). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 42.

[00265] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит внеклеточный домен CD45 (*например,* полипептид, содержащий последовательность остатков 29-766 SEQ ID NO: 1106). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки остатков 29-766 SEQ ID NO: 1106.

[00266] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит внеклеточный домен CD26, CD30, CD33 или CD38. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки внеклеточного домена CD26, CD30, CD33 или CD38.

[00267] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп AFP. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 15.

[00268] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп AFP p26. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-

125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 16. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1117. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит аминокислотные остатки SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123.

[00269] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит белок p26 (*например,* имеющий последовательность SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123). В настоящем документе было обнаружено, что такие слитые белки, содержащие последовательности p26, имеют удивительно длительный период полужизни в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер имеет период полужизни в плазме *in vivo,* составляющий по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 32 часа, по меньшей мере 64 часа или больше. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер имеет период полужизни в плазме *in vivo,* составляющий по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 32 часа, по меньшей мере 64 часа или больше 65 часов, или 1-10 часов, 2-10 часов, 4-10 часов, 6-10 часов или 6-9 часов у мышей. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер имеет период полужизни в плазме *in vivo* по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 32 часа, по меньшей мере 64 часа или более 65 часов, или 1-10 часов, 2-10 часов, 4-10 часов, 6-10 часов или 6-9 часов у человека.

[00270] В некоторых вариантах осуществления, описание предлагает способ модификации периода полужизни *in vivo (например,* у мыши или человека) Адаптера, содержащего белок p26 (*например,* имеющего последовательность SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит один или несколько мишень-связывающих DDpp. В некоторых вариантах осуществления, период полужизни Адаптера увеличивается или уменьшается путем замены или удаления одного или нескольких аминокислотных остатков, обычно встречающихся в белке p26 человека, или путем вставки одного или нескольких аминокислотных остатков, обычно не встречающихся в белке p26 человека.. В другом варианте осуществления, последовательность p26 Адаптера модифицирована посредством 1, 2, 3, 5, 5, 10 или 1-20, 1-10, 3-10 или 3-5 аминокислотных замен (консервативных и/или или не консервативных замен), делеций и/или вставок так, чтобы увеличить или уменьшить период полужизни Адаптера *in vivo.* В конкретном варианте осуществления, аминокислотный остаток, соответствующий глутамину (Gln, Q), в положении 217 p26 (SEQ ID NO: 16) заменен другими аминокислотными остатками. В другом варианте осуществления, заменой является Gln217Pro. В другом варианте осуществления, последовательность p26 Адаптера модифицируется путем удаления 1-150, 1-100, 1-50, 1-25 или 1-10 аминокислотных остатков так, чтобы увеличить или уменьшить период полужизни

Адаптера *in vivo*. В дополнительных вариантах осуществления, последовательность p26 Адаптера модифицирована посредством 1, 2, 3, 5, 5, 10 или 1-20, 1-10, 3-10 или 3-5 аминокислотных замен (консервативных и/или не консервативных замен), делеций и/или вставок, чтобы увеличить или уменьшить взаимодействие Адаптера с FcRn.

[00271] В некоторых вариантах осуществления, AD (*например,* в Адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой AD, которая присутствует во встречающемся в природе белке или другой молекуле. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой AD, эндогенную для человека.

[00272] В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп внутриклеточного белка человека. В дополнительных вариантах осуществления, AD представляет собой эпитоп внутриклеточного белка человека, выбранный из: эластинаTyk2, Jak1, Jak2, Jak3, LCK, ZAP-70 и GRB2. В дополнительных вариантах осуществления, AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки внутриклеточного белка.

[00273] В некоторых вариантах осуществления, представляющая интерес мишень, специфически связанная ADBD Адаптера, сама является AD другого Адаптера, имеющего другую последовательность.

Vb. Домены, связывающие антигенную детерминанту (ADBD)

[00274] Адаптер, предложенный в настоящем документе, содержит по меньшей мере один домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит один ADBD. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит по меньшей мере 2, 3, 4 или 5 или более 5 ADBD. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит 1-3, 1-4, 1-5 или более 5 различных ADBD. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит по меньшей мере 2, 3, 4 или 5 или более 5 различных ADBD. Таким образом, Адаптер может содержать мономерный ADBD (*т.е.* содержащий один домен, связывающий антигенную детерминанту) или мультимерные ADBD (*т.е.* содержащие более одного домена, связывающего антигенную детерминанту в тандеме, необязательно, функционально соединенных линкером). В некоторых вариантах осуществления, использование мультимерного Адаптера обеспечивает улучшенное (*например,* синергическое) связывание с мишенью. В дополнительных вариантах осуществления, использование мультимерного Адаптера позволяет таргетировать более одной мишени с использованием одной конструкции Адаптера (*например,* би-, триспецифической и т.д.).

[00275] Мультимерный Адаптер является гомо-мультимерным (*т.е.* содержащим более одного одинаковых ADBD, необязательно соединенных линкером(ами) (*например,* гомодимеров, гомотримеров, гомотетрамеров и т.д.) или гетеро-мультимерным Адаптером (*т.е.* содержащим два или более доменов, связывающих антигенную детерминанту, в которых имеются по меньшей мере два разных домена, связывающих антигенную детерминанту). Количество ADBD, включенных в любой конкретный Адаптер, может

варьироваться в зависимости от варианта осуществления, и может определяться, по меньшей мере частично, системой экспрессии, в которой продуцирован Адаптер. Однако в некоторых вариантах осуществления, слитые белки могут содержать мультимеры, содержащие от примерно 5 до примерно 10 ADBD, от примерно 10 до примерно 15 ADBD, от примерно 15 до примерно 20 ADBD, от примерно 20 до примерно 25 ADBD или от примерно 25 до примерно 30 ADBD (включая числа между перечисленными, а также конечные точки). Более того, несколько доменов Адаптера могут содержать одинаковые или разные ADBD. В некоторых вариантах осуществления 2, 3, 4, 5 или более 5 доменов объединены в тандем.

[00276] В одном варианте осуществления, Адаптер содержит два или более ADBD, которые функционально связаны. В одном варианте осуществления, Адаптер содержит два ADBD, которые связываются с одним и тем же или разными AD на антигене-мишени. Связывание двух или более идентичных ADBD, которые связываются с одним и тем же антигеном-мишенью, приводит к образованию мультивалентной молекулы, которая обеспечивает явные преимущества (*например,* повышенную авидность связывания, кластеризацию мишени и активацию рецептора) по сравнению с композициями, которые содержат только один ADBD для антигена-мишени. В другом варианте осуществления, Адаптер содержит два ADBD, которые связываются с разными антигенами. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит два ADBD, которые связываются с разными антигенами в одной и той же клетке. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит два ADBD, которые связываются с разными антигенами на разных клетках. Соединение двух или более ADBD приводит к образованию мультивалентного и мультиспецифического Адаптера, который потенциально может связывать более одного антигена-мишени независимо или одновременно. В некоторых вариантах осуществления, мультивалентный Адаптер способен одновременно связывать один и тот же целевой антиген. В некоторых вариантах осуществления, мультивалентный Адаптер способен одновременно связывать различные антигены-мишени. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой. В некоторых вариантах осуществления, антигенная детерминанта имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления, антигенная детерминанта имеет 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150 аминокислот в длину. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой BCMA. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой AFP P26. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD45. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два

или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD26, CD30, CD33 или CD38.

[00277] ADBD в Адаптере, предложенном в настоящем документе, может связываться с любым AD (*например,* как описано в Разделе II). В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с BCMA (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 5). В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD123 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 11). В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD22 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 41). В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD19 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 3). В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD20 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 6-9 или 10). В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD37 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 12 или 13). В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CS1 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 1138). В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с HER2 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 42). В некоторых вариантах осуществления, ABDB связывается с CD45. В некоторых вариантах осуществления, ABDB в Адаптере, предложенном в настоящем документе, специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека. Адаптер может быть «моноспецифеким» или «мультиспецифическим». Адаптер, который является «мультиспецифическим» (*например,* биспецифическим, триспецифическим или обладающим большей мультиспецифичностью), распознает и связывается с двумя или более различными эпитопами, присутствующими на одной или более различных молекулах.

[00278] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен (*например,* внеклеточный домен) BCMA (*например,* полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO 4). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен (*например,* внеклеточный домен) CD123 (*например,* полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 11). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен (*например,* внеклеточный домен) CD22 (*например,* полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 24). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен (*например,* внеклеточный домен) CD19 (*например,* полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 3). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен (*например,* внеклеточный домен) CS1 (*например,* полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 1138). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен (*например,* внеклеточный домен) HER2 (*например,* полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 42). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен (*например,* внеклеточный домен) CD45. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен (*например,*

внеклеточный домен) CD26, CD30, CD33 или CD38. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит фрагмент домена. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит фрагмент домена, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 4 или 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 24 и SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит фрагмент домена длиной по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления, антигенная детерминанта имеет 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150, аминокислот в длину.

[00279] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит по меньшей мере два ADBD, которые связывают и перекрестно сшивают один или несколько антигенов-мишеней, связанных ADBD и/или комплексами, содержащими антиген(ы)-мишень(и). В некоторых вариантах осуществления, поперечно-сшитый(е) антиген(ы) находится в одной и той же клетке. В некоторых вариантах осуществления, поперечно-сшитый(е) антиген(ы) находится на разных клетках. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой (*например,* доменом, описанным выше). В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления, антигенная детерминанта имеет 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150 аминокислот в длину. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой BCMA. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD45. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD26, CD30, CD33 или CD38. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой AFP P26.

[00280] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит по меньшей мере два одинаковых ADBD (*т.е.* является мультивалентным). В некоторых вариантах осуществления, мультивалентный Адаптер способен одновременно связывать два или более одинаковых антигенов-мишеней. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер является мультивалентным и способен одновременно связывать один и тот же антиген-мишень. В некоторых вариантах осуществления, мульти-мультивалентный Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления, антигенная детерминанта имеет 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150 аминокислот в длину. В дополнительных вариантах осуществления, мультивалентный Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой BCMA. В дополнительных вариантах осуществления, мультивалентный Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD45. В дополнительных вариантах осуществления, мультивалентный Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой AFP P26.

[00281] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит по меньшей мере два ADBD, которые связываются с разными антигенами (*m.e.* являются мультиспецифическими). В некоторых вариантах осуществления, мультиспецифический Адаптер способен одновременно связывать разные антигены-мишени. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер также является мультивалентным и способен одновременно связывать один и тот же антиген-мишень. В некоторых вариантах осуществления, мультиспецифический Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления, антигенная детерминанта имеет 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150 аминокислот в длину. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой BCMA. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD45. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой AFP P26.

[00282] В одном варианте осуществления, мультиспецифический Адаптер содержит по меньшей мере два ADBD, которые связываются по меньшей мере с двумя разными эпитопами на одной представляющей интерес мишени (*m.e.* являются мультиэпитопными для одного и того же антигена-мишени). В дополнительных вариантах осуществления, мультиспецифический Адаптер содержит по меньшей мере один ADBD, который специфически связывает один эпитоп на представляющей интерес мишени, и по меньшей мере один другой ADBD, который специфически связывается с другим эпитопом на том же антигене-мишени. В одном варианте осуществления, мультиспецифический Адаптер содержит по меньшей мере один ADBD, который специфически связывается с эпитопом первого антигена-мишени, и по меньшей мере один ADBD, который специфически связывается с эпитопом второго антигена. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер

содержит по меньшей мере один ADBD, который специфически связывается с эпитопом первого антигена-мишени в клетке, и по меньшей мере один ADBD, который специфически связывается с эпитопом второго антигена в той же клетке. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит по меньшей мере один ADBD, который специфически связывается с эпитопом первого антигена-мишени в клетке, и по меньшей мере один ADBD, который специфически связывается с эпитопом второго антигена в другой клетке.

[00283] В дополнительном варианте осуществления, Адаптер содержит 2 или более ADBD, которые функционально связаны с другими гетерологичными белками (или их субдоменами) и таким образом придают мультивалентные, мультиспецифические и/или функциональные свойства (*например*, фармакокинетику, такую как увеличенный период полужизни) партнера по слиянию белку слияния Адаптера. Примеры партнеров по слиянию Адаптера включают, но не ограничены ими, антитела, субдомены антитела (*например,* домены scFv или Fc), сывороточный альбумин, субдомены сывороточного альбумина, рецепторы клеточной поверхности, альфа-цепь Т-клеточного рецептора (TCR), бета-цепь Т-клеточного рецептора, субдомены рецептора клеточной поверхности, пептиды, пептидные метки (*например,* FLAG или myc). Количество и расположение ADBD и их соответствующие положения в Адаптере могут различаться. Например, ADBD могут располагаться на одном или всех концах партнера по слиянию и/или вставляться между гетерологичных субъединиц внутри партнера по слиянию Адаптера. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит 2 или более ADBD, которые разделены гетерологичным белком (*например,* антигенной детерминантой). В некоторых вариантах осуществления, гетерологичный белок имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления, гетерологичный белок имеет 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150 аминокислот в длину.

[00284] В одном варианте осуществления, Адаптер является биспецифическим и содержит ADBD, которые специфически связываются с двумя разными антигенами-мишенями. В дополнительных вариантах осуществления, биспецифический Адаптер специфически связывается с двумя разными антигенами-мишенями, экспрессируемыми на поверхности двух разных типов клеток. В дополнительных вариантах осуществления, биспецифический Адаптер специфически связывается с двумя различными антигенами-мишенями, экспрессируемыми на поверхности опухолевой клетки. В дополнительных вариантах осуществления, биспецифический Адаптер специфически связывается с двумя различными антигенами-мишенями, экспрессируемыми на поверхности клеток множественной миеломы (например, BCMA и CS1). В одном варианте осуществления, биспецифический Адаптер связывается с антигенами-мишенями, экспрессируемыми на разных клетках. В дополнительном варианте осуществления, биспецифический Адаптер связывается с антигенами-мишенями, экспрессируемыми на разных клетках опухоли. В другом варианте осуществления, биспецифический Адаптер связывается с антигенами-

мишенями, экспрессируемыми на разных клетках сосудистой сети опухоли или микроокружения опухоли. В одном варианте осуществления, биспецифический Адаптер специфически связывается с мишенью раковой клетки и мишенью иммунной эффекторной клетки. В одном варианте осуществления, биспецифический Адаптер специфически связывает мишень, экспрессируемую на раковой клетке (*например,* CD19), и мишень, экспрессируемую на поверхности Т-лимфоцита (*например,* CD3 или CD45). В некоторых вариантах осуществления, биспецифический Адаптер способен одновременно связывать различные антигены-мишени. В некоторых вариантах осуществления, биспецифический Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления, антигенная детерминанта имеет 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150 аминокислот в длину. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой BCMA. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD45. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой AFP P26.

[00285] В некоторых вариантах осуществления, где Адаптер содержит более одного ADBD, ADBD может быть любым из типов ADBD, обсуждаемых в настоящем документе (*например,* любым ADBD, описанным в Разделе III выше и далее). Например, ADBD может представлять собой антитело, его антигенсвязывающий фрагмент, ScFv, альтернативный домен, связывающий каркас, домен D, рецептор Т-клеток или его антигенсвязывающий фрагмент.

[00286] В некоторых вариантах осуществления, где Адаптер содержит более одного ADBD, эти ADBD могут представлять собой антигенсвязывающие молекулы одного и того же типа или могут быть разными. Например, Адаптер может содержать два ADBD, которые являются доменами D. Два ADBD, являющиеся доменами D, могут быть одинаковыми или разными. Адаптер также может содержать ADBD, который представляет собой домен D, и ADBD, который представляет собой scFv. Адаптер также может содержать ADBD, который представляет собой рецептор Т-клеток или его антигенсвязывающий фрагмент, и ADBD, который представляет собой scFv. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления, антигенная детерминанта имеет 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-

300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150 аминокислот в длину. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой BCMA. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD45. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой AFP P26.

[00287] В некоторых вариантах осуществления, ADBD Адаптера деиммунизирован.

[00288] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ABDB, который связывается с антигеном-мишенью, содержащим представляющий интерес AD, и не оказывает заметного влияния на функцию мишени. Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с антигеном-мишенью, содержащим представляющий интерес AD, и полностью или частично ингибирует, противодействует, агонизирует, блокирует, усиливает, стимулирует или препятствует биологической активности мишени. Связывание может быть идентифицировано как агонистическое или антагонистическое и определено с использованием или рутинной модификацией анализов, биоанализов и/или животных моделей, известных в данной области техники для оценки такой активности.

[00289] Агонист Адаптера относится к Адаптеру, который каким-то образом увеличивает или усиливает биологическую активность мишени Адаптера или имеет биологическую активность, сравнимую с известным агонистом мишени Адаптера. В другом варианте осуществления, Адаптер является антагонистом мишени, с которой он связывается. Адаптера-антагонист относится к Адаптеру, который полностью или частично блокирует или каким-либо образом препятствует биологической активности мишени Адаптера или имеет биологическую активность, сравнимую с известным антагонистом или ингибитором мишени Адаптера.

[00290] В одном варианте осуществления, Адаптер специфически связывает представляющую интерес мишень, которая представляет собой сывороточный белок. В одном варианте осуществления, Адаптер специфически связывает сывороточный белок, выбранный из: сывороточного альбумина (*например,* сывороточного альбумина человека (HSA)), тироксин-связывающего белка, трансферрина, фибриногена и иммуноглобулина (*например,* IgG, IgE и IgM). Не будучи связанным теорией, считается, что связывание Адаптера с белком-носителем придает Адаптеру улучшенный фармакодинамический профиль, который включает, но не ограничен ими, улучшенное таргетирование опухоли, проникновение в опухоль, диффузию внутри опухоли и улучшенную терапевтическую активность по сравнению с Адаптером, в котором отсутствует связывающая последовательность белка-носителя (*см.*, *например,* WO 01/45746, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки).

[00291] В одном варианте осуществления, представляющей интерес мишенью, специфически связанной Адаптером, является антиген, связанный с заболеванием. Антиген

может представлять собой антиген, характерный для рака и/или конкретного типа клеток (*например,* гиперпролиферативной клетки) и/или патогена (*например,* бактериальной клетки (*например,* туберкулеза, оспы и сибирской язвы), вируса (*например,* ВИЧ и H), паразита (*например,* малярии и лейшманиоза), грибковой инфекции, плесени, микоплазмы, прионного антигена или антигена, связанного с нарушением иммунной системы.

[00292] В дополнительном варианте осуществления, представляющая интерес мишень связана Адаптером (представляет собой бактериальный антиген, вирусный антиген, грибковый антиген, антиген микоплазмы, прионный антиген или антиген паразита (например, антиген, инфицирующий млекопитающее). В другом варианте осуществления, мишенью Адаптера является вирус папилломы человека, сибирской язвы, гепатита B, бешенства, вирус Нипах, вирус Западного Нила, вирус менингита или ЦМВ. В дополнительном варианте осуществления, Адаптер специфически связывает патоген.

Vc. Функциональный(е) домен(ы) Адаптера

[00293] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит первую антигенную детерминанту (AD), домен, который связывается со второй антигенной детерминантой (ADBD), и дополнительно содержит функциональный домен, который придает одно или несколько дополнительных желательных свойств (например, улучшенную технологичность) и/или фармакокинетических свойств (*например,* улучшенный период полужизни). Функциональный домен Адаптера может располагаться между AD и ADBD. Адаптер также может быть расположен на N-конце для обоих, AD и ADBD, или на C-терминале для обоих, AD и ADBD. В некоторых вариантах осуществления, где Адаптер содержит две или более AD, функциональный домен Адаптера может быть расположен между двумя или более AD, N-концевым по отношению к двум или более AD или C-концевым по отношению к двум или более AD. В некоторых вариантах осуществления, где Адаптер содержит два или более ADBD, функциональный домен Адаптера может быть расположен между двумя или более ADBD, N-концевым по отношению к двум или более ADBD или C-концевым по отношению к двум или более ADBD.

[00294] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит функциональный домен, выбранный из: Fc или варианта Fc (*например,* домена Fc или варианта Fc человека) или его фрагмента, сывороточного белка (*например,* сывороточного альбумина человека) или его фрагмента; домена связывания FcRn; домена, связывающего белок сыворотки; цитокина, фактора роста, гормона или фермента; агента визуализации; агента мечения; и пептидной метки.

[00295] Функциональный(е) домен(ы) Адаптера может(гут) быть получен(ы) естественным путем или в результате рекомбинантной инженерии (*например,* фагового дисплея, ксеномыши или синтетического). В некоторых вариантах осуществления, функциональный домен Адаптера увеличивает период полужизни, увеличивает или снижает антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или увеличивает или снижает активность комплементзависимой цитотоксичности (CDC).

[00296] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит функциональный домен, выбранный из: Fc или варианта Fc (*например,* домена Fc или варианта Fc человека) или его фрагмента или производного, сывороточного белка (*например,* сывороточного альбумина человека) или фрагмента или его производного (*например,* домена, связывающего белок сыворотки); домена связывания FcRn; и домена, связывающего белок сыворотки.

[00297] В одном варианте осуществления, Адаптер содержит функциональный домен, который содержит эффекторный домен антитела или производное эффекторного домена антитела, который придает Адаптеру одну или несколько эффекторных функций, таких как способность связываться с одним или несколькими рецепторами Fc. В некоторых вариантах осуществления, функциональный домен содержит один или несколько доменов CH2 и/или CH3 антитела, обладающего эффекторной функцией, обеспечиваемой доменами CH2 и CH3. В некоторых вариантах осуществления, функциональный домен содержит одно или несколько производных доменов CH2 и/или CH3 антитела, обладающего эффекторной функцией, обеспечиваемой доменами CH2 и CH3. Другие последовательности, которые могут быть включены в Адаптер для обеспечения эффекторной функции и которые охватываются изобретением, будут понятны специалистам в данной области техники и могут быть рутинно выбраны и сконструированы в Адаптер, включенный в настоящее описание, на основе желаемой(ых) эффекторной(ых) функции(й).

[00298] В одном варианте осуществления, Адаптер содержит функциональный домен, который увеличивает антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC), обеспечиваемую Адаптером (*см.*, *например,* Bruhns *et al.*, Blood 113: 3716-3725 (2009); Shields *et al.*, J. Biol. Chem. 276: 6591-6604 (2001); Lazar *et al.*, PNAS 103: 4005-4010 (2006); Stavenhagen *et al.*, Cancer Res. 67: 8882-8890 (2007); Horton *et al.*, Cancer Res. 68: 8049-8057 (2008); Zalevsky *et al.*, Blood 113: 3735-3743 (2009); Bruckheimer, Neoplasia 11: 509-517 (2009); WO2006/020114; Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009); и WO2004/074455, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки). Примеры фрагмента сконструированных модификаций эффекторной функции, придаваемой частям Fc, содержащимся в функциональном домене Адаптера, который увеличивает ADCC, включают одну или несколько модификаций, соответствующих: IgGl-S298A, E333A, K334A; IgGl-S239D, I332E; IgGl-S239D, A330L, I332E; IgGl-P247I, A339D или Q; IgGl-D280H, K290S с или без S298D или V; IgGl-F243L, R292P, Y300L; IgGl-F243L, R292P, Y300L, P396L; и IgGl-F243L, R292P, Y300L, V305I, P396L; где нумерация остатков в области Fc соответствует индексу EU по Kabat *et al.* (Kabat *et al.*, Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition).

[00299] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит функциональный домен, который содержит фрагмент антитела, который придает Адаптеру биологические или биохимические характеристики иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления, фрагмент антитела обладает характеристикой, выбранной из: способности к нековалентной димеризации, способности локализоваться в месте опухоли

и увеличенного периода полужизни в сыворотке по сравнению с Адаптером без фрагмента антитела. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер по меньшей мере так же стабилен, как и соответствующий фрагмент антитела без Адаптера. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер более стабилен, чем соответствующий фрагмент антитела без Адаптера. Стабильность Адаптерного белка можно измерить с использованием общепринятых способов, включая, например, методы ELISA. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер стабилен в цельной крови (*in vivo* или *ex vivo*) при 37°C в течение по меньшей мере примерно 10 часов, по меньшей мере примерно 15 часов, по меньшей мере примерно 20 часов, по меньшей мере примерно 24 часов, по меньшей мере примерно 25 часов, по меньшей мере примерно 30 часов, по меньшей мере примерно 35 часов, по меньшей мере примерно 40 часов, по меньшей мере примерно 45 часов, по меньшей мере примерно 48 часов, по меньшей мере примерно 50 часов, по меньшей мере примерно 55 часов, по меньшей мере примерно 60 часов, по меньшей мере примерно 65 часов, по меньшей мере примерно 70 часов, по меньшей мере примерно 72 часов, по меньшей мере примерно 75 часов, по меньшей мере примерно 80 часов, по меньшей мере примерно 85 часов, по меньшей мере примерно 90 часов, по меньшей мере примерно 95 часов, или по меньшей мере примерно 100 часов (включая любое время между перечисленными). В одном варианте осуществления, Адаптер содержит эффекторный домен иммуноглобулина или домен, влияющий на период полужизни, который соответствует домену или фрагменту иммуноглобулина, в котором по меньшей мере часть одного или нескольких доменов константной области изменена для обеспечения желаемых биохимических характеристик, таких как пониженные или повышенные эффекторные функции, способность к нековалентной димеризации, повышенная способность локализоваться в месте опухоли, уменьшение периода полужизни в сыворотке или увеличение периода полужизни в сыворотке по сравнению с фрагментом иммуноглобулина, имеющим соответствующую неизмененную последовательность иммуноглобулина. Эти изменения доменов константной области могут представлять собой аминокислотные замены, вставки или делеции.

[00300] В одном варианте осуществления, Адаптер содержит функциональный домен, который содержит аминокислотную последовательность эффекторного домена иммуноглобулина или производного эффекторного домена иммуноглобулина, который придает Адаптеру антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC). В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит последовательность эффекторного домена иммуноглобулина, которая была модифицирована для увеличения ADCC (*см.*, *например,* Bruhns, Blood 113: 3716-3725 (2009); Shields, J. Biol. Chem. 276: 6591-6604 (2001); Lazar, PNAS 103: 4005-4010 (2006); Stavenhagen, Cancer Res. 67: 8882-8890 (2007); Horton, Cancer Res. 68: 8049-8057 (2008); Zalevsky, Blood 113: 3735-3743 (2009); Bruckheimer, Neoplasia 11: 509-517 (2009); WO 06/020114; Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009); и WO 04/074455, содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки). Примеры сконструированных модификаций

фрагмента иммуноглобулина, содержащихся в аминокислотной последовательности Адаптера, которая увеличивает ADCC, включают последовательности эффекторного домена иммуноглобулина, имеющие одну или несколько модификаций, соответствующих: IgG1-S298A, E333A, K334A; IgG1-S239D, I332E; IgG1-S239D, A330L, I332E; IgG1-P247I, A339D или Q; IgG1-D280H, K290S с или без S298D или V; IgG1-F243L, R292P, Y300L; IgG1-F243L, R292P, Y300L, P396L; и IgG1-F243L, R292P, Y300L, V305I, P396L; где нумерация остатков в области Fc соответствует индексу EU по Kabat *et al.* (Kabat *et al.*, Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition, включенной в настоящий документ посредством ссылки).

[00301] В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит функциональный домен, который содержит аминокислотную последовательность эффекторного домена иммуноглобулина или производное эффекторного домена иммуноглобулина, который придает Адаптеру антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP). В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит последовательность эффекторного домена иммуноглобулина, которая была модифицирована для увеличения антителозависимого клеточного фагоцитоза (ADCP); (*см., например,* Shields *et al.*, J. Biol. Chem. 276: 6591-6604 (2001); Lazar *et al.*, PNAS 103: 4005-4010 (2006); Stavenhagen *et al.*, Cancer Res. 67: 8882-8890 (2007); Richards *et al.*, Mol. Cancer Ther. 7: 2517-2527 (2008); Horton *et al.*, Cancer Res. 68: 8049-8057 (2008), Zalevsky *et al.*, Blood 113: 3735-3743 (2009); Bruckheimer *et al.*, Neoplasia 11: 509-517 (2009); WO 06/020114; Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009); и WO 04/074455, содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки). Примеры сконстурированных модификаций фрагмента иммуноглобулина, содержащихся в аминокислотной последовательности Адаптера, которая увеличивает ADCP, включают последовательности эффекторного домена иммуноглобулина, имеющие одну или несколько модификаций, соответствующих: IgG1-S298A, E333A, K334A; IgG1-S239D, I332E; IgG1-S239D, A330L, I332E; IgG1-P247I, A339D или Q; IgG1-D280H, K290S с или без S298D или V; IgG1-F243L, R292P, Y300L; IgG1-F243L, R292P, Y300L, P396L; IgG1-F243L, R292P, Y300L, V305I, P396L; и IgG1-G236A, S239D, I332E; где нумерация остатков в области Fc соответствует индексу EU по Kabat *et al.* (Kabat *et al.*, Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition, включенной в настоящий документ посредством ссылки).

[00302] В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит функциональный домен, который содержит аминокислотную последовательность эффекторного домена иммуноглобулина или производное эффекторного домена иммуноглобулина, который придает Адаптеру комплементзависимую цитотоксичность (CDC). В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит последовательность эффекторного домена иммуноглобулина, которая была модифицирована для повышения комплементзависимой цитотоксичности (CDC) (*см., например,* Idusogie *et al.*, J. Immunol. 166: 2571-2575 (2001); Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20:

685-691 (2009); и Natsume *et al.*, Cancer Res. 68: 3863-3872 (2008), содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки). Например, Адаптеры могут содержать фрагмент или домен антитела, который содержит одну или несколько из следующих модификаций, повышающих CDC: IgG1-K326A, E333A; IgG1-K326W, E333S, IgG2-E333S; где нумерация остатков в области Fc соответствует индексу EU по Kabat *et al.* (Kabat *et al.*, Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition, включенной в настоящий документ посредством ссылки).

[00303] В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит функциональный домен, который содержит аминокислотную последовательность эффекторного домена иммуноглобулина или производное эффекторного домена иммуноглобулина, которая придает Адаптеру способность связывать рецептор FcgammaRIIb. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит последовательность эффекторного домена иммуноглобулина, которая была модифицирована для увеличения ингибирующего связывания с рецептором FcgammaRIIb (*см., например,* Chu *et al.*, Mol. Immunol. 45: 3926-3933 (2008)). Примером сконструированной модификации фрагмента иммуноглобулина, содержащейся в аминокислотной последовательности Адаптера, которая увеличивает связывание с ингибирующим рецептором FcgammaRIIb, является IgG1-S267E, L328F.

[00304] Период полужизни IgG опосредован его pH-зависимым связыванием с неонатальным рецептором FcRn. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит функциональный домен, который содержит аминокислотную последовательность эффекторного домена иммуноглобулина или производное эффекторного домена иммуноглобулина, который придает Адаптеру способность связывать неонатальный рецептор FcRn. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит функциональный домен, который содержит последовательность связывающего домена FcRn иммуноглобулина, который был модифицирован для усиления связывания с FcRn (см., например, Petkova *et al.*, Int. Immunol. 18: 1759-1769 (2006); Dall'Acqua *et al.*, J. Immunol.169: 5171-5180 (2002); Oganesyan *et al.*, Mol. Immunol. 46: 1750-1755 (2009); Dall'Acqua *et al.*, J. Biol. Chem. 281: 23514-23524 (2006), Hinton *et al.*, J. Immunol. 176: 346-356 (2006); Datta-Mannan *et al.*, Drug Metab. Dispos. 35: 86-94 (2007); Datta-Mannan *et al.*, J. Biol. Chem. 282: 1709-1717 (2007); WO 06/130834; Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009); и Yeung *et al.*, J. Immunol. 182: 7663-7671 (2009), содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки).

[00305] В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит функциональный домен, который содержит последовательность эффекторного домена иммуноглобулина, модифицированную для обеспечения селективной аффинности к FcRn при pH 6,0, но не при pH 7,4. Например, функциональный домен Адаптера может содержать фрагмент или домен антитела, который содержит одну или несколько из следующих модификаций, увеличивающих период полужизни: IgG1-M252Y, S254T, T256E; IgG1-T250Q, M428L; IgG1-H433K, N434Y; IgG1-N434A; и IgG1-T307A, E380A, N434A; где

нумерация остатков в области Fc соответствует индексу EU по Kabat *et al.* (Kabat *et al.*, Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition, включенной в настоящий документ посредством ссылки).

[00306] Согласно другому варианту осуществления, Адаптер содержит функциональный домен, который содержит аминокислотную последовательность, соответствующую эффекторному домену иммуноглобулина, который был модифицирован так, чтобы содержать по меньшей мере одну замену в его последовательности, соответствующую положению области Fc (*например*, Fc гамма), выбранному из: 238, 239, 246, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 и 439, где нумерация остатков в области Fc соответствует системе нумерации EU по Kabat *et al.* (Kabat *et al.*, Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition, включенной в настоящий документ посредством ссылки). В конкретном варианте осуществления Адаптер содержит функциональный домен, который содержит последовательность производного эффекторного домена иммуноглобулина, где по меньшей мере один остаток, соответствующий положению 434, представляет собой остаток, выбранный из: A, W, Y, F и H. Согласно другому варианту осуществления, Адаптер содержит последовательность производного эффекторного фрагмента иммуноглобулина, имеющую следующие соответствующие замены S298A/E333A/K334A. В дополнительном варианте осуществления, Адаптер содержит производное эффекторного домена иммуноглобулина, имеющее замену, соответствующую K322A. В другом варианте осуществления, Адаптер содержит последовательность производного эффекторного домена иммуноглобулина, имеющую одну или любую комбинацию следующих замен K246H, H268D, E283L, S324G, S239D и I332E. Согласно еще одному варианту осуществления, Адаптер содержит последовательность производного эффекторного домена иммуноглобулина, имеющую замены, соответствующие D265A/N297A.

[00307] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит функциональный домен, который содержит последовательность эффекторного домена иммуноглобулина, которая была подвергнута гликоконструированию или мутирована для усиления эффекторной функции с использованием методов, известных в данной области техники. Например, инактивация (путем точечных мутаций или другими способами) последовательности домена константной области, содержащейся в Адаптере, может снизить связывание циркулирующего Адаптера с рецептором Fc, тем самым увеличивая локализацию опухоли. В других случаях, может оказаться, что модификации константной области соответствующие некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, уменьшают связывание комплемента и, таким образом, уменьшают период полужизни в сыворотке и неспецифическое связывание конъюгированного цитотоксина. Другие модификации константной области могут быть использованы для модификации

дисульфидных связей или олигосахаридных групп, которые обеспечивают улучшенную локализацию благодаря повышенной антигенной специфичности или гибкости антитела. Полученный физиологический профиль, биодоступность и другие биохимические эффекты модификаций, такие как локализация опухоли, биораспределение и период полужизни в сыворотке, могут быть легко измерены и количественно определены с использованием хорошо известных иммунологических методов без ненужных экспериментов.

Адаптер в виде химических конъюгатов

[00308] Адаптер, который способствует специфическому связыванию с представляющими интерес мишенями, может быть химически конъюгирован с различными соединениями, такими как флуоресцентные красители, радиоизотопы, хроматографические композиции (*например,* микроностели, смолы, гели и т.д.) и химиотерапевтические агенты. Конъюгаты Адаптера находят применение, которое включает, но не ограничено ими, очистку, диагностику, анализ, производство и терапию.

[00309] Присущее отсутствие цистеинов в последовательности Адаптера обеспечивает возможность введения уникальных цистеинов для целей сайт-специфической конъюгации.

[00310] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит по меньшей мере один реакционноспособный остаток. Реакционноспособные остатки полезны, например, в качестве сайтов для присоединения конъюгатов, таких как химиотерапевтические лекарственные средства. Реакционноспособный остаток может представлять собой, например, цистеин, лизин или другой реакционноспособный остаток. Таким образом, цистеин может быть добавлен к Адаптеру либо на N-, либо на C-конце, либо внутри последовательности Адаптера. Цистеин может быть заменен другой аминокислотой в последовательности Адаптера. Кроме того, лизин может быть добавлен к Адаптеру на любом конце или внутри последовательности Адаптера и/или лизин может быть заменен другой аминокислотой в последовательности Адаптера. В одном варианте осуществления, реакционноспособный остаток (*например,* цистеин, лизин и т.д.) расположен в последовательности петли ADBD (*например,* Z1 и Z2 SEQ ID NO: 22-25 или 26). В одном варианте осуществления, реакционноспособный остаток расположен между компонентами Адаптера, *например,* в линкере, расположенном между ADBD и другим компонентом слитого белка Адаптера. Реакционноспособный остаток (*например,* цистеин, лизин и т.д.) также может располагаться внутри последовательности Адаптера. В одном варианте осуществления, Адаптер содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три реакционноспособных остатка. В одном варианте осуществления, Адаптер содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два или по меньшей мере три цистеиновых остатка.

Vd. Получение Адаптеров

[00311] Получение Адаптера, полезного при практическом применении предложенных способов, можно осуществлять с использованием множества стандартных методов химического синтеза, полусинтетических методов и методологий рекомбинантной

ДНК, известных в данной области техники. Также предложен способ получения Адаптера индивидуально или как часть многодоменного слитого белка, в виде растворимых агентов и клеточноассоциированных белков.

[00312] В некоторых вариантах осуществления, общая схема производства Адаптера включает получение эталонного каркаса белка и идентификацию множества остатков внутри каркаса для модификации. В зависимости от варианта осуществления, эталонный каркас может содержать белковую структуру с одной или несколькими альфа-спиральными областями или другую третичную структуру. После идентификации, множество остатков можно модифицировать, например, путем замены аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления замена является консервативной, тогда как в других вариантах осуществления производятся неконсервативные замены. В некоторых вариантах осуществления, природная аминокислота (например, одна из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина или валина) заменяется на эталонный каркас в таргетном положении для модификации. В некоторых вариантах осуществления, модификации не включают замену ни цистеина, ни пролина. После того, как модификации были сделаны во всех идентифицированных положениях, желательных в конкретном варианте осуществления, полученные модифицированные полипептиды (например, Адаптер-кандидат) могут быть рекомбинантно экспрессированы, например, в плазмиде, бактерии, фаге или другом векторе (например, для увеличения количества каждого из модифицированных полипептидов). Модифицированные полипептиды затем могут быть очищены и подвергнуты скринингу для идентификации тех модифицированных полипептидов, которые обладают специфическим связыванием с конкретной представляющей интерес мишенью. В некоторых вариантах осуществления, некоторые модифицированные полипептиды будут демонстрировать повышенную специфичность связывания с представляющей интерес мишенью по сравнению с эталонным каркасом, который в некоторых вариантах осуществления может демонстрировать незначительное связывание или вообще не связываться с данной представляющей интерес мишенью. В дополнительных вариантах осуществления, в зависимости от представляющей интерес мишени, эталонный каркас может демонстрировать некоторое взаимодействие (например, неспецифическое взаимодействие) с представляющей интерес мишенью, тогда как некоторые модифицированные полипептиды будут демонстрировать по меньшей мере примерно двукратное, по меньшей мере примерно пятикратное, по меньшей мере примерно 10-кратное, по меньшей мере примерно 20-кратное, по меньшей мере примерно 50-кратное или по меньшей мере примерно 100-кратное (или более) увеличение специфичности связывания с представляющей интерес мишенью. Необязательно, эталонную последовательность и/или модифицированные полипептиды (например, Адаптер) можно деиммунизировать. Например, остатки или мотивы, которые являются потенциально иммуногенными, могут быть идентифицированы и модифицированы, чтобы уменьшить

или устранить потенциальные иммунные ответы на Адаптер. Дополнительные подробности, касающиеся различных вариантов осуществления получения, селекции и выделения Адаптера, представлены более подробно ниже.

Ve. Рекомбинантная экспрессия Адаптеров

[00313] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер «получают рекомбинантно» (*m.e.* получают с использованием технологии рекомбинантной ДНК). Типовые рекомбинантные способы, доступные для синтеза слитых белков Адаптера, включают, но не ограничены ими, синтез на основе полимеразной цепной реакции (PCR), конкатемеризацию, бесшовное клонирование и рекурсивное направленное лигирование (RDL) (*см., например*, Meyer *et al.*, Biomacromolecules 3: 357-367 (2002), Kurihara *et al.*, Biotechnol. Lett. 27: 665-670 (2005), Haider *et al.*, Mol. Pharm. 2: 139-150 (2005); и McMillan *et al.*, 32: 3643-3646 (1999), содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки).

[00314] Также предложены нуклеиновые кислоты, содержащие полинуклеотидную последовательность, кодирующую Адаптер. Такие полинуклеотиды необязательно дополнительно содержат один или несколько элементов контроля экспрессии. Например, полинуклеотид может содержать один или несколько промоторов или усилителей транскрипции, сайты связывания рибосом, сигналы терминации транскрипции и сигналы полиаденилирования в качестве элементов контроля экспрессии. Полинуклеотид можно встроить в любой подходящий вектор, который может содержаться в любой подходящей для экспрессии клетке-хозяине.

[00315] Экспрессия нуклеиновых кислот, кодирующих Адаптер, обычно достигается путем функционального связывания нуклеиновой кислоты, кодирующей Адаптер, с промотором в векторе экспрессии. Типовые векторы экспрессии содержат терминаторы транскрипции и трансляции, последовательности инициации и промоторы, полезные для регуляции экспрессии желаемой последовательности нуклеиновой кислоты. Способы, известные в данной области техники, можно использовать для рутинного конструирования векторов экспрессии, содержащих последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую Адаптер, вместе с соответствующими сигналами контроля транскрипции/трансляции. Эти способы включают, но не ограничены ими, методы рекомбинантной ДНК in vitro, синтетические методы и рекомбинацию/генетическую рекомбинацию in vivo. Экспрессию полинуклеотида можно осуществлять в любом подходящем экспрессирующем хозяине, известном в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, бактериальные клетки, дрожжевые клетки, клетки насекомых, растительные клетки или клетки млекопитающих. В одном варианте осуществления, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая Адаптер, функционально связана с подходящей последовательностью промотора так, что последовательность нуклеиновой кислоты транскрибируется и/или транслируется в Адаптер у хозяина. Промоторы, полезные для экспрессии в *E.coli,* включают, но не ограничены ими, промотор T7.

[00316] В одном варианте осуществления, вектор, содержащий нуклеиновую

кислоту, кодирующую Адаптер, вводят в клетку-хозяина (*например,* фагмиду) для экспрессии Адаптера. Вектор может оставаться эписомальным или становиться хромосомно интегрированными до тех пор, пока можно транскрибировать вставку, кодирующую терапевтический агент. Векторы могут быть сконструированы с помощью стандартной технологии рекомбинантной ДНК. Векторами могут быть плазмиды, фаги, космиды, фагмиды, вирусы или любые другие типы, известные в данной области техники, которые используются для репликации и экспрессии в прокариотических или эукариотических клетках. Специалисту в данной области техники будет понятно, что в такие векторы можно включать широкий спектр компонентов, известных в данной области техники (таких как элементы контроля экспрессии), включая широкий спектр сигналов транскрипции, таких как промоторы и другие последовательности, которые регулируют связывание РНК полимеразы с промотором. Любой промотор, о котором известно или продемонстрировано, что он эффективен в клетках, в которых будет экспрессироваться вектор, можно использовать для инициации экспрессии Адаптера. Подходящие промоторы могут быть индуцируемыми (*например,* регулируемыми) или конститутивными. Неограничивающие примеры подходящих промоторов включают область раннего промотора SV40, промотор, содержащийся в 3' длинном концевом повторе вируса саркомы Рауса, промотор тимидинкиназы HSV-1 (вируса простого герпеса-1), регуляторные последовательности гена металлотионеина и т.д., а также следующие области транскрипционного контроля животных, которые демонстрируют тканеспецифичность и были использованы у трансгенных животных: область контроля гена эластазы I, которая активна в ацинарных клетках поджелудочной железы; контрольная область гена инсулина, которая активна в бета-клетках поджелудочной железы, контрольная область гена опухоли молочной железы мыши, которая активна в тестикулярных, грудных, лимфоидных и тучных клетках, контрольная область гена альбумина, которая активна в печени, активная контрольная область гена альфа-фетопротеина в печени, контрольная область гена альфа 1-антитрипсина, которая активна в печени, контрольная область гена бета-глобина, которая активна в эритроидных клетках, контрольная область гена основного белка миелина, которая активна в клетках олигодендроцитов в головном мозге, контрольная область гена легкой цепи миозина-2, которая активна в скелетных мышцах, и контрольная область гена рилизинг-гормона гонадотропина, которая активна в гипоталамусе. В конкретном варианте осуществления, промотор представляет собой контрольную область гена иммуноглобулина, которая активна в лимфоидных клетках.

[00317] В одном варианте осуществления, одна или несколько нуклеиновых кислот, кодирующих Адаптер, экспрессируются под контролем конститутивного промотора или, альтернативно, регулируемой системы экспрессии. Подходящие регулируемые системы экспрессии включают, но не ограничены ими, систему экспрессии, регулируемую тетрациклином, систему экспрессии, индуцируемую экдизоном, систему экспрессии lac-переключения, систему экспрессии, индуцируемую глюкокортикоидом, систему промотора, индуцируемую температурой и систему экспрессии, индуцируемую

металлотионеином. Если в системе клетки-хозяина содержится несколько различных нуклеиновых кислот, кодирующих Адаптер, некоторые из нуклеиновых кислот могут экспрессироваться под контролем конститутивного промотора, тогда как другие могут экспрессироваться под контролем регулируемого промотора. Уровни экспрессии можно определить способами, известными в данной области техники, включая вестерн-блоттинг и нозерн-блоттинг.

[00318] Для экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей Адаптер, можно использовать различные системы вектора экспрессии хозяина. Векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие Адаптер или его части или фрагменты, включают плазмидные векторы, одно- и двухцепочечные фаговые векторы, а также вирусные векторы с одно- и двухцепочечной РНК или ДНК. Фаговые и вирусные векторы также можно вводить в клетки-хозяева в форме упакованного или инкапсулированного вируса с использованием известных методов инфицирования и трансдукции. Более того, вирусные векторы могут быть компетентными или, альтернативно, дефектными по репликации. Альтернативно, для получения белка также можно использовать бесклеточные системы трансляции с использованием РНК, полученных из конструкций экспрессии ДНК (*см.*, *например,* WO86/05807 и WO89/01036; и патент США № 5,122,464, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки).

[00319] Как правило, для экспрессии Адаптера, предложенного в настоящем документе, можно использовать любой тип клеток или культивируемую клеточную линию. В некоторых вариантах осуществления, фоновая клеточная линия, используемая для создания сконструированных клеток-хозяев, представляет собой фаг, бактериальную клетку, клетку дрожжей или клетку млекопитающего. Для экспрессии кодирующей последовательности Адаптера можно использовать различные системы вектора экспрессии хозяина. Клетки млекопитающих можно использовать в качестве систем клеток-хозяев, трансфицированных векторами экспрессии рекомбинантной плазмидной ДНК или космидной ДНК, содержащими кодирующую последовательность представляющей интерес мишени и кодирующую последовательность Адаптера.

[00320] Клетки могут представлять собой первичные изоляты из организмов (включая человека), культур или клеточных линий трансформированной или трансгенной природы. В некоторых вариантах осуществления, клетка-хозяин представляет собой клетку человека. В некоторых вариантах осуществления, клетка-хозяин представляет собой Т-клетку человека. В некоторых вариантах осуществления, клетка-хозяин получена от пациента-человека.

[00321] Полезные клетки-хозяева включают, но не ограничены ими, микроорганизмы, такие как бактерии (*например, E.coli* и *B.subtilis)*, трансформированные векторами экспрессии рекомбинантной ДНК бактериофага, плазмидной ДНК или космидной ДНК, содержащими последовательности, кодирующие Адаптер; дрожжи (*например,* Saccharomyces, Pichia), трансформированные рекомбинантными дрожжевыми векторами экспрессии, содержащими последовательности, кодирующие Адаптер; системы

клеток насекомых, инфицированные векторами экспрессии рекомбинантного вируса (*например,* бакуловируса), содержащими последовательности, кодирующие Адаптер; системы растительных клеток, инфицированные векторами экспрессии рекомбинантного вируса (*например,* вируса мозаики цветной капусты, CaMV; вируса табачной мозаики, TMV) или трансформированные векторами экспрессии рекомбинантных плазмид (*например,* Ti плазмиды), содержащими последовательности, кодирующие Адаптер. В конкретных вариантах осуществления, для получения Адаптера используют клеточные системы млекопитающих. В клеточных системах млекопитающих обычно используются конструкции рекомбинантной экспрессии, содержащие промоторы, полученные из генома клеток млекопитающих (*например,* промотор металлотионеина) или из вирусов млекопитающих (*например,* поздний промотор аденовируса; промотор 7,5K вируса коровьей оспы).

[00322] Прокариоты, полезные в качестве клеток-хозяев для получения Адаптера, включают грамотрицательные или грамположительные организмы, такие как *E.coli* и *B.subtilis.* Векторы экспрессии для использования в прокариотических клетках-хозяевах обычно содержат один или несколько фенотипических селектируемых маркерных генов (*например,* генов, кодирующих белки, которые придают резистентность к антибиотикам или которые обеспечивают автотрофные потребности). Примеры полезных прокариотических векторов экспрессии хозяина включают серии векторов pKK223-3 (Pharmacia, Uppsala, Sweden), pGEMl (Promega, Wis., USA), pET (Novagen, Wis., USA) и pRSET (Invitrogen, Calif., USA) (*см., например,* Studier, J. Mol. Biol. 219: 37 (1991) и Schepfer, Gene 124: 83 (1993)). Типовые последовательности промотора, часто используемые в векторах экспрессии прокариотических клеток-хозяев, включают T7 (Rosenberg *et al.*, Gene 56: 125-135 (1987)), бета-лактамазу (пенициллиназу), систему промотора лактозы (Chang *et al.*, Nature 275: 615 (1978)); и Goeddel *et al.*, Nature 281: 544 (1979)), систему промотора триптофана (trp) (Goeddel *et al.*, Nucl. Acids Res. 8: 4057, (1980)) и промотор tac (Sambrook *et al.*, 1990, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2d Ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.).

[00323] В одном варианте осуществления, используют системы эукариотических клеток-хозяев, включая дрожжевые клетки, трансформированные рекомбинантными векторами экспрессии дрожжей, содержащими кодирующую последовательность Адаптера, такие как системы экспрессии, описанные в заявке США. № 60/344,169 и WO 03/056914 (способы получения человекоподобного гликопротеина в не человеческой эукариотической клетке-хозяине) (содержимое каждого из которых полностью включено в качестве ссылки). Примеры дрожжей, которые можно использовать для получения композиций по изобретению, таких как DBD, включают дрожжи из рода Saccharomyces, Pichia, Actinomycetes и Kluyveromyces. Векторы дрожжей обычно содержат точку начала репликации из 2mu дрожжевой плазмиды длиной, автономно реплицирующуюся последовательность (ARS), промоторную область, последовательности для полиаденилирования, последовательности для терминации транскрипции и селектируемый

маркерный ген. Примеры промоторных последовательностей в конструкциях экспрессии дрожжей включают промоторы металлотионеина, 3-фосфоглицераткиназы (Hitzeman, J. Biol. Chem. 255: 2073 (1980)) и других гликолитических ферментов, таких как енолаза, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, гексокиназа, пируватдекарбоксилаза, фосфофруктокиназа, глюкозо-6-фосфатизомераза, 3-фосфоглицератмутаза, пируваткиназа, триозофосфатизомераза, фосфоглюкозоизомераза и глюкокиназа. В данной области техники известны дополнительные подходящие векторы и промоторы для использования в экспрессии дрожжей, а также протоколы трансформации дрожжей. *См.*, *например,* Fleer, Gene 107: 285-195 (1991) и Hinnen, PNAS 75: 1929 (1978).

[00324] Системы культуры клеток-хозяев насекомых и растений также полезны для получения композиций по изобретению. Такие системы клеток-хозяев включают, например, системы клеток насекомых, инфицированные векторами экспрессии рекомбинантного вируса (*например,* бакуловируса), содержащими кодирующую последовательность DBD; системы клеток растений, инфицированные векторами экспрессии рекомбинантного вируса (*например,* вируса мозаики цветной капусты, CaMV; вируса табачной мозаики, TMV) или трансформированные векторами экспрессии рекомбинантной плазмиды (*например,* плазмиды Ti), содержащими кодирующую последовательность DBD, включая, но не ограничиваясь ими, системы экспрессии, описанные в патенте США № 6,815,184; публикации США №№ 60/365,769 и 60/368,047; и WO2004/057002, WO2004/024927 и WO2003/078614, содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00325] В дополнительном варианте осуществления могут быть использованы системы клеток-хозяев, включая системы клеток животных, инфицированные векторами экспрессии рекомбинантных вирусов (*например,* аденовирусов, ретровирусов, аденоассоциированных вирусов, вирусов герпеса, лентивирусов), включая клеточные линии, сконструированные так, чтобы они содержали множественные копии ДНК, кодирующей Адаптер, либо стабильно амплифицированные (CHO/dhfr), либо нестабильно амплифицированные в двойных микрохромосомах (*например,* клеточные линии мышей). В одном варианте осуществления, вектор, содержащий полинуклеотид(ы), кодирующий(е) Адаптер, является полицистронным. Типовые клетки млекопитающих, полезные для получения этих композиций, включают клетки 293 (*например,* 293T и 293F), клетки CHO, клетки BHK, клетки NS0, клетки SP2/0, клетки миеломы YO, клетки миеломы мыши P3X63, клетки PER, PER.C6 (Crucell, Netherlands) клетки VERY, клетки Hela, клетки COS, клетки MDCK, клетки 3T3, клетки W138, клетки BT483, клетки Hs578T, клетки HTB2, клетки BT20, клетки T47D, клетки CRL7O30, клетки HsS78Bst, клетки гибридомы и другие клетки млекопитающих. Дополнительные типовые клетки-хозяева млекопитающих, которые можно использовать при осуществления, изобретения, включают, но не ограничены ими, Т-клетки. Некоторые примеры систем экспрессии и способов селекции описаны в следующих ссылках и цитируемых там ссылках: Borth *et al.*, Biotechnol. Bioen. 71(4): 266-73 (2000), in Werner *et al.*, Arzneimittelforschung/Drug Res. 48(8): 870-80 (1998), Andersen *et*

al., Curr. Op. Biotechnol. 13: 117-123 (2002), Chadd *et al.*, Curr. Op. Biotechnol. 12: 188-194 (2001), и Giddings, Curr. Op. Biotechnol. 12: 450-454 (2001). Дополнительные примеры систем экспрессии и способов селекции описаны в Logan *et al.*, PNAS 81: 355-359 (1984), Birtner *et al.* Methods Enzymol. 153: 51-544 (1987)). Последовательности контроля транскрипции и трансляции для векторов экспрессии клеток-хозяев млекопитающих часто происходят из вирусных геномов. Обычно используемые промоторные последовательности и энхансерные последовательности в векторах экспрессии млекопитающих включают последовательности, полученные из вируса полиомы, аденовируса 2, вируса обезьян 40 (SV40) и цитомегаловируса человека (CMV). Типовые коммерчески доступные векторы экспрессии для использования в клетках-хозяевах млекопитающих включают pCEP4 (Invitrogen) и pcDNA3 (Invitrogen).

[00326] Физические способы введения нуклеиновой кислоты в клетку-хозяина (*например,* клетку-хозяина млекопитающего) включают осаждение фосфатом кальция, липофекцию, бомбардировку частицами, микроинъекцию, электропорацию и другие способы, известные в данной области техники. Способы получения клеток, содержащих векторы и/или экзогенные нуклеиновые кислоты, хорошо известны в данной области техники. *См.*, например, Sambrook *et al.* (2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York).

[00327] Биологические способы введения представляющего интерес полинуклеотида в клетку-хозяина включают использование векторов ДНК и РНК. Вирусные векторы, и особенно ретровирусные векторы, стали наиболее широко используемым способом вставки генов в клетки млекопитающих (*например,* человека). Другие вирусные векторы могут быть получены из лентивирусов, поксвирусов, вируса простого герпеса I, аденовирусов и аденоассоциированных вирусов, и других вирусных векторов, известных в данной области техники. *См.*, например, патенты США №№ 5,350,674 и 5,585,362, содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00328] Способы введения представляющих интерес полинуклеотидов ДНК и РНК в клетку-хозяина включают электропорацию клеток, при которой к клеткам прикладывают электрическое поле с целью увеличения проницаемости клеточной мембраны, что позволяет вводить в клетку химические вещества, лекарственные средства или полинуклеотиды. Конструкции ДНК или РНК, кодирующие Адаптер, можно вводить в клетки млекопитающих или прокариот с помощью электропорации.

[00329] В предпочтительном варианте осуществления, электропорация, клеток приводит к экспрессии CAR на поверхности Т-клеток, NK-клеток, NKT-клеток. Такая экспрессия может быть временной или стабильной в течение жизни клетки. Электропорацию можно осуществить с помощью способов, известных в данной области техники, включая системы трансфекции MaxCyte GT® и STX® (MaxCyte, Gaithersburg, MD, USA).

[00330] Химические средства введения полинуклеотида в клетку-хозяина включают

коллоидные системы дисперсии, такие как комплексы макромолекул, нанокапсулы, микросферы, микроносители и системы на основе липидов, включающие эмульсии масло в воде, мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Типовой коллоидной системой для использования в качестве средства доставки in vitro и in vivo является липосома (*например,* искусственная мембранная везикула). В случае использования невирусной системы доставки, типовым средством доставки является липосома. Предполагается использование липидных составов для введения нуклеиновых кислот в клетку-хозяина (in vitro, ex vivo или in vivo). В другом аспекте, нуклеиновая кислота может быть связана с липидом. Нуклеиновая кислота, связанная с липидом, может быть инкапсулирована в водную часть липосомы, рассеяна внутри липидного бислоя липосомы, прикреплена к липосоме посредством связывающей молекулы, которая связана как с липосомой, так и с олигонуклеотидом, захвачена липосомой, образовывать комплекс с липосомой, диспергированной в растворе, содержащем липид, смешана с липидом, объединена с липидом, содержаться в виде суспензии в липиде, содержаться или образовывать комплекс с мицеллой или иным образом быть связана с липидом. Композиции, связанные с липидом, липидом/ДНК или липидом/экспрессирующим вектором, не ограничены какой-либо конкретной структурой в растворе. Например, они могут присутствовать в двухслойной структуре в виде мицелл или в «свернутой» структуре. Их также можно просто перемешать в растворе, возможно, образуя агрегаты, неоднородные по размеру и форме. Липиды представляют собой жирные вещества, которые могут быть существующими в природе или синтетическими липидами. Например, липиды включают жировые капли, которые в природе встречаются в цитоплазме, а также класс соединений, которые содержат длинноцепочечные алифатические углеводороды и их производные, такие как жирные кислоты, спирты, амины, аминоспирты и альдегиды.

[00331] Липиды, пригодные для использования, можно получить из коммерческих источников. Например, димиристоилфосфатидилхолин («DMPC») можно получить от Sigma, St. Louis, MO; дицетилфосфат («DCP») можно получить от K&K Laboratories (Plainview, NY); холестерин («Choi») можно получить от Calbiochem-Behring; димиристоилфосфатидилглицерин («DMPG») и другие липиды можно получить от Avanti Polar Lipids, Inc. (Birmingham, AL). Исходные растворы липидов в хлороформе или хлороформе/метаноле можно хранить при температуре примерно -20°C. В качестве единственного растворителя можно использовать хлороформ, поскольку он легче испаряется, чем метанол. «Липосома» представляет собой общий термин, охватывающий множество одно- и многослойных липидных носителей, образующихся в результате образования закрытых липидных бислоев или агрегатов. Липосомы можно охарактеризовать как имеющие везикулярные структуры с двухслойной фосфолипидной мембраной и внутренней водной средой. Мультиламеллярные липосомы имеют несколько липидных слоев, разделенных водной средой. Они образуются спонтанно, когда фосфолипиды суспендируют в избытке водного раствора. Липидные компоненты подвергаются самоперегруппировке до образования закрытых структур и захватывают воду

и растворенные вещества между липидными бислоями (Ghosh *et al.*, Glycobiology 5: 505-510 (1991)). Однако также включены композиции, которые имеют в растворе структуру, отличную от нормальной везикулярной структуры. Например, липиды могут принимать мицеллярную структуру или просто существовать в виде неоднородных агрегатов липидных молекул. Также рассматриваются комплексы липофектамин-нуклеиновая кислота.

[00332] Независимо от способа, используемого для введения экзогенных нуклеиновых кислот в клетку-хозяина, или присутствия последовательности рекомбинантной нуклеиновой кислоты в клетке-хозяине, можно рутинно подтвердить с помощью различных анализов, известных в данной области техники. Такие анализы включают, например, «молекулярно-биологические» анализы, известные в данной области техники, такие как саузерн- и нозерн-блоттинг, RT-PCR и PCR; «биохимические» анализы, такие как обнаружение присутствия или отсутствия конкретного пептида, *например,* с помощью иммунологических методов (ELISA и вестерн-блоттинг) или с помощью описанных в настоящем документе анализов для идентификации агентов, подпадающих под объем изобретения.

[00333] Репортерные гены используются для идентификации потенциально трансфицированных клеток и для оценки функциональности регуляторных последовательностей. В общем, репортерный ген представляет собой ген, который не присутствует и не экспрессируется организмом, тканью или клеткой реципиента и который кодирует полипептид, экспрессия которого проявляется каким-либо легко обнаруживаемым свойством, *например*, ферментативной активностью. Экспрессию репортерного гена анализируют в подходящее время после введения ДНК в клетки реципиента. Неограничивающий список подходящих репортерных генов может включать гены, кодирующие люциферазу, бета-галактозидазу, хлорамфениколацетилтрансферазу, секретируемую щелочную фосфатазу или ген зеленого флуоресцентного белка (например, Ui-Tei *et al.*, FEBS Lett. 479: 79-82 (2000)). Подходящие системы экспрессии известны в данной области техники и могут быть получены с использованием известных методов или получены коммерческим путем. В общем, в качестве промотора идентифицируют конструкцию с минимальной 5'-фланкирующей областью, показывающую самый высокий уровень экспрессии репортерного гена. Такие области промотора можно обычно связывать с репортерным геном и использовать для оценки способности агентов модулировать транскрипцию, управляемую промотором.

[00334] В системах экспрессии вектора млекопитающего хозяина можно использовать ряд систем селекции, включающих, но не ограниченных ими, гены тимидинкиназу вируса простого герпеса, гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазу и аденинфосфорибозилтрансферазу (Lowy *et al.*, Cell 22: 817 (1980)), которые могут быть использованы в клетках tk^-, $hgprt^-$ или $aprt^-$, соответственно. Кроме того, резистентность к антиметаболитам может быть использована в качестве основы селекции, *например,* для dhfr, gpt, neo, hygro, trpB, hisD, ODC (орнитиндекарбоксилазы) и системы глутаминсинтазы.

Vf. Очистка Адаптера

[00335] После получения Адаптера путем рекомбинантной экспрессии его можно очистить любым способом, известным в данной области техники для очистки рекомбинантного белка, например, с помощью хроматографии (*например*, ионообменной, аффинной и классифицирующей колоночной хроматографии), центрифугирования, дифференциальной растворимости или любым другим стандартным методом очистки белков. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер необязательно слит с гетерологичными полипептидными последовательностями, описанными в настоящем документе или иным образом известными в данной области техники, для облегчения очистки. Более конкретно, предполагается, что лиганды (*например,* антитела и другие аффинные матрицы) для аффинных колонок Адаптера для аффинной очистки, и что необязательно Адаптер или другие компоненты слитой композиции Адаптера, которые связаны этими лигандами, удаляются из композиции перед до окончательной подготовки Адаптера с использованием методов, известных в данной области техники.

Vg. Химический синтез Адаптеров

[00336] В дополнение к рекомбинантным способам, получение Адаптера также можно осуществлять с использованием органического химического синтеза желаемого полипептида с использованием множества жидкофазных и твердофазных химических процессов, известных в данной области техники. Различные автоматические синтезаторы коммерчески доступны и могут использоваться в соответствии с известными протоколами. *См.*, например, Tam *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 105: 6442 (1983); Merrifield, Science 232: 341-347 (1986); Barany and Merrifield, The Peptides, Gross and Meienhofer, eds, Academic Press, New York, 1- 284; Barany *et al.*, Int. J. Pep. Protein Res. 30: 705-739 (1987); Kelley *et al.* in Genetic Engineering Principles and Methods, Setlow, J. K., ed. Plenum Press, NY. 1990, vol. 12, pp. 1-19; Stewart *et al.*, Solid-Phase Peptide Synthesis, W.H. Freeman Co., San Francisco, 1989. Одним из преимуществ этих методик является то, что они позволяют включать не существующие в природе аминокислотные остатки в последовательность Адаптера.

[00337] Адаптеры, которые используются в способах настоящего изобретения, могут быть модифицированы во время или после синтеза или трансляции, *например,* путем гликозилирования, ацетилирования, бензилирования, фосфорилирования, амидирования, пегилирования, формилирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолитического расщепления, связывания с молекулой антитела, гидроксилирования, йодирования, метилирования, миристоилирования, окисления, пегилирования, протеолитического процессинга, фосфорилирования, пренилирования, рацемизации, селеноилирования, сульфатирования, убиквитинирования и т.д. (*см., например,* Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties, 2d Ed. (W.H. Freeman and Co., N.Y., 1992); Postranslational Covalent Modification of Proteins, Johnson, ed. (Academic Press, New York, 1983), pp. 1-12; Seifter, Meth. Enzymol. 182: 626-646 (1990); Rattan, Ann. NY Acad. Sci. 663: 48-62 (1992).) В конкретных вариантах осуществления, пептиды ацетилируются на N-конце и/или амидируются на C-конце.

[00338] Любая из многочисленных химических модификаций может быть осуществлена известными методами, включая, но не ограничиваясь ими, ацетилирование, формилирование и т.д. Кроме того, производное может содержать одну или несколько неклассических аминокислот.

VI. Химерные антигенные рецепторы

[00339] Как предложено в настоящем документе, химерные антигенные рецепторы (CAR) представляют собой многодоменные белки, которые содержат внеклеточный домен, содержащий ADBD, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. Такие CAR можно экспрессировать на поверхности клеток (*например,* как описано в Разделе VII) и использовать в комбинации с Адаптерами (*например,* как описано в Разделе V), например, для уничтожения клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления, ADBD состоит, по меньшей мере частично, из полипептида, связывающегося с мишенью, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, внутриклеточный сигнальный домен выбран из группы: домена CD3 дзета человека, домена 41BB, домена CD28 и любой их комбинации. В зависимости от варианта осуществления, костимулирующая сигнальная область содержит внутриклеточный домен костимулирующей молекулы, выбранной из группы: CD27, CD28, 41BB, OX40, CD30, CD40, PD1, антигена-1, ассоциированного с функцией лимфоцитов (LFA1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7H3, лиганда, специфически связывающегося с CD83, и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит слитый белок, который включает дополнительный полипептид, который связывается с мишенью. Также предложены выделенные последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие CAR, которые включают полипептиды, связывающиеся с мишенью, как часть (или все) таргетные области.

[00340] В некоторых вариантах осуществления, ADBD CAR содержит по меньшей мере один альтернативный домен связывания каркаса (*например,* домен D или аффитело), сконструированный для придания специфичности связывания мембраносвязанному CAR. Рецептор, содержащий альтернативный домен, связывающий каркас, может экспрессироваться клетками любого типа.

[00341] В одном варианте осуществления, CAR состоит из следующих элементов: внеклеточного домена, трансмембранного домена и цитоплазматического домена, где цитоплазматический домен содержит сигнальный домен. В другом варианте осуществления, CAR состоит из внеклеточного домена и трансмембранного домена. В дополнительном варианте осуществления, CAR состоит из внеклеточного домена, состоящего из одного или нескольких ADBD с одинаковой или различной специфичностью. В одном варианте осуществления, внутриклеточный домен (*например,* цитоплазматический домен) CAR содержит внутриклеточный домен цепи CD3 дзета. В другом варианте осуществления, внутриклеточный сигнальный домен CAR состоит из части внутриклеточного домена цепи CD3 дзета. В дополнительном варианте осуществления, внутриклеточный домен CAR содержит внутриклеточный домен цепи CD3

дзета и костимулирующую сигнальную область. Костимулирующая сигнальная область относится к части CAR, содержащей весь или часть внутриклеточного домена костимулирующей молекулы. Костимулирующие молекулы и части этих молекул, которые способны придавать костимулирующие свойства CAR, известны в данной области техники и могут быть рутинно включены в CAR. Кроме того, для дальнейшего усиления или снижения передачи сигналов рецептора могут быть введены усечения или мутации этих внутриклеточных сигнальных и костимулирующих доменов. В предпочтительных вариантах осуществления, Т-клетку генетически модифицируют для стабильной экспрессии CAR. В таких вариантах осуществления, цитоплазматический домен CAR может быть сконструирован таким образом, чтобы он содержал сигнальный домен CD28 и/или 41BB сам по себе или был объединен с любым(и) другим(и) желаемым(и) цитоплазматическим(и) доменом(ами), полезным в контексте изобретения. В одном варианте осуществления, цитоплазматический домен CAR может быть сконструирован таким образом, чтобы он дополнительно содержал сигнальный домен CD3-дзета. В одном варианте осуществления, CAR содержит внеклеточный домен, внеклеточный белковый линкер с трансмембранным доменом, который проходит через клеточную мембрану (например, обнаруженный в Т-клетках или NK-клетках), и цитоплазматический домен, необязательно содержащий несколько сигнальных модулей. В некоторых вариантах осуществления, CAR может также содержать эпитопную метку. В некоторых вариантах осуществления, цитоплазматический домен CAR может включать, но не ограничиваться ими, сигнальные модули CD3-дзета, 41BB и CD28 и их комбинации.

VIa. Внеклеточный домен, связывающий антигенную детерминанту CAR

[00342] CAR, предложенные в настоящем документе, содержат один или несколько доменов, связывающих антигенную детерминанту (ADBD). ADBD CAR может быть любым ADBD, описанным в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе III). Типовой ADBD содержит полипептид, *например,* молекулу антитела (которая включает антитело и его антигенсвязывающие фрагменты, *например,* иммуноглобулин, однодоменное антитело (sdAb) и scFv) или каркас не антитела (*например,* домен D или аффитело).

[00343] В зависимости от желаемого(ых) таргетируемого (ых) антигена(ов), внеклеточный домен CAR может быть сконструирован таким образом, чтобы он включал один или несколько доменов, связывающих антигенную детерминанту (ADBD), которые специфически связывают желаемый(е) антиген(ы)-мишень(и). Например, в одном варианте осуществления, CAR сконструирован для таргетирования CD19, и CD19-связывающий ADBD включен во внеклеточный домен CAR. Альтернативно, внеклеточный домен CAR может включать более одного ADBD, тем самым придавая CAR мультиспецифичность или мультивалентность.

[00344] Выбор ADBD во внеклеточном домене CAR зависит от идентичности таргетируемой клетки или клеток. Например, внеклеточный домен CAR может быть сконструирован таким образом, чтобы специфически связываться с белками клеточной

поверхности, такими как рецептор, на той же или другой клетке. В других вариантах осуществления, внеклеточный домен CAR сконструирован так, чтобы специфически связываться с растворимой молекулой, такой как иммуноглобулин. В других вариантах осуществления, представляющие интерес мишени, связанные CAR, включают мишени, связанные с вирусными, бактериальными и паразитарными инфекциями, заболеваниями и нарушениями иммунной системы (*например,* аутоиммунными заболеваниями).

[00345] В других вариантах осуществления, внеклеточный домен CAR содержит один или несколько ADBD, которые связывают лиганд, который действует как маркер клеточной поверхности на клетках-мишенях, связанных с раком. В некоторых вариантах осуществления, ADBD таргетируют и связывают опухолевый или раковый антиген его (*например,* TAA, TSA, CAA, CSA или другой опухолевый антиген, описанный в настоящем документе или иным образом известный в данной области техники). Соответственно, в настоящем документе предложены способы создания CAR, их применение для создания химерных клеток, таких как Т-клетки человека и естественные киллеры, и применение этих химерных Т- и NK-клеток в адоптивной иммунотерапии.

[00346] Выбор ADBD может зависеть от типа и количества лигандов или рецепторов, которые определяют поверхность клетки-мишени. Например, ADBD может быть выбран для распознавания лиганда или рецептора, который действует как маркер клеточной поверхности на клетках-мишенях, связанных с конкретным болезненным состоянием. Примеры маркеров клеточной поверхности, которые могут действовать как лиганды или рецепторы, включают маркер клеточной поверхности, связанный с конкретным болезненным состоянием, *например,* маркеры клеточной поверхности для вирусных заболеваний, бактериальных заболеваний, паразитарных инфекций, аутоиммунных заболеваний и нарушений, связанных с нежелательной пролиферацией клеток, *например,* рака, такого как рак, описанный в настоящем документе.

[00347] Представляющей интерес мишенью, специфически связанной с помощью ADBD CAR, может быть любая молекула, для которой желательно, чтобы CAR или Адаптер связывались, *например,* любой из AD, описанных в Разделе IIa.

[00348] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с мишенью, указанной в Таблице 4. В дополнительных вариантах осуществления, ADBD содержит 1, 2, 3, 4, 5, 1-5, 1-10 или более 10 последовательностей домена D, перечисленных в Таблице 3 (*например,* SEQ ID NO: 44-1078 или 1079). В некоторых вариантах осуществления, ADBD содержит 1, 2, 3, 4, 5, 1-5, 1-10 или более 10 различных последовательностей домена D, перечисленных в Таблице 3.

[00349] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с BCMA (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 5). В некоторых вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-338 и 339.

[00350] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CS1 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 1138). В некоторых вариантах

осуществления, ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 780-794 и 795.

[00351] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с HER2 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 42). В некоторых вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 800-839 и 840.

[00352] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD123 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 11). В некоторых вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 340-772 и 773.

[00353] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с AFP (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 14 или 15). В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с AFP p26 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123). В некоторых вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 841-983 и 984.

[00354] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD137 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 1081). В дополнительных вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 985-990 и 991.

[00355] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD47. В дополнительных вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 992-995 и 996.

[00356] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CTLA4. В дополнительных вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD SEQ ID NO: 997.

[00357] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с DR5. В дополнительных вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 998-1006, 1070-1072 и 1073.

[00358] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с KIR. В дополнительных вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1007, 1008 и 1009.

[00359] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с PDL1. В дополнительных вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079.

[00360] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с TIM3. В дополнительных вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD SEQ ID NO: 1017.

[00361] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с PD1. В дополнительных вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD,

выбранную из группы: SEQ ID NO: 1018, 1019 и 1020.

[00362] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD137. В дополнительных вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 985-990 и 991.

[00363] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD19 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 3). В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD20 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 6-9 или 10). В дополнительных вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059.

[00364] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD22 (*например,* полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 41). В дополнительных вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069.

[00365] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с внутриклеточным белком. В дополнительных вариантах осуществления, ADBD содержит последовательность DD, которая связывает внутриклеточный белок, выбранный из группы: эластин, Tyk2, Jak1, Jak2, Jak3, LCK, ZAP-70 и GRB2.

[00366] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с внеклеточным доменом (ECD) CD45 человека(*например,* остатками 29-766 SEQ ID NO: 1106).

[00367] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD26 (*например,* остатками 29-766 SEQ ID NO: 1113).

[00368] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD30 (*например,* остатками 19-379 SEQ ID NO: 1114).

[00369] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD33 (*например,* остатками 18-259 SEQ ID NO: 1115).

[00370] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывается с CD38 (*например,* остатками 43-300 SEQ ID NO: 1116).

[00371] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывает опухолевый антиген или раковый антиген, который содержит один или несколько антигенных эпитопов рака, иммунологически распознаваемых инфильтрирующими опухоль лимфоцитами (TIL), полученными из рака или опухоли млекопитающего.

[00372] В некоторых вариантах осуществления, ADBD связывает AD, экспрессируемый на поверхности иммунных эффекторных клеток.

[00373] В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с AD (*например,* в Адаптере и/или на клетке-мишени), который присутствует во встречающемся в природе белке или другой молекуле. В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с AD, который является эндогенным для человека.

[00374] В некоторых вариантах осуществления CAR, предложенный в настоящем документе, содержит ADBD (*например,* фрагмент антитела или ASBD), который

связывается с пептидом, презентированным MHC. Обычно пептиды, полученные из эндогенных белков, заполняют карман молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC) I класса и распознаются Т-клеточными рецепторами (TCR) на CD8+Т-лимфоцитах. Комплексы MHC I класса конститутивно экспрессируются всеми ядросодержащими клетками. При раке, вирус-специфические и/или опухолеспецифические комплексы пептид/MHC представляют собой уникальный класс мишеней на клеточной поверхности для иммунотерапии. Были описаны TCR-подобные антитела, таргетирующие пептиды, полученные из вирусных или опухолевых антигенных детерминант в контексте лейкоцитарного антигена человека (HLA)-A1 или HLA-A2 (см., например, Sastry *et al.*, J. Virol. 85(5): 1935-1942 (2011); Sergeeva *et al.*, Blood 117(16): 4262-4272 (2011); Verma *et al.*, J. Immunol. 184(4): 2156-2165(2010); Willemsen *et al.*, Gene Ther. 8(21): 1601-1608 (2001); Dao *et al.*, Sci. Transl. Med. 5(176): 176ra33 (2013); Tassev *et al.*, Cancer Gene Ther. 19(2): 84-100 (2012)). Например, TCR-подобное антитело можно идентифицировать путем скрининга библиотеки, такой как библиотека фагового дисплея scFv человека. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, описание предлагает CAR, который содержит ADBD, который связывается с MHC-презентированным пептидом молекулы, выбранной из любого опухолевого антигена, описанного выше, который экспрессируется внутриклеточно, *например*, p53, BCR-Ab1, Ras, K-ras, NY-ESO-1 и c-met.

[00375] В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD, который представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD, который представляет собой scFv. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD, который представляет собой альтернативный домен, связывающий каркас. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD, который представляет собой домен D. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит рецептор Т-клеток или его антигенсвязывающий фрагмент.

[00376] В настоящем документе также предложены CAR, где CAR содержит множество ADBD. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит множество одинаковых ADBD. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит множество разных ADBD. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит множество ADBD, которые связываются с одной и той же антигенной детерминантой. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит множество ADBD, где связывающие домены связываются с разными AD. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит множество ADBD, где связывающие домены связываются с разными AD в одной и той же клетке. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит множество ADBD, где связывающие домены связываются с разными AD на разных клетках.

[00377] В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит множество, *например,* 2, 3, 4, 5 или более 5 ADBD (*например,* домены D, аффитела или scFv), где каждый ADBD способен связываться с антигеном-мишень. В одном варианте осуществления, два или более ADBD CAR могут связываться с разными AD. В дополнительном варианте осуществления, два или более ADBD CAR могут связываться с

одним и тем же антигеном, *например,* с одним и тем же или разными эпитопами одного и того же антигена. В одном варианте осуществления, множество ADBD CAR связаны друг с другом, *например,* С-конец первого ADBD связан с N-концом второго ADBD. В одном из вариантов осуществления, С-конец первого ADBD связан с N-концом второго ADBD ковалентной связью, *например,* пептидной связью.

[00378] В некоторых вариантах осуществления, линкер или шарнирная область содержится между одним или несколькими ADBD, *например,* линкер или шарнирная область расположены между С-концом первого ADBD и N-концом второго ADBD. В качестве примера, антигенсвязывающий член, содержащий два ADBD (*например,* $ADBD_1$ и $ADBD_2$), может быть расположен в следующей конфигурации: [$ADBD_1$]-[линкер/шарнир]-[$ADBD_2$]. Дополнительные ADBD могут быть добавлены аналогичным образом, необязательно с линкерными или шарнирными областями, расположенными между С-концом ADBD и N-концом следующего ADBD. Линкеры или шарнирные области, подходящие для использования при связывании множества антигенсвязывающих членов, являются гибкими, нерасщепляемыми и обеспечивают практически свободное движение каждого ADBD независимо от других ADBD, что способствует одновременному связыванию с несколькими AD мишенями. Можно использовать любой гибкий линкер или шарнирную область, известную в данной области техники. Примеры линкеров включают пептидные линкеры, содержащие глициновые и сериновые остатки, *например,* (GGGGS)n, где n представляет собой положительное целое число, равное или большее 1, *например,* n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (SEQ ID NO: 43).

VIb. Внеклеточный спейсерный домен

[00379] В некоторых вариантах осуществления, CAR содержат внеклеточный спейсерный домен. Используемый в настоящем документе термин «внеклеточный спейсерный домен» или «ESD» относится к полипептидной последовательности CAR, расположенной между ADBD и трансмембранным доменом. В одном из вариантов осуществления, внеклеточный спейсерный домен обеспечивает достаточное расстояние от внешней поверхности клетки и ADBD, а также гибкость для минимизации пространственных затруднений между клеткой и ADBD.

[00380] В конкретных вариантах осуществления, внеклеточный спейсерный домен является достаточно коротким или гибким, чтобы не препятствовать взаимодействию клетки, которая включает CAR, с клеткой, несущей AD, *например,* клеткой-мишенью. В одном из вариантов осуществления, внеклеточный спейсерный домен имеет длину от 2 до 20, от 5 до 15, от 7 до 12 или от 8 до 10 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления, домен ESD включает по меньшей мере 50, 20 или 10 остатков. В некоторых вариантах осуществления, длина ESD имеет длину от 10 до 300, от 10 до 250 или от 10 до 200 остатков.

[00381] В некоторых вариантах осуществления, расстояние, на которое ESD отстает от клетки, достаточно мало, чтобы шарнир не препятствовал взаимодействию CAR ADBD с поверхностью клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления, ESD отстает менее чем на 20, 15 или 10 нанометров от поверхности цитотоксической клетки. Таким образом,

на пригодность ESD может влиять линейная длина, количество аминокислотных остатков и гибкость ESD. Например, длина ESD IgG4 может достигать 200 аминокислот, но расстояние, на которое он отстает от поверхности цитотоксической клетки, меньше из-за сворачивания домена Ig. CD8 альфа ESD, который имеет ~43 аминокислот при длине длиной ~8 нм. Напротив, ESD IgG4 C2 и C3 имеет длину ~200 аминокислот, но расстояние от поверхности цитотоксических клеток сравнимо с расстоянием ESD CD8 альфа. Не желая быть связанным теорией, на сходство в расширении влияет гибкость.

[00382] В некоторых вариантах осуществления, внеклеточные спейсерные домены включают, но не ограничены ими, Fc фрагменты антител или их фрагменты или производные, шарнирные области антител или их фрагменты или производные, области CH2 антител, области CH3 антител, искусственные спейсерные последовательности или их комбинации. Дополнительные примеры внеклеточных спейсерных доменов включают, но не ограничены ими, шарнир CD8a и искусственные спейсеры, полученные из полипептидов, которые могут быть такими же маленькими, как, например, домены Gly3 или CH1 и CH3 IgG (такие как IgG4 человека). В некоторых вариантах осуществления, внеклеточный спейсерный домен представляет собой любой один или несколько из (i) шарнира, областей CH2 и CH3 IgG4, (ii) шарнирной области IgG4, (iii) шарнира и CH2 IgG4, (iv) шарнирной области CD8a, (v) шарнира, областей CH2 и CH3 IgGl, (vi) шарнирной области IgGl или (vi) шарнира и области CH2 IgGl. Другие внеклеточные спейсерные домены будут очевидны специалистам в данной области техники и могут быть использованы в связи с альтернативными вариантами осуществления, предложенными в настоящем документе.

[00383] В некоторых вариантах осуществления, ESD представляет собой встречающуюся в природе последовательность. В некоторых вариантах осуществления, ESD CAR соответствует ESD белка человека, его фрагмента или короткого олиго- или полипептидного линкера. В некоторых вариантах осуществления, CAR ESD соответствует ESD (шарниру) Ig (иммуноглобулина) человека или его фрагменту. В одном варианте осуществления ESD содержит (*например,* состоит из) аминокислотную последовательность ESD IgG4. Например, в одном варианте осуществления, шарнир содержит (*например,* состоит из) аминокислотную последовательность шарнира IgD. В некоторых вариантах осуществления, шарнир может представлять собой шарнир CD8 человека или его фрагмент. Например, в одном варианте осуществления, шарнир содержит (*например,* состоит из) аминокислотную последовательность шарнира CD8.

[00384] В некоторых вариантах осуществления, ESD представляет собой искусственную последовательность. В одном варианте осуществления, ESD представляет собой короткий олигопептидный линкер, содержащий дублет глицин-серин.

[00385] В некоторых вариантах осуществления, CAR не содержат внеклеточный спейсерный домен.

VIc. Трансмембранный домен

[00386] Термин «трансмембранный домен» (TMD), используемый в настоящем

документе, относится к области белка, экспрессируемого на клеточной поверхности, такого как CAR, который охватывает плазматическую мембрану. В некоторых вариантах осуществления, TMD связывает внеклеточную последовательность, *например,* внеклеточный ADBD, и внутриклеточную последовательность, такую как внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления, трансмембранный домен CAR представляет собой трансмембранную область трансмембранного белка (например, трансмембранных белков I типа), искусственную гидрофобную последовательность или их комбинации. Другие трансмембранные домены будут очевидны специалистам в данной области техники и могут быть использованы в связи с альтернативными вариантами осуществления изобретения.

[00387] CAR может быть сконструирован так, чтобы содержать трансмембранный домен, слитый с внеклеточным доменом рецептора. Как описано выше, слияние внеклеточных и трансмембранных доменов может быть осуществлено с или без линкера. В одном варианте осуществления, используется трансмембранный домен, который в природе связан с одним из доменов CAR. В конкретном варианте осуществления, трансмембранный домен в CAR представляет собой трансмембранный домен CD8. В некоторых случаях, трансмембранный домен CAR содержит шарнирный домен CD8. В некоторых вариантах осуществления, трансмембранный домен выбирают или модифицируют путем замены аминокислот для стимулирования или ингибирования ассоциации с другими белками поверхности мембраны.

[00388] Трансмембранный домен может быть получен либо из природного, либо из синтетического источника. Если источник является природным, домен может быть получен из любого мембраносвязанного или трансмембранного белка. Трансмембранные области, специально используемые для целей настоящего изобретения, могут быть получены (*m.e.* содержать по меньшей мере трансмембранную(ые) область(и)) члена, выбранного из группы: альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора; CD28, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 и CD154. В некоторых вариантах осуществления, трансмембранный домен получен из трансмембранной(ых) области(ей) NKR. В дополнительных вариантах осуществления, трансмембранный домен получен из трансмембранной области молекулы, выбранной из группы, состоящей из KIRDS2, OX40, TNFR2, LFA1 (CD11a, CD18), ICOS, 41BB, GITR, LTBR, BAFFR, HVEM, NKp80 (KLRF1), IL2R бета, IL2R гамма, IL7R α, ITGA1, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGB7, VLA1, VLA6, IA4, ITGAX, CD11c, ITGB1 CD27, CD29, ITGB2, CD2, CD11a, CD11b, CD11d, CD18, CD19, CD40, CD49a, CD49d, CD49f, CD84, CD96, CD100, CD103, CD160, CD162, CD226, CD229, CEACAM1, CRTAM, PSGL1, SLAM (SLAMF1), SLAMF4, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAMF7, SLAMF8, SELPLG и PAG/Cbp. Альтернативно, трансмембранный домен может быть синтетическим и предпочтительно преимущественно содержит гидрофобные остатки, такие как лейцин и валин. В дополнительных вариантах осуществления, трансмембранный домен содержит триплет FWV (фенилаланин, триптофан и валин) на каждом конце трансмембранного

домена.

[00389] Типовые домены NKR, *например,* трансмембранные, шарнирные или стеблевые, или внутриклеточные (*например,* цитоплазматические) домены (идентифицируемые NKR, из которого получен домен) рецепторы киллерного иммуноглобулина KIR2DL2/L3, KIR2DL4, KIR2DL5A, KIR2DL5B, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, KIR3DL1/S1, KIR3DL2, KIR3DL3, KIR2DP1, KIR2DP1, NCRs: , NKp30, NKp44, NKp46, SLAM; Рецепторы SLAM, CD48, CD229, 2B4, CD84, NTB-A, CRACC, BLAME, CD2F-10, SLAMF6, SLAMF7; Fc-связывающие рецепторы CD16, FcgRIII, CD64, Ly49; Рецепторы Ly49, рецептор NK Ly49A-клеток, родственных лектину, Ly49C; другие NK рецепторы NKG2D, CD160 (TM, содержащие варианты сплайсинга)) DNAM1, CRTAM, CD27, PSGL1, CD96, CD100, NKp80, CEACAM1 и CD244.

VId. Внутриклеточный сигнальный домен

[00390] В настоящем документе описаны внутриклеточные сигнальные домены, которые можно использовать в химерном антигенном рецепторе (CAR) по настоящему изобретению.

[00391] «Внутриклеточный сигнальный домен» (ISD) или «цитоплазматический домен» в настоящем документе относятся к части CAR, которая трансдуцирует сигнал эффекторной функции и направляет клетку на выполнение ее специализированной функции (например, цитолитической активности и хелперной активности, включая секрецию цитокинов).

[00392] Цитоплазматический домен (*т.е.* внутриклеточный сигнальный домен) CAR отвечает за активацию по меньшей мере одной из нормальных эффекторных функций иммунной клетки, сконструированной для экспрессии CAR. Термин «эффекторная функция» относится к специализированной функции клетки. Например, эффекторная функция Т-клетки включает цитолитическую активность и хелперную активность, включая секрецию цитокинов. Таким образом, термин «внутриклеточный сигнальный домен» относится к части белка CAR, которая трансдуцирует сигнал эффекторной функции и направляет клетку на выполнение специализированной функции. Хотя обычно можно использовать весь внутриклеточный сигнальный домен, соответствующий встречающемуся в природе рецептору, во многих случаях нет необходимости использовать всю цепь. В той степени, в которой используется усеченная часть внутриклеточного сигнального домена, такая усеченная часть может использоваться вместо интактной цепи, при условии, что она передает сигнал эффекторной функции. Таким образом, термин «внутриклеточный сигнальный домен» включает любую усеченную часть внутриклеточного сигнального домена, достаточную для передачи сигнала эффекторной функции. В одном варианте осуществления, внутриклеточный сигнальный домен в CAR включает цитоплазматические последовательности Т-клеточного рецептора (TCR), и также последовательность корецепторов, которые действуют согласованно, инициируя передачу сигнала после взаимодействия с антигенным рецептором, или любое производное или вариант этих последовательностей, которые обладают функциональной способностью.

Примеры доменов, которые трансдуцируют сигнал эффекторной функции, включают, но не ограничены ими, ζ цепь комплекса Т-клеточного рецептора или любого из его гомологов (*например*, η цепь, FcsRly и β цепи, цепь MB 1 (Iga), цепь B29 (Ig) и т.д.), цепь CD3 дзета человека, полипептиды CD3 (Δ, δ и ε), тирозинкиназы семейства syk (Syk, ZAP 70 и т.д.), тирозинкиназы семейства src (Lck, Fyn, Lyn и т.д.) и другие молекулы, участвующие в трансдукции Т-клеток, такие как CD2, CD5 и CD28.

[00393] В некоторых вариантах осуществления, внутриклеточный сигнальный домен CAR продуцирует внутриклеточный сигнал, когда внеклеточный домен (*например,* ADBD), с которым он слит, связывает родственную AD. Внутриклеточные сигнальные домены CAR могут включать первичные внутриклеточные сигнальные домены и костимулирующие сигнальные домены. В одном варианте осуществления, CAR конструируют для экспрессии в иммунной клетке (*например,* Т- или NK-клетке), так что экспрессируемый CAR содержит домен, такой как первичный внутриклеточный сигнальный домен и/или костимулирующий сигнальный домен, который получен из полипептида, обычно связанного с иммунной клеткой. Например, в некоторых вариантах осуществления, CAR предназначен для экспрессии в Т-клетке и содержит домен 41BB и домен CD3 дзета. В другом варианте осуществления, молекулу CAR конструируют для экспрессии в иммунной клетке таким образом, что экспрессируемый CAR содержит домен, происходящий из полипептида, который обычно не связан с иммунной клеткой. Например, в некоторых вариантах осуществления, CAR для экспрессии в Т-клетке содержит домен KIR, полученный из NK-клетки. В альтернативном варианте осуществления, CAR для экспрессии в NK-клетке содержит домен 41BB и домен CD3 дзета, полученный из Т-клетки (*см. например,* WO2013/033626, включенную в настоящий документ посредством ссылки).

[00394] Внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит последовательность первичной стимулирующей молекулы, достаточную для выработки внутриклеточного сигнала, *например,* когда ADBD, с которым он слит, связывается с родственной AD. В конкретных вариантах осуществления, внутриклеточный сигнал CAR опосредует Т-клеточный ответ, выбранный из группы: пролиферация, секреция цитокинов, уничтожение, активация и дифференциация.

[00395] В одном варианте осуществления, внутриклеточная сигнальная область CAR содержит домен, который содержит иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM). В дополнительном варианте осуществления, внутриклеточная сигнальная область CAR содержит ITAM, содержащий домен из молекулы, выбранной из: TCR дзета (CD3 дзета), FcR гамма (FCER1G), Fc гамма RIIa, FcR бета (FCER1B), CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD5, CD22, CD79a, CD79b, DAP10, DAP12, CD32 (Fc гамма RIIa), CD79a и CD79b. В конкретном варианте осуществления, внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит сигнальный домен CD3 дзета. В другом конкретном варианте осуществления, внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит сигнальный домен DAP12. В некоторых вариантах осуществления, сигнальный домен, содержащий ITAM, имеет по меньшей мере 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98 или 99% идентичность

последовательности или отличается не более чем на 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислотный остаток из соответствующих остатков существующего в природе домена, содержащего ITAM.

[00396] Примеры ITAM, содержащих первичные цитоплазматические сигнальные последовательности, которые особенно полезны в настоящем изобретении, включают те, которые получены из TCR дзета, FcR гамма, FcR бета, CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD22, CD79a, CD79b и CD66d. Особенно предпочтительно, чтобы цитоплазматическая сигнальная молекула в CAR содержала цитоплазматическую сигнальную последовательность, полученную из CD3 дзета.

[00397] В предпочтительном варианте осуществления, цитоплазматический домен CAR содержит сигнальный домен CD3 дзета сам по себе или в комбинации с любым(и) другим(и) желаемым(и) цитоплазматическим(и) доменом(ами), полезным(и) в контексте CAR. Например, цитоплазматический домен CAR может содержать часть цепи CD3 дзета и костимулирующую сигнальную область. Костимулирующая сигнальная область относится к части CAR, содержащей внутриклеточный домен костимулирующей молекулы. Костимулирующая молекула представляет собой молекулу клеточной поверхности, отличную от рецептора антигена или его лигандов, которая необходима для эффективного ответа лимфоцитов на антиген. Примеры таких молекул включают CD27, CD28, 41BB (CD 137), OX40, CD30, CD40, PD1, ICOS, антиген-1, ассоциированный с функцией лимфоцитов (LFA1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7H3, TIM1 и LAG3.

[00398] «Костимулирующий домен» (CSD) в настоящем документе относится к части CAR, которая усиливает пролиферацию, выживаемость и/или развитие клеток памяти. CAR может содержать один или несколько костимулирующих доменов. Каждый костимулирующий домен содержит костимулирующий домен любого одного или нескольких из, например, члена суперсемейства TNFR, выбранного из CD28, CD137 (41BB), CD134 (OX40), Dap10, CD27, CD2, CD5, ICAM1, LFA1(CD1la/CD18), Lck, TNFRI, TNFRII, Fas, CD30 и CD40 или их комбинации. Другие костимулирующие домены (*например,* из других белков) будут очевидны специалистам в данной области техники и могут быть использованы в связи с альтернативными вариантами осуществления изобретения.

[00399] В некоторых вариантах осуществления, внутриклеточный домен CAR содержит домен, содержащий ITAM, и костимулирующий сигнальный домен, который содержит функциональный фрагмент или аналог костимулирующей молекулы, которого достаточно для продуцирования внутриклеточного сигнала, когда внеклеточный ADBD, с которым он слит, связывает родственный лиганд. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, соответствующий домену, обнаруженному в молекуле, выбранной из: CD137 (4lBB), OX40, LIGHT, TNFR2, TRANCE/RANKL, GITR, BAFFR, HVEM, B7H3, CDS, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB7, VLA1, VLA6, C49f, IA4, LFA1, CD2, CD4, CD7, CD8 альфа, CD8 бета, CD1lA, CD11B, CD11C,

CD11D, CD18, CD19, CD27, CD28, CD29, CD30, CD40, CD49A, CD49D, CD69, CD84, CD96, CD100, CD103, CD150, CD160, CD162, CD226, CD229, CD278, ICAM1, CEACAM1, CRTAM, PSGL1, SLAMF1, SLAMF4, SLAMF6, SLAMF7, SLAMF8, LTBR, LAT, GADS, PAG/Cbp, SLP76, NKG2C, NKp30, NKp44, NKp46 и NKp80.

[00400] В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит костимулирующий домен, соответствующий домену, обнаруженному в молекуле, выбранной из группы, состоящей из 41BB, CD28, CD27, ICOS и OX40.

[00401] В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит множество костимулирующих доменов. В конкретных вариантах осуществления, CAR содержит следующие костимулирующие сигнальные домены, от внеклеточного к внутриклеточному направлению: 41BB-CD27, CD27-41BB, 41BB-CD28, CD28-41BB, OX40-CD28, CD28-OX40, CD28-41BB; или 41BB-CD28.

[00402] В некоторых вариантах осуществления, костимулирующий сигнальный домен CAR имеет по меньшей мере 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичность или отличается не более чем на 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислотный остаток от соответствующих остатков существующего в природе костимулирующего домена.

[00403] Полипептидные линкеры могут быть расположены между соседними элементами CAR. Например, линкеры могут быть расположены между соседними ADBD или между ADBD и трансмембранным доменом, или между трансмембранным доменом и цитоплазматическим доменом, или между соседними цитоплазматическими доменами. Цитоплазматические сигнальные последовательности внутри цитоплазматической сигнальной части CAR могут быть связаны друг с другом в случайном или заданном порядке. Необязательно, связь может образовывать короткий линкер, предпочтительно длиной от 2 до 10 аминокислот. Дублет глицин-серин обеспечивает особенно подходящий линкер.

VIe. Экспрессия CAR

[00404] CAR намеренно связываются с клеткой и используются в контексте клетки, в которой они экспрессируются. Один конкретный вариант осуществления, относится к стратегии адоптивного клеточного переноса Т-клеток, трансдуцированных для экспрессии CAR. Предпочтительно, клетка может быть генетически модифицирована для стабильной экспрессии CAR на своей поверхности, что придает новую специфичность к мишени, независимую от MHC.

[00405] В областях применения, в которых вирусы используются для трансфекции и интеграции в геном клеток млекопитающих, можно использовать разнообразных векторов, полученных из вирусов. Вирусы, которые можно использовать в качестве векторов, включают, но не ограничены ими, ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, вирусы герпеса и лентивирусы. Лентивирусные векторы особенно подходят для достижения долгосрочного переноса генов (*например,* адоптивной Т-клеточной иммунной терапии), поскольку они обеспечивают долгосрочную, стабильную интеграцию трансгена и его распространение в дочерних клетках. Лентивирусные векторы имеют дополнительное

преимущество перед векторами, полученными из онко-ретровирусов, таких как вирусы мышиного лейкоза, в том, что они могут трансдуцировать не пролиферирующие клетки, такие как гепатоциты. Они также обладают дополнительным преимуществом низкой иммуногенности. В общем, подходящий вектор содержит точку начала репликации, функциональную по меньшей мере в одном организме, промоторную последовательность, удобные сайты эндонуклеазы рестрикции и один или несколько селектируемых маркеров (*например*, публикации международных заявок WO 01/96584 и WO 01/29058 и патент США № 6,326,193). Для экспрессии трансгенов доступно несколько последовательностей векторных промоторов. Одним из примеров подходящего промотора является последовательность немедленно-раннего промотора цитомегаловируса (CMV). Эта промоторная последовательность представляет собой сильную конститутивную промоторную последовательность, способную обеспечивать высокие уровни экспрессии любой полинуклеотидной последовательности, функционально связанной с ней. Другим примером подходящего промотора является EF-1a. Однако можно использовать и другие конститутивные промоторные последовательности, включающие, но не ограниченные ими, ранний промотор вируса 40 обезьян (SV40), вируса опухоли молочной железы мыши (MMTV), промотор длинного концевого повтора (LTR) вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), промотора MoMuLV, промотора вируса лейкоза птиц, промотора немедленно-раннего вируса Эпштейна-Барр, промотора вируса саркомы Рауса, м промоторы генов человека, такие как, но не ограниченные ими, промотор актина, промотор миозина, промотор гемоглобина и промотор креатинкиназы. Индуцибельные промоторы включают, но не ограничены ими, промотор металлотионеина, промотор глюкокортикоида, промотор прогестерона и промотор тетрациклина.

[00406] Чтобы оценить экспрессию полипептида CAR или его частей, вектор экспрессии, введенный в клетку, также может содержать либо селектируемый маркерный ген, либо репортерный ген, либо и тот и другой, чтобы облегчить идентификацию и селекцию экспрессирующих клеток из популяции клеток, которые необходимо трансфицировать или инфицировать вирусными векторами. В других аспектах, селектируемый маркер может быть перенесен на отдельный участок ДНК и использован в процедуре совместной трансфекции. Как селектируемые маркеры, так и репортерные гены могут быть фланкированы соответствующими регуляторными последовательностями для обеспечения экспрессии в клетках-хозяевах. Полезные селектируемые маркеры включают, например, гены резистентности к антибиотикам, такие как neo и другие известные в данной области техники.

[00407] Перед экспансией и генетической модификацией Т-клеток по изобретению, источник Т-клеток получают от субъекта. Т-клетки можно получить из ряда источников, включая мононуклеарные клетки периферической крови, костный мозг, ткань лимфатических узлов, пуповинную кровь, ткань тимуса, ткань из места инфекции, асцит, плевральный выпот, ткань селезенки и опухоли. В некоторых вариантах осуществления, представленных в настоящем документе, можно использовать любое количество линий Т-

клеток, доступных в данной области техники.

[00408] Полное обсуждение способов выделения, культивирования, активации и размножения Т-клеток можно найти в WO 2012079000, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00409] Дополнительно предложена клетка-хозяин, содержащая нуклеиновые кислоты, кодирующие описанный в настоящем документе CAR. Кроме того, предложена композиция, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR.

VII. Клетки химерного антигенного рецептора

[00410] В настоящем описании предложены композиции и способы регулирования специфичности и активности клеток, модифицированных для экспрессии одного или нескольких различных CAR.

[00411] В некоторых вариантах осуществления, клетки сконструированы для экспрессии одного или нескольких CAR, описанных в настоящем документе. Такие CAR-содержащие клетки, называемые «CAR клетками», находят применение в монотерапии и комбинированной терапии, которая включает другие терапевтические агенты, такие как описанные в настоящем документе Адаптеры, например, для уничтожения клетки-мишени.

[00412] В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR, где CAR содержит внеклеточный домен, состоящий, по меньшей мере частично, из ADBD, который связывает представляющую интерес мишень, трансмембранный домен и сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления, кодируемый полипептид CAR специфически связывается с опухолевым антигеном (и, таким образом, выполняет функцию доставки клетки, экспрессирующей CAR, в опухоль). В некоторых вариантах осуществления, опухолевый антиген, связанный CAR, связан с гематологическим злокачественным новообразованием. В дополнительных вариантах осуществления, опухолевый антиген, связанный CAR, связан с солидной опухолью. В дополнительных вариантах осуществления, CAR создан для связывания как солидных, так и гематологических опухолей. В зависимости от варианта осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, может представлять собой иммунную эффекторную клетку (*например,* Т-клетку или естественный киллер (NK)) или другой тип клеток. В некоторых вариантах осуществления, клетка (будь то Т-клетка, NK-клетка или другой тип клеток) проявляет противоопухолевый иммунитет, когда антигенсвязывающий домен CAR связывается с ее таргетируемым(и) опухолевым(и) антигеном(ами).

[00413] В некоторых вариантах осуществления, перед размножением и генетической модификацией или другой модификацией, источник клеток (*например,* Т-клеток или естественных киллеров) можно обычным способом получить от субъекта с использованием методов, известных в данной области техники. Термин «субъект» предназначен для включения живых организмов, у которых может быть вызван иммунный ответ (*например,* млекопитающих). Т-клетки могут быть получены из источников, включая, но не ограничиваясь ими, мононуклеарные клетки периферической крови, костный мозг, ткань

лимфатических узлов, пуповинную кровь, ткань тимуса, ткань из места инфекции, асцит, плевральный выпот, ткань селезенки и опухоли.

[00414] В некоторых вариантах осуществления, CAR клетка способна уничтожать клетку-мишень, *например,* когда ADBD CAR взаимодействует с AD, которая может присутствовать на поверхности клетки-мишени и/или в Адаптере. В некоторых вариантах осуществления, CAR клетка способна к дегрануляции, *например,* когда ADBD CAR взаимодействует с AD, которая может присутствовать на поверхности клетки-мишени и/или в Адаптере. В некоторых вариантах осуществления, CAR клетка способна секретировать цитокин или цитокины, *например,* когда ADBD CAR взаимодействует с AD, которая может присутствовать на поверхности клетки-мишени и/или в Адаптере.

[00415] В некоторых вариантах осуществления, CAR-содержащая клетка представляет собой иммунную клетку. В некоторых вариантах осуществления, CAR-содержащая клетка представляет собой иммунную эффекторную клетку. В дополнительных вариантах осуществления, CAR-содержащая иммунная клетка представляет собой цитотоксическую клетку. В дополнительных вариантах осуществления, цитотоксическая клетка выбрана из Т-клетки, NK-клетки или культивируемой NK-клетки (*например,* клетки NK92).

[00416] В некоторых вариантах осуществления, иммунная эффекторная клетка содержит рецептор клеточной поверхности для иммуноглобулина или другой связывающей пептид молекулы, такой как рецептор константной области иммуноглобулина, и включает класс рецепторов, обычно называемых «Fc рецепторами» («FcR»). Ряд FcR структурно и/или функционально охарактеризованы и известны в данной области техники, включая FcR, обладающие специфическими способностями взаимодействовать с ограниченным подмножеством изотипов тяжелой цепи иммуноглобулина, или которые взаимодействуют с доменами Fc с различной аффинностью, и/или которые могут экспрессироваться на ограниченных подмножествах иммунных эффекторных клеток при определенных условиях (*например,* Kijimoto-Ochichai *et al.*, Cell Mol. Life. Sci. 59: 648 (2002); Davis *et al.*, Curr. Top. Microbiol. Immunol. 266: 85 (2002); Pawankar, Curr. Opin. Allerg. Clin. Immunol. 1: 3 (2001); Radaev *et al.*, Mol. Immunol. 38: 1073 (2002); Wurzburg *et al.*, Mol. Immunol. 38: 1063 (2002); Sulica *et al.*, Int. Rev. Immunol. 20: 371 (2001); Underhill *et al.*, Ann. Rev. Immunol. 20: 825 (2002); Coggeshall, Curr. Dir. Autoimm. 5: 1 (2002); Mimura *et al.*, Adv. Exp. Med. Biol. 495: 49 (2001); Baumann *et al.*, Adv. Exp. Med. Biol. 495: 219 (2001); Santoso *et al.*, Ital. Heart J. 2: 811 (2001); Novak *et al.*, Curr. Opin. Immunol. 13: 721 (2001); Fossati *et al.*, Eur. J. Clin. Invest. 31: 821 (2001)), содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00417] Клетки, способные опосредовать ADCC, являются примерами иммунных эффекторных клеток. Другие иммунные эффекторные клетки включают естественные киллеры, инфильтрирующие опухоль Т-лимфоциты (TIL), цитотоксические Т-лимфоциты и гранулоцитарные клетки, такие как клетки, которые реализуют механизмы аллергического ответа. Таким образом, иммунные эффекторные клетки включают, но не

ограничены ими, клетки гемопоэтического происхождения, включая клетки на различных стадиях дифференциации в пределах миелоидных и лимфоидных линий и которые могут (но не обязательно) экспрессировать один или несколько типов функциональных клеточных поверхностных FcR, такие как Т лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, тучные клетки, тромбоциты, эритроциты и предшественники, предшественники (*например*, гемопоэтические стволовые клетки), а также покоящиеся, активированные и зрелые формы таких клеток. Другие иммунные эффекторные клетки могут включать клетки не гемопоэтического происхождения, которые способны опосредовать иммунные функции, например, эндотелиальные клетки, кератиноциты, фибробласты, остеокласты, эпителиальные клетки и другие клетки. Иммунные эффекторные клетки могут также включать клетки, которые опосредуют цитотоксические или цитостатические события, или эндоцитарные, фагоцитарные или пиноцитозные события, или которые вызывают индукцию апоптоза, или которые влияют на микробный иммунитет или нейтрализацию микробной инфекции, или клетки, которые опосредуют аллергическую, воспалительную или гиперчувствительности и/или аутоиммунные реакции.

[00418] В некоторых вариантах осуществления, CAR-содержащая клетка представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления, CAR-содержащая клетка представляет собой NK-клетку. В дополнительных вариантах осуществления CAR-содержащая клетка представляет собой В-клетку. Необязательно можно использовать другие иммунные клетки и/или комбинации различных типов иммунных клеток. В некоторых вариантах осуществления, комбинации типов клеток (*например,* NK-клеток и Т-клеток) являются выгодными, поскольку они действуют синергически при лечении заболевания или состояния (*например,* гиперпролиферативного заболевания, такого как рак). При использовании комбинаций, различные типы клеток могут воздействовать на одни и те же, разные или перекрывающиеся опухолевые антигенные детерминанты.

[00419] В некоторых вариантах осуществления, CAR-содержащая иммунная клетка представляет собой Т-клетку, и связывание ADBD CAR с родственным лигандом (т.е. представляющей интерес мишенью) стимулирует Т-клетку инициировать внутриклеточную передачу сигналов. В дополнительных вариантах осуществления, связывание ADBD CAR с родственным лигандом стимулирует Т-клетку продуцировать цитокины и дегранулировать, что приводит к цитотоксическому воздействию на клетку, экспрессирующую представляющую интерес мишень на своей поверхности (например, раковую клетку). В дополнительных вариантах осуществления, CAR-содержащая Т-клетка пролиферирует в ответ на связывание с представляющей интерес мишенью. В некоторых вариантах осуществления, активность CAR-содержащей Т-клетки не приводит к проявлению Т-клетками фенотипа, связанного с истощением Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления, где клетка CAR представляет собой Т-клетку, трансмембранный домен CAR содержит 41BB или CD28, и цитоплазматический домен содержит альфа-, бета- или дзета-цепь Т-клеточного рецептора.

[00420] В некоторых вариантах осуществления, CAR-содержащая иммунная клетка представляет собой NK-клетку, трансмембранный домен содержит CD28, и цитоплазматический домен содержит дзета-цепь Т-клеточного рецептора.

[00421] В некоторых вариантах осуществления, CAR-содержащая иммунная клетка была сконструирована для связывания с представляющей интерес мишенью, экспрессируемой раковой клеткой. В дополнительных вариантах осуществления, CAR-содержащая клетка связывает опухолевый антиген, выбранный из группы: CD137, PDL1, CD123, CTLA4, CD47, KIR, DR5, TIM3, PD1, EGFR, TCR, CD19, CD20, CD22, ROR1, мезотелина, CD33, lL3Ra, cMet, PSMA, Гликолипида F77, EGFRvIII, GD2, NY-ESO-1 и MAGE A3. В дополнительных вариантах осуществления, CAR-содержащая клетка связывает 2, 3, 4, 5 или более из вышеуказанных опухолевых антигенов.

[00422] В некоторых вариантах осуществления, CAR клетки CAR связывает две или более представляющие интерес мишени. В дополнительных вариантах осуществления, CAR дополнительно содержит второй полипептид, содержащий аминокислоту SEQ ID NO: 17-26 или 27, где полипептид способен специфически связывать вторую представляющую интерес мишень, экспрессируемую раковой клеткой, и где специфическое связывание второй представляющей интерес мишени вторым полипептидом выше, чем связывание полипептида по SEQ ID NO: 1 со второй представляющей интерес мишенью.

[00423] В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR сконструирована для экспрессии описанного в настоящем документе Адаптера (*например,* как описано в Разделе V).

[00424] В дополнительных вариантах осуществления, клетка CAR сконструирована так, чтобы экспрессировать второй CAR. В некоторых вариантах осуществления, второй CAR содержит внеклеточный домен, содержащий ADBD, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В дополнительном варианте осуществления, второй CAR состоит из внеклеточного домена, состоящего из одного или нескольких ADBD (*например,* как описано в Разделе VI настоящего документа) с одинаковой или различной специфичностью. В некоторых вариантах осуществления, второй CAR способен передавать сигнал эффекторной функции при связывании представляющей интерес мишени. В дополнительных вариантах осуществления, второй CAR содержит внеклеточный домен, содержащий ADBD, и трансмембранный или другой домен, ассоциированный с клеточной поверхностью, но не способен передавать сигнал при связывании с представляющей интерес мишенью.

[00425] В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR сконструирована таким образом, что последовательность, кодирующая CAR, сайт-специфично введена в локус гена, сверхэкспрессируемого в соответствующей клетке-хозяине. В некоторых вариантах осуществления, кодирующую последовательность CAR вводят в локус рецептора Т-клеток. В дополнительных вариантах осуществления, кодирующую последовательность CAR вводят в константу α-рецептора Т-клетки (*TRAC*) клетки. Модифицированные клетки, в которых отсутствует экспрессия функционального TCR и/или HLA, можно обычным

образом получать с использованием любых подходящих средств, известных в данной области техники, включая, например, киРНК, кшРНК, CRISPR, TALEN и/или ZFN.

[00426] В некоторых вариантах осуществления, иммунная эффекторная клетка может представлять собой аллогенную иммунную эффекторную клетку, *например,* Т-клетку или NK-клетку.

VIIa. Генетические модификации клеток CAR

[00427] Чтобы избежать или уменьшить вероятность того, что описанные в настоящем документе клетки CAR таргетируют иммунный ответ (*например,* убивают) на себя, клетка CAR может быть генетически модифицирована для уменьшения или устранения экспрессии одной или нескольких AD, которые таргетирует клетка CAR, непосредственно с помощью CAR, предложенного в настоящем документе, или косвенно через Адаптер, предложенный в настоящем документе. Например, можно сконструировать клетку CAR по настоящему изобретению с ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, или клетку CAR по настоящему изобретению, подходящую для использования в комбинации с Адаптером, содержащим ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека для уменьшения или устранения экспрессии AD CD45 человека, распознаваемой ADBD. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR представляет собой иммунную эффекторную клетку человека.

[00428] В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая снижает или устраняет экспрессию одной AD, связанной CAR или Адаптером, предложенным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая снижает или устраняет экспрессию более чем одной AD, связанной CAR или Адаптером, предложенным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит более одной генетической модификации, которая снижает или устраняет экспрессию более чем одной AD, связанной CAR или Адаптером, предложенным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, более одной AD содержат один антиген. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR представляет собой иммунную эффекторную клетку человека.

[00429] В некоторых вариантах осуществления, генетическая модификация снижает экспрессию AD на примерно 50%, примерно 60%, примерно 70%, примерно 80%, примерно 90%, примерно 95% по сравнению с эталонной клеткой без генетической модификации. В некоторых вариантах осуществления, генетическая модификация устраняет экспрессию AD.

[00430] В некоторых вариантах осуществления, генетическая модификация снижает экспрессию полипептида, содержащего AD, на примерно 50%, примерно 60%, примерно 70%, примерно 80%, примерно 90%, примерно 95% по сравнению с эталонной клеткой без генетической модификации. В некоторых вариантах осуществления, генетическая

модификация устраняет экспрессию полипептида, содержащего AD. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[00431] В некоторых вариантах осуществления, генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену в гене или его фрагменте, кодирующем AD. В некоторых вариантах осуществления, генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену в гене или его фрагменте, кодирующем AD, что устраняет экспрессию AD. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[00432] В некоторых вариантах осуществления, генетическая модификация представляет собой замену гена или его фрагмента, кодирующего полипептид, содержащий AD, на нуклеотидную последовательность, кодирующую гомолог, вариант или производное полипептида, содержащего AD, где кодируемый гомолог, вариант или производное не включает AD. В некоторых вариантах осуществления, гомолог представляет собой гомолог примата, отличного от человека. В некоторых вариантах осуществления, гомолог получен от макака-резуса. В некоторых вариантах осуществления, гомолог получен от яванского макака. В некоторых вариантах осуществления, вариант представляет собой существующий в природе вариант. В некоторых вариантах осуществления, вариант представляет собой сплайс-вариант. В некоторых вариантах осуществления, вариант имеет измененный характер гликозилирования. В некоторых вариантах осуществления, вариант или производное способны передавать сигнал. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[00433] Генетическая модификация может уменьшить или устранить экспрессию любой AD, для которого желательно связывание CAR или Адаптера, *например,* любой из AD, описанных в Разделе IIa.

[00434] Получение клеток CAR, содержащих генетическую модификацию, полезную для применения предлагаемых способов, можно осуществлять с использованием множества стандартных методов методологий рекомбинантной ДНК, генетических манипуляций и редактирования генома, известных в данной области техники. Описанные в настоящем документе генетически модифицированные клетки CAR, в которых отсутствует экспрессия AD, можно обычным способом получить с использованием любых подходящих средств, известных в данной области, включая, например, киРНК, кшРНК, CRISPR, TALEN и/или ZFN. Способы генетического манипулирования клетками CAR описаны, например, в публикации заявки на патент США 20170204372, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[00435] В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR сконструирована для

устранения или снижения экспрессии функционального Т-клеточного рецептора (TCR) и/или лейкоцитарного антигена человека (HLA), *например*, HLA I класса и/или HLA II класса. Модифицированные клетки, в которых отсутствует экспрессия функционального TCR и/или HLA, можно получить обычным способом с использованием любых подходящих средств, известных в данной области, включая, например, киРНК, кшРНК, CRISPR, TALEN и/или ZFN.

[00436] В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR сконструирована так, чтобы устранять или снижать экспрессию молекулы, которая может снижать способность клетки CAR вызывать иммунный эффекторный ответ. В дополнительных вариантах осуществления, клетка CAR сконструирована так, чтобы устранять или снижать экспрессию молекулы, выбранной из: PD1, PDL1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR сконструирована для устранения или снижения экспрессии 2, 3, 4, 5 или более из вышеуказанных молекул. Модифицированные клетки, в которых отсутствует экспрессия одной или нескольких из вышеперечисленных молекул, можно получить обычным способом с использованием любых подходящих средств, известных в данной области техники, включая, например, киРНК, кшРНК, CRISPR, TALEN и/или ZFN.

[00437] В дополнительных вариантах осуществления, клетка CAR сконструирована так, чтобы устранять или снижать экспрессию одного или нескольких из (a) функционального TCR и HLA; и (b) молекулы, выбранной из: PD1, PDL1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета. В дополнительных вариантах осуществления, клетка CAR была сконструирована для устранения или снижения экспрессии 2, 3, 4, 5, 6 или более из вышеуказанных молекул.

VIII. Композиции

[00438] В настоящем документе описаны композиции, содержащие клетку CAR (*например,* как описано в Разделе VII) и Адаптер (*например,* как описано в Разделе V).

[00439] Например, в одном варианте осуществления, композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени. Клетка CAR может быть любой клеткой CAR, описанной в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII), и/или Адаптером может быть любой Адаптер, описанный в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе V). В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию первой или второй AD.

[00440] В одном варианте осуществления, композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой

антигенной детерминантой (AD) на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени. Клетка CAR может быть любой клеткой CAR, описанной в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII), и/или Адаптером может быть любой Адаптер, описанный в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе V). В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию первой или второй AD.

[00441] В одном варианте осуществления, композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени. Клетка CAR может быть любой клеткой CAR, описанной в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII), и/или Адаптером может быть любой Адаптер, описанный в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе V). В некоторых вариантах осуществления, связывание Адаптера перекрестно связывает вторую AD с клеткой-мишенью или комплексами, содержащими вторую AD. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, полученный из каркаса не существующего в природе. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит AD, которая не экспрессируется клеткой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит AD на секретируемом белке. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит альфафетопротеин AD. В некоторых вариантах осуществления, AD Адаптера не является ядерным белком. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию первой или второй AD.

[00442] В одном варианте осуществления, композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой альтернативный домен, связывающий каркас (ASBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени. Клетка CAR может быть любой клеткой CAR, описанной в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII), и/или Адаптером может быть любой Адаптер, описанный в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе V). В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию первой или второй AD.

[00443] В одном варианте осуществления, композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой

антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, содержащий ASBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени. Клетка CAR может быть любой клеткой CAR, описанной в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII), и/или Адаптером может быть любой Адаптер, описанный в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе V). В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию первой или второй AD.

[00444] В одном варианте осуществления, композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) домен D, который связывается со второй AD на клетке-мишени. Клетка CAR может быть любой клеткой CAR, описанной в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII), и/или Адаптером может быть любой Адаптер, описанный в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе V). В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию первой или второй AD.

[00445] В одном варианте осуществления, композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени. Клетка CAR может представлять собой любую клетку CAR, описанную в настоящем документе (*например,* как описано в разделе VII), и/или Адаптер может представлять собой любой Адаптер, описанный в разделе V. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию первой или второй AD.

[00446] В одном варианте осуществления, композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) первый домен D, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен, и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) второй домен D, который связывается со второй AD на клетке-мишени. Клетка CAR может быть любой клеткой CAR, описанной в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII), и/или Адаптером может быть любой Адаптер, описанный в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе V). В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию первой или второй AD.

[00447] В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) ADBD. В других вариантах осуществления, CAR содержит

альтернативный домен, связывающий каркас (ASBD) ADBD. В дополнительных вариантах осуществления, CAR содержит домен D.

[00448] В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит 2 ADBD. В других вариантах осуществления, CAR содержит ASBD и scFv. В дополнительных вариантах осуществления, CAR содержит домен D и scFv. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит 2 ASBD. В дополнительных вариантах осуществления, CAR содержит 2 домена D.

[00449] В некоторых вариантах осуществления, внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен. В дополнительных вариантах осуществления, внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления, внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен CD3ζ. В некоторых вариантах осуществления, внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен. В дополнительных вариантах осуществления, костимулирующий сигнальный домен выбран из: CD28, 41BB, CD27 и CD134. В конкретных вариантах осуществления, внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB.

[00450] В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38. В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с CD26. В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с CD30. В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с CD33. В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с CD38. В дополнительных вариантах осуществления, CAR связывается с CD45.

[00451] В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1. В дополнительных вариантах осуществления, CAR связывается с BCMA. В дополнительных вариантах осуществления, CAR связывается с CS1. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD123. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD19. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD22. В других вариантах осуществления, CAR связывается с TACI. В других вариантах осуществления, CAR связывается с BAFFR. В других вариантах осуществления, CAR связывается с PDL1. В других вариантах осуществления, CAR связывается с HER2.

[00452] В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит 2 ADBD, которые связываются с отдельными мишенями. В дополнительных вариантах осуществления, CAR связывается с BCMA и CS1. В дополнительных вариантах осуществления, CAR связывается с CD19 и CD123. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD22 и CD123. В других вариантах осуществления, CAR связывается с PDL1 и CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с CD45 и второй мишенью. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый ASBD, который связывается с BCMA, и второй ASBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с BCMA, и второй домен D, который

связывается с CS1. В других вариантах осуществления, CAR содержит домен D, который связывается с BCMA, и scFv, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления, CAR содержит домен D, который связывается с CS1, и scFv, который связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD19, и второй ASBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с CD19, и второй домен D, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с AD CD45, и второй домен D, который связывается со второй AD. В других вариантах осуществления, CAR содержит домен D, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD22, и второй ASBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с CD22, и второй домен D, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, CAR содержит домен D, который связывается с CD22, и scFv, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый ASBD, который связывается с PDL1, и второй ASBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с PDL1, и второй домен D, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит домен D, который связывается с PDL1, и scFv, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ASBD, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123.

[00453] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит AD опухолевого антигена. В дополнительных вариантах осуществления, опухолевый антиген выбран из группы: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, TACI, BAFFR и PDL1. В дополнительных вариантах осуществления, опухолевый антиген представляет собой HER2.

[00454] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который является ASBD. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен D.

[00455] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит два ADBD. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два ADBD, которые (a) являются одинаковыми, (b) связываются с одной и той же антигенной детерминантой, (c) связываются с разными AD одного и того же антигена, (d) связываются с разными антигенами на одной и той же клетке или (d) связываются с разными антигенами на разных клетках. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два ASBD. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит два домена D. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой ASBD. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой

домен D.

[00456] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD45. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD26. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD30. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD33. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD38. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD45.

[00457] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с HER2. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с TACI. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с BAFFR. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1.

[00458] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер является биспецифическим. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и ADBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и ADBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и ADBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и ADBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер связывается с AD CD45 человека и второй AD.

[00459] В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления, опухолевая клетка выбрана из группы: острый лейкоз, хронический лейкоз, истинная полицитемия, лимфома, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей, миелодиспластический синдром, волосатоклеточный лейкоз и миелодисплазия. В дополнительных вариантах осуществления, опухолевая клетка выбрана из группы: острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и множественная миелома (MM). В некоторых вариантах осуществления, опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку AML.

В некоторых вариантах осуществления, опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку CLL. В некоторых вариантах осуществления, опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку MM.

[00460] В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой раковую клетку. В дополнительных вариантах осуществления, раковая клетка выбрана из группы: рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки и рак легких. В дополнительных вариантах осуществления, раковая клетка представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления, раковая клетка представляет собой рак яичника.

[00461] В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит по меньшей мере две клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления, первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки. В некоторых вариантах осуществления, первая и вторая опухолевые клетки относятся к одному и тому же типу опухоли. В других вариантах осуществления, первая и вторая опухолевые клетки относятся к разным типам опухолей. В некоторых вариантах осуществления, опухолевые клетки выбраны из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии. В некоторых вариантах осуществления, опухолевые клетки выбраны из: острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) и множественной миеломы (MM).

[00462] В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой иммунную эффекторную клетку. В дополнительных вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку. В других вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка представляет собой NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, убивает клетку-мишень. В некоторых вариантах осуществления, связывание Адаптера с AD блокирует активность антигена, содержащего AD. В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, содержит генетическую модификацию, которая снижает или устраняет экспрессию AD, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, содержит генетическую модификацию, которая снижает или устраняет экспрессию AD CD45 человека.

[00463] В одном варианте осуществления композиция находится внутри пациента, *например,* пациента-человека.

[00464] В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR связывается с AD, которая присутствует как на клетке-мишени, так и на Адаптере. В других вариантах осуществления, клетка CAR связывается с AD, которая присутствует в Адаптере, но не присутствует на клетке-мишени. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет

собой природный белок/молекулу. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой белок/молекулу человека.

IX. Способы, включающие контакт с клеткой-мишенью

[00465] В настоящем документе описаны способы применения, включающие контакт клетки-мишени с клеткой CAR (*например,* как описано выше в Разделе VII) и Адаптером (*например,* как описано выше в Разделе V) или композицией (*например,* как описано выше в Разделе VIII).).

[00466] Например, в одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень включает контакт клетки-мишени с любой из описанных в настоящем документе композиций (*например,* как описано в Разделе VIII). В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки-мишени включает контакт клетки-мишени с любой из описанных в настоящем документе композиций (*например,* как описано в Разделе VIII). Используемый в настоящем документе термин «контакт» может относиться к контакту с клеткой-мишенью in vitro (*например,* в культуре клеток) или контакту с клеткой-мишенью in vivo (*например,* у пациента).

[00467] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень включает контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[00468] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа в одну или несколько клеток-мишеней включает контакт композиции, содержащей первую клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой AD на указанной первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[00469] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень включает контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[00470] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в

клетку-мишень включает контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[00471] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень включает контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где (a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[00472] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в одну или несколько клеток-мишеней включает контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где (a) первая AD присутствует на первой клетке-мишени; (b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит вторую клетку-мишень и Адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается со второй AD на второй клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на первой клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[00473] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень включает контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где (a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[00474] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень включает контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где (a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который

связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[00475] В одном варианте осуществления, способ уничтожения клетки-мишени включает контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[00476] В одном варианте осуществления, способ уничтожения одной или более клеток-мишеней, включающий контакт композиции, содержащей первую клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой AD на указанной первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[00477] В одном варианте осуществления, способ уничтожения клетки-мишени включает контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[00478] В одном варианте осуществления, способ уничтожения клетки-мишени включает контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с Адаптером, где (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD (*например,* домен D), который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[00479] В одном варианте осуществления, способ уничтожения клетки-мишени включает контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени, и (c) содержит (i)

ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[00480] В одном варианте осуществления, способ уничтожения одной или нескольких клеток-мишеней включает контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на первой клетке-мишени, (b) композиция, содержащая первую клетка-мишень дополнительно содержит вторую клетку-мишень и Адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на первой клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[00481] В одном варианте осуществления, способ уничтожения клетки-мишени включает контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[00482] В одном варианте осуществления, способ уничтожения клетки-мишени включает контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, где (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит Адаптер, содержащий (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[00483] Контакт может происходить *in vitro, ex vivo* или *in vivo.* В одном варианте осуществления, контакт происходит у пациента, *например,* у пациента-человека, например, после введения Адаптера пациенту, который получил клетку, экспрессирующую CAR, или после введения клетки, экспрессирующей CAR, пациенту, который получил Адаптер.

[00484] В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию AD, распознаваемой CAR, описанным в настоящем документе, или Адаптером, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая устраняет экспрессию AD, распознаваемой CAR или Адаптером, связанным с CAR. В некоторых вариантах осуществления, AD представляет собой AD CD45 человека.

[00485] В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) ADBD. В других вариантах осуществления, CAR содержит альтернативный домен, связывающий каркас (ASBD) ADBD. В дополнительных вариантах осуществления, CAR содержит домен D.

[00486] В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит 2 ADBD. В других вариантах осуществления, CAR содержит ASBD и scFv. В дополнительных вариантах осуществления, CAR содержит домен D и scFv. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит 2 ASBD. В дополнительных вариантах осуществления, CAR содержит 2 домена D.

[00487] В некоторых вариантах осуществления, внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен. В дополнительных вариантах осуществления, внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления, внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен CD3ζ. В некоторых вариантах осуществления, внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен. В дополнительных вариантах осуществления, костимулирующий сигнальный домен выбран из: CD28, 41BB, CD27 и CD134. В конкретных вариантах осуществления, внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB.

[00488] В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38. В дополнительных вариантах осуществления, CAR связывается с CD26. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD30. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD33. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD38. В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с CD45.

[00489] В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1. В дополнительных вариантах осуществления, CAR связывается с BCMA. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CS1. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD123. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD19. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD22. В других вариантах осуществления, CAR связывается с TACI. В других вариантах осуществления, CAR связывается с BAFFR. В других вариантах осуществления, CAR связывается с PDL1. В других вариантах осуществления, CAR связывается с HER2.

[00490] В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит 2 ADBD, которые связываются с отдельными мишенями. В дополнительных вариантах осуществления, CAR связывается с CD19 и CD123. В других вариантах осуществления, CAR связывается с BCMA и CS1. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD22 и CD123. В других вариантах осуществления, CAR связывается с PDL1 и CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с CD45 и второй мишенью. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD19, и второй ASBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с CD19, и второй домен D, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый ASBD, который связывается с BCMA, и второй ASBD, который связывается с CS1. В других

вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с BCMA, и второй домен D, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления, CAR содержит домен D, который связывается с CS1, и scFv, который связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с AD CD45, и второй домен D, который связывается со второй AD. В других вариантах осуществления, CAR содержит домен D, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD22, и второй ASBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с CD22, и второй домен D, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, CAR содержит домен D, который связывается с CD22, и scFv, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый ASBD, который связывается с PDL1, и второй ASBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с PDL1, и второй домен D, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит домен D, который связывается с PDL1, и scFv, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ASBD, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123.

[00491] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит AD опухолевого антигена. В дополнительных вариантах осуществления, опухолевый антиген выбран из группы: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38.

[00492] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит AD опухолевого антигена. В дополнительных вариантах осуществления, опухолевый антиген выбран из группы: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1.

[00493] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который является ASBD. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен D.

[00494] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит два ADBD. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два ADBD, которые (a) являются одинаковыми, (b) связываются с одной и той же антигенной детерминантой, (c) связываются с разными AD одного и того же антигена, (d) связываются с разными антигенами на одной и той же клетке. или (e) связываются с разными антигенами на разных клетках. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит два ASBD. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит два домена D. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой ASBD. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой домен D.

[00495] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38. В некоторых

вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD26. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD30. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD38. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD45.

[00496] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с HER2. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с TACI. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с BAFFR. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1.

[00497] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер является биспецифическим. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и ADBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и ADBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и ADBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и ADBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер связывается с AD CD45 человека и второй AD.

[00498] В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления, опухолевая клетка выбрана из группы: острый лейкоз, хронический лейкоз, истинная полицитемия, лимфома, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей, миелодиспластический синдром, волосатоклеточный лейкоз и миелодисплазия. В дополнительных вариантах осуществления, опухолевая клетка выбрана из группы: острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и множественная миелома (MM). В некоторых вариантах осуществления, опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку AML. В некоторых вариантах осуществления, опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку CLL. В некоторых вариантах осуществления, опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку MM.

[00499] В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит по меньшей мере две клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна

клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления, первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки. В некоторых вариантах осуществления, первая и вторая опухолевые клетки относятся к одному и тому же типу опухоли. В других вариантах осуществления, первая и вторая опухолевые клетки относятся к разным типам опухолей. В некоторых вариантах осуществления, опухолевые клетки выбраны из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии. В некоторых вариантах осуществления, опухолевые клетки выбраны из: острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) и множественной миеломы (MM). В некоторых вариантах осуществления, опухолевые клетки представляют собой множественную миелому (MM). В способах уничтожения клетки-мишени, представленных в настоящем документе, клетка-мишень может представлять собой раковую клетку. Типичные раковые клетки, на которые можно воздействовать способами, представленными в настоящем документе, обсуждаются в Разделе X.

[00500] В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления, опухолевая клетка выбрана из группы: острый лейкоз, хронический лейкоз, истинная полицитемия, лимфома, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей, миелодиспластический синдром, волосатоклеточный лейкоз и миелодисплазия. В некоторых вариантах осуществления, опухолевая клетка выбрана из: острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) и множественной миеломы (MM). В некоторых вариантах осуществления, опухолевая клетка представляет собой множественную миелому (MM).

[00501] В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой раковую клетку. В дополнительных вариантах осуществления, раковая клетка выбрана из группы: рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки и рак легких. В некоторых вариантах осуществления, раковая клетка представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления, раковая клетка представляет собой рак яичника.

[00502] В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит по меньшей мере две клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления, первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки. В некоторых вариантах осуществления, первая и вторая опухолевые клетки относятся к одному и тому же типу опухоли. В других вариантах осуществления, первая и вторая опухолевые клетки относятся к разным типам опухолей. В некоторых вариантах осуществления, опухолевые клетки выбраны из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы,

множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии. В некоторых вариантах осуществления, опухолевые клетки выбраны из: острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) и множественной миеломы (MM). В некоторых вариантах осуществления, опухолевые клетки представляют собой множественную миелому (MM).

[00503] В способах уничтожения клетки-мишени, представленных в настоящем документе, клетка-мишень может представлять собой клетку иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой В-клетку. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой наивную Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой Т-клетку памяти.

[00504] В способах уничтожения клетки-мишени, предложенных в настоящем документе, клетка-мишень может представлять собой бактериальную клетку (*например,* туберкулеза, оспы и сибирской язвы), клетку паразита (*например,* малярии или лейшманиоза), клетку гриба, плесень, микоплазму или клетку, инфицированную вирусом (*например,* ВИЧ, гепатитом В, бешенством, вирусом Нипах, вирусом Западного Нила, вирусом менингита или ЦМВ).

[00505] В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой иммунную эффекторную клетку. Иммунная эффекторная клетка представляет собой клетку, которая участвует в иммунном ответе, *например,* в стимулировании иммунного эффекторного ответа. Примеры иммунных эффекторных клеток включают Т-клетки (*например,* альфа/бета Т-клетки и гамма-/дельта Т-клетки), В-клетки, естественные киллеры (NK), естественные Т-киллеры (NKT), тучные клетки и фагоциты миелоидного происхождения. Иммунная эффекторная функция или иммунный эффекторный ответ представляет собой функцию или ответ, например, иммунной эффекторной клетки, ***которая*** усиливает или стимулирует иммунную атаку клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления, иммунная эффекторная функция или ответ относится к свойству Т- или NK-клетки, которое способствует уничтожению или ингибированию роста или пролиферации клетки-мишени. Например, первичная стимуляция и костимуляция являются примерами иммунной эффекторной функции или ответа Т-клетки. В конкретных вариантах осуществления, иммунная эффекторная функция или ответ стимулируются действием описанных композиций CAR, Адаптера и/или CAR и Адаптера. Такая функция или ответ приводит, например, к тому, что клетка CAR более эффективна в пролиферации, продуцировании цитокинов, цитотоксичности или повышении регуляции маркеров клеточной поверхности, таких как CD25, CD69 и CD107a.

[00506] В некоторых вариантах осуществления, иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку. В других вариантах осуществления, иммунная эффекторная клетка представляет собой NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления, клетка,

экспрессирующая CAR, убивает клетку-мишень. В некоторых вариантах осуществления, связывание Адаптера с AD блокирует активность антигена, содержащего AD.

[00507] В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR убивает клетку-мишень при прямом связывании с клеткой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR убивает клетку-мишень при связывании с Адаптером, где Адаптер связан с клеткой-мишенью (*например,* как показано на ФИГ. 3A-3C).

[00508] В некоторых вариантах осуществления, связывание CAR с клеткой-мишенью и/или Адаптером приводит к внутриклеточной передаче сигналов в клетке, экспрессирующей CAR.

[00509] В некоторых вариантах осуществления, связывание CAR с клеткой-мишенью и/или Адаптером приводит к дегрануляции. Дегрануляция может привести к высвобождению, в зависимости от типа клеток, антимикробных, цитотоксических или других молекул из секреторных гранул иммунной клетки. Молекулы, такие как перфорин (цитотоксин, образующий поры) или гранзимы (сериновые протеазы, индуцирующие апоптоз в клетке-мишени), помогают Т-клеткам и NK-клеткам убивать опухолевые клетки (или другие типы клеток).

[00510] В некоторых вариантах осуществления, связывание CAR с клеткой-мишенью и/или Адаптером приводит к секреции цитокинов клеткой, экспрессирующей CAR. Цитокином может быть, например, гамма-интерферон (IFNγ).

[00511] В некоторых вариантах осуществления, связывание CAR с клеткой-мишенью и/или Адаптером приводит к пролиферации клетки, экспрессирующей CAR.

X. Терапевтическое применение

[00512] В настоящем документе описаны способы доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента и/или уничтожения клетки-мишени у пациента, включающие введение Адаптера (как описано в настоящем документе (*например*, как описано в Разделе V)) и/или клетки CAR, описанной в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII) пациенту. В настоящем документе также описаны способы лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающие введение Адаптера, описанного в настоящем документе (*например*, как описано в Разделе V), и/или клетки CAR, описанной в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII) пациенту. В конкретных вариантах осуществления, в настоящем документе предложены способы лечения гемобластоза или аутоиммунного заболевания, включающие введение пациенту Адаптера, описанного в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе V), и/или клетки CAR, описанной в настоящем документе (*например*, как описано в разделе VII).

[00513] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки-мишени у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления, способ истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту клетки,

экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления, способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения гемобластоза включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения аутоиммунного заболевания или нарушения включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В одном варианте осуществления, первая AD присутствует в клетке-мишени, и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, первая AD присутствует на клетке-мишени; и CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может быть любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в настоящем документе (*например*, как описано в Разделе VII). В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая снижает или устраняет экспрессию AD, связанной с CAR.

[00514] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки-мишени у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у пациента включает введение пациенту Адаптера. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения гемобластоза включает введение пациенту Адаптера. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения аутоиммунного заболевания или нарушения включает введение пациенту Адаптера. В одном варианте осуществления, пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени. В одном из вариантов осуществления, пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную

первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени. В одном варианте осуществления, пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени. В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение Адаптера пациенту, Адаптер может представлять собой любой из Адаптеров, описанных в настоящем документе (*например*, как описано в Разделе V), и/или пациент может получать лечение любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанные в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII). В некоторых вариантах осуществления способов уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение Адаптера пациенту, пациент ранее лечился Адаптером (в дополнение к клетке, экспрессирующей CAR). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер, который вводят пациенту, и Адаптер, который ранее вводили пациенту, связываются с разными AD (*например,* на одних и тех же или разных клетках-мишенях). В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту Адаптера, Адаптер может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая снижает или устраняет экспрессию AD, связанной CAR или Адаптером.

[00515] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки-мишени у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у пациента включает введение пациенту Адаптера. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения гемобластоза включает введение пациенту Адаптера. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения аутоиммунного заболевания или нарушения включает введение пациенту Адаптера. В одном варианте осуществления, пациент содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii)) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени. В одном варианте осуществления, пациент содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii)) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную

первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени. В одном варианте осуществления, пациент содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени. В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение Адаптера пациенту, Адаптер может представлять собой любой из описанных в настоящем документе Адаптеров (*например*, как описано в Разделе V), и/или пациент может содержать любую из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII). В некоторых вариантах осуществления способов уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту Адаптера, пациент содержит Адаптер (в дополнение к клетке, экспрессирующей CAR). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер, который вводят пациенту, и Адаптер, входящий в состав пациента, связываются с разными AD (*например,* на одних и тех же или разных клетках-мишенях). В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту Адаптера, Адаптер может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая снижает или устраняет экспрессию AD, связанной CAR или Адаптером.

[00516] В одном варианте осуществления, способ перенаправления иммунного ответа в клетку-мишень у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ перенаправления уничтожения клеток-мишеней у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ перенаправления истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ перенаправления лечения пролиферативного заболевания, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата включает введение пациенту Адаптера. В некоторых вариантах осуществления, способ перенаправления лечения гемобластоза включает введение пациенту Адаптера. В некоторых вариантах осуществления, способ перенаправления лечения аутоиммунного заболевания или нарушения включает введение пациенту Адаптера. В одном варианте осуществления пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени. В способах перенаправления уничтожения клеток-мишеней у пациента, включающих введение Адаптера пациенту, Адаптер может представлять собой любой из Адаптеров, описанных в настоящем документе (*например*, как описано в Разделе V), и/или пациент может получать лечение любой из клеток, экспрессирующих CAR,

описанные в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII). В одном варианте осуществления, пациент содержит клетку, экспрессирующую CAR, где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени. В способах перенаправления уничтожения клеток-мишеней у пациента, включающих введение Адаптера пациенту, Адаптер может представлять собой любой из Адаптеров, описанных в настоящем документе (*например*, как описано в разделе V), и/или пациент может содержать любую из клеток, экспрессирующих CAR, описанные в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII). В способах перенаправления уничтожения клеток-мишеней у пациента, включающих введение Адаптера пациенту, Адаптер может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая снижает или устраняет экспрессию AD, связанной с CAR или Адаптером.

[00517] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки-мишени у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления, способ истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления, способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения гемобластоза включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения аутоиммунного заболевания или нарушения включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В одном варианте осуществления, первая AD и вторая AD присутствуют на клетке-мишени, пациент лечился Адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени; и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, пациента лечили Адаптером, содержащим (i) первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, первая AD присутствует на клетке-мишени; пациента лечили Адаптером, содержащим (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, первая AD присутствует на клетке-мишени;

пациента лечили Адаптером, содержащим (i) ADBD, содержащий ASBD, который связывается с первой AD на клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может быть любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в настоящем документе (например, как описано в Разделе VII) и/или Пациент мог проходить лечение с помощью любого из описанных в настоящем документе Адаптеров (*например,* как описано в Разделе V). В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая снижает или устраняет экспрессию AD, связанной CAR или Адаптером.

[00518] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки-мишени у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления, способ истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления, способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения гемобластоза включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения аутоиммунного заболевания или нарушения включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В одном варианте осуществления первая AD и вторая AD присутствуют на клетке-мишени, пациент содержит Адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени; и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, пациент содержит Адаптер, содержащий (i) первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, первая AD присутствует на клетке-мишени; пациент содержит Адаптер, содержащий (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, первая AD присутствует на клетке-мишени; пациент содержит Адаптер, содержащий (i) ADBD, содержащий ASBD, который связывается с первой AD на клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и CAR содержит (i) ADBD,

который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может быть любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в настоящем документе (*например*, как описано в Разделе VII) и/или пациент может содержать любой из описанных в настоящем документе Адаптеров (*например,* как описано в Разделе V). В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая снижает или устраняет экспрессию AD, связанной CAR или Адаптером.

[00519] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку-мишень у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки-мишени у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В другом варианте осуществления, способ истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В другом варианте осуществления, способ лечения пролиферативного нарушения, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения гемобластоза включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения аутоиммунного заболевания или нарушения включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В одном варианте осуществления, первая AD и вторая AD присутствуют на клетке-мишени, Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD в указанной клетке-мишени; и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления Адаптер содержит (i) первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, первая AD присутствует на клетке-мишени; Адаптер содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, первая AD присутствует на клетке-мишени; Адаптер содержит (i) ADBD, содержащий ASBD, который связывается с первой AD на клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту

клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера, клетка, экспрессирующая CAR, может быть любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в настоящем документе (*например*, как описано в Разделе VII), и Адаптером может быть любой из описанных в настоящем документе Адаптеров (*например,* как описано в Разделе V). В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера, клетка, экспрессирующая CAR и Адаптер, может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, и Адаптер находятся в одной фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, и Адаптер находятся в отдельных фармацевтически приемлемых композициях. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая снижает или устраняет экспрессию AD, связанной CAR или Адаптером.

[00520] В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) ADBD. В других вариантах осуществления, CAR содержит альтернативный домен, связывающий каркас (ASBD) ADBD. В дополнительных вариантах осуществления, CAR содержит домен D.

[00521] В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит 2 ADBD. В других вариантах осуществления, CAR содержит ASBD и scFv. В дополнительных вариантах осуществления, CAR содержит домен D и scFv. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит 2 ASBD. В дополнительных вариантах осуществления, CAR содержит 2 домена D.

[00522] В некоторых вариантах осуществления, внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен. В дополнительных вариантах осуществления, внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления, внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен CD3ζ. В некоторых вариантах осуществления, внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен. В дополнительных вариантах осуществления, костимулирующий сигнальный домен выбран из: CD28, 41BB, CD27 и CD134. В конкретных вариантах осуществления, внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB.

[00523] В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38. В дополнительных вариантах осуществления, CAR связывается с CD45. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD26. В других вариантах CAR связывается с CD30. В других вариантах CAR связывается с CD33. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD38. В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с AD CD45.

[00524] В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1. В дополнительных вариантах осуществления, CAR связывается с BCMA. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CS1. В других вариантах осуществления, CAR

связывается с CD123. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD19. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD22. В других вариантах осуществления, CAR связывается с TACI. В других вариантах осуществления, CAR связывается с BAFFR. В других вариантах осуществления, CAR связывается с PDL1. В других вариантах осуществления, CAR связывается с HER2.

[00525] В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит 2 ADBD, которые связываются с отдельными мишенями. В дополнительных вариантах осуществления, CAR связывается с CD19 и CD123. В других вариантах осуществления, CAR связывается с BCMA и CS1. В других вариантах осуществления, CAR связывается с CD22 и CD123. В других вариантах осуществления, CAR связывается с PDL1 и CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR связывается с CD45 и второй мишенью. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD19, и второй ASBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с CD19, и второй домен D, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, CAR содержит домен D, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый ASBD, который связывается с BCMA, и второй ASBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с BCMA, и второй домен D, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления, CAR содержит домен D, который связывается с CS1, и scFv, который связывается с BCMA. В других вариантах осуществления, CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD22, и второй ASBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с CD22, и второй домен D, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с AD CD45, и второй домен D, который связывается со второй AD. В других вариантах осуществления, CAR содержит домен D, который связывается с CD22, и scFv, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый ASBD, который связывается с PDL1, и второй ASBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит первый домен D, который связывается с PDL1, и второй домен D, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит домен D, который связывается с PDL1, и scFv, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ASBD, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123.

[00526] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит AD опухолевого антигена. В дополнительных вариантах осуществления, опухолевый антиген выбран из группы: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38.

[00527] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит AD опухолевого антигена. В дополнительных вариантах осуществления, опухолевый антиген выбран из группы: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1.

[00528] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который является ASBD. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен D.

[00529] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит два ADBD. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит два ADBD, которые (a) являются одинаковыми, (b) связываются с одной и той же антигенной детерминантой, (c) связываются с разными AD одного и того же антигена, (d) связываются с разными антигенами на одной и той же клетке или (e) связываются с разными антигенами на разных клетках. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит два ASBD. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит два домена D. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой ASBD. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой домен D.

[00530] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD26. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD30. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD33. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD38. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD45.

[00531] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с TACI. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с BAFFR. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1.

[00532] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер является биспецифическим. В дополнительных вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и ADBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и ADBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и ADBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и ADBD, который

связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD, который связывается с AD CD45, и ADBD, который связывается со второй AD.

[00533] В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления, опухолевая клетка выбрана из группы: острый лейкоз, хронический лейкоз, истинная полицитемия, лимфома, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей, миелодиспластический синдром, волосатоклеточный лейкоз и миелодисплазия. В дополнительных вариантах осуществления, опухолевая клетка выбрана из группы: острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и множественная миелома (MM). В некоторых вариантах осуществления, опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку AML. В некоторых вариантах осуществления, опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку CLL. В некоторых вариантах осуществления, опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку MM.

[00534] В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой раковую клетку. В дополнительных вариантах осуществления, раковую клетку выбирают из группы: рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки и рак легких. В дополнительных вариантах осуществления, раковая клетка представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления, раковая клетка представляет собой рак яичника.

[00535] В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит по меньшей мере две клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления, первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки. В некоторых вариантах осуществления, первая и вторая опухолевые клетки относятся к одному и тому же типу опухоли. В других вариантах осуществления, первая и вторая опухолевые клетки относятся к разным типам опухолей. В некоторых вариантах осуществления, опухолевые клетки выбраны из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии. В некоторых вариантах осуществления, опухолевые клетки выбраны из: острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) и множественной миеломы (MM). В некоторых вариантах осуществления, опухолевые клетки представляют собой множественную миелому (MM).

[00536] В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой иммунную эффекторную клетку. В дополнительных вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку. В других вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка представляет собой NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, убивает клетку-

мишень. В некоторых вариантах осуществления, связывание Адаптера с AD блокирует активность антигена, содержащего AD.

[00537] В вариантах осуществления, способ уничтожения клетки-мишени у пациента включает введение пациенту Адаптера и клетки, экспрессирующей CAR. Адаптер и клетку, экспрессирующую CAR, можно вводить в одной и той же фармацевтической композиции или в разных фармацевтических композициях. Адаптер и клетка, экспрессирующая CAR, можно вводить в различных фармацевтических композициях. Адаптер и клетку, экспрессирующую CAR, можно вводить одновременно или последовательно.

[00538] В одном варианте осуществления способов уничтожения клетки-мишени у пациента или способов перенаправления уничтожения клеток-мишеней у пациента, у пациента диагностирован рак, и клетка-мишень представляет собой раковую клетку. В одном варианте осуществления, раковая клетка представляет собой клетку рака предстательной железы, клетку рака молочной железы, клетку колоректального рака, клетку рака легкого, клетку остеосаркомы или клетку глиобластомы. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, лечат рак.

[00539] Раки, которые можно лечить, включают опухоли, которые не васкуляризированы или еще недостаточно васкуляризированы, а также васкуляризированные опухоли. Раковые заболевания могут включать несолидные опухоли (такие как гематологические опухоли, например, лейкозы и лимфомы) или могут включать солидные опухоли. Типы рака, подлежащие лечению, включают, но не ограничены ими, карциному, бластому и саркому, а также некоторые лейкозы или лимфоидные злокачественные новообразования, доброкачественные и злокачественные опухоли и злокачественные новообразования, *например*, саркомы, карциномы и меланомы. Также включены опухоли/раки у взрослых и опухоли/раки у детей.

[00540] Примеры солидных опухолей, таких как саркомы и карциномы, включают фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеосаркому и другие саркомы, синовиому, мезотелиому, опухоль Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, карциному толстой кишки, лимфоидные злокачественные новообразования, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, раки легких, рак яичников, рак предстательной железы, гепатоцеллюлярную карциному, плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, медуллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, феохромоцитому, карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярные аденокарциномы, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, карциному желчных протоков, хориокарциному, опухоль Вильмса, рак шейки матки, опухоль яичка, семиному, карциному мочевого пузыря, меланому и опухоли ЦНС (такие как глиома (например, глиома ствола мозга и смешанные глиомы), глиобластома (также известная как мультиформная глиобластома), астроцитома, лимфома

ЦНС, германома, медуллобластома, шваннома краниофариогиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, акустическая неврома, олигодендроглиома, менангиома, нейробластома, ретинобластома и метастазы в головной мозг). В некоторых вариантах осуществления, солидная опухоль представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления, солидная опухоль представляет собой рак яичника.

[00541] В другом варианте осуществления, способы, описанные в настоящем документе, полезны для лечения пациента, страдающего гемобластозом. Примеры гематологических (или гематогенных) раков включают лейкозы, в том числе острые лейкозы (такие как острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз и миелобласты, промиеоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный и эритролейкоз), хронические лейкозы (такие как хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому (индолентную и высокой степени злокачественности), множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей, миелодиспластический синдром, волосатоклеточный лейкоз и миелодисплазию. Дополнительные примеры гематологического (или гематогенного) рака включают острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и множественную миелому (MM). В некоторых вариантах осуществления, гематологический (или гематогенный) рак представляет собой AML. В некоторых вариантах осуществления, гематологический (или гематогенный) рак представляет собой CLL. В некоторых вариантах осуществления, гематологический (или гематогенный) рак представляет собой MM.

[00542] В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рецидив трудно поддающегося лечению рака. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рецидивирующий рак. В некоторых вариантах осуществления, рак рецидивировал после химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления, рак рецидивировал после лечения биологическим агентом. В некоторых вариантах осуществления, биологический агент представляет собой терапевтическое антитело или CAR-T-клетку. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой трудно поддающийся лечению рак. В некоторых вариантах осуществления, рак трудно поддается лечению химиотерапией. В некоторых вариантах осуществления, рак трудно поддается лечению биологическим агентом. В некоторых вариантах осуществления, биологический агент представляет собой терапевтическое антитело или CAR-T-клетку.

[00543] В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рецидив трудно поддающегося лечению гемобластоза. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рецидив гемобластоза. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой гемобластоз, который рецидивировал после химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой гемобластоз, который рецидивировал после лечения биологическим агентом. В некоторых вариантах

осуществления, биологический агент представляет собой терапевтическое антитело или CAR-T-клетку. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой гемобластоз, который рецидивировал после аутологичной трансплантации костного мозга. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой гемобластоз, который рецидивировал после аллогенной трансплантации костного мозга. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой гемобластоз, который рецидивировал после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT). В некоторых вариантах осуществления HSCT представляет собой аутологичные HSCT. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой трудно поддающийся лечению гемобластоз. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой гемобластоз, трудно поддающийся лечению химиотерапией. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой гемобластоз, трудно поддающийся лечению биологическим агентом. В некоторых вариантах осуществления, биологический агент представляет собой терапевтическое антитело или CAR-T-клетку. В некоторых вариантах осуществления, гемобластоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) или множественную миелому (MM). В некоторых вариантах осуществления, гемобластоз представляет собой AML. В некоторых вариантах осуществления, гемобластоз представляет собой CLL. В некоторых вариантах осуществления, гемобластоз представляет собой MM. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой B-клетку. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой T-клетку. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой наивную T-клетку. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой T-клетку памяти. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой клетку миеломы.

[00544] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ истощения клеток множественной миеломы у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ лечения множественной миеломы у пациента включает введение пациенту Адаптера. В одном варианте осуществления, пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В одном из вариантов осуществления, пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой

антигенной детерминантой (AD) (например, AFP p26 или его вариантом), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В одном варианте осуществления, пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) (например, AFP p26 или его вариант), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту Адаптера, Адаптером может быть любой из Адаптеров, описанных в настоящем документе (*например*, как описано в Разделе V), и/или пациент может получать лечение любыми клетками, экспрессирующими CAR, описанный в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с AFP p26 или его вариантом. В некоторых вариантах осуществления способов уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение Адаптера пациенту, пациент ранее лечился Адаптером (в дополнение к клетке, экспрессирующей CAR). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер, который вводят пациенту, и Адаптер, который ранее вводили пациенту, связываются с разными AD (*например,* на одних и тех же или разных клетках множественной миеломы). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер, который вводят пациенту, связывается с CS1, и Адаптер, который ранее вводили пациенту, связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер, который вводят пациенту, связывается с BCMA, и Адаптер, который ранее вводили пациенту, связывается с CS1. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение Адаптера пациенту, Адаптер может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, у пациента наблюдается рецидив множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения биологическим агентом, например, антителом или CAR-T-клеткой. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения антителом или CAR-T-клеткой, таргетирующей CS1 или BCMA.

[00545] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку множественной миеломы у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки множественной миеломы у

пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ истощения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ лечения множественной миеломы у пациента включает введение пациенту Адаптера. В одном варианте осуществления, пациент содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В одном варианте осуществления, пациент содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) (например, AFP p26 или его вариантом), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В одном варианте осуществления, пациент содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) (например, AFP p26 или его вариантом), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение Адаптера пациенту, Адаптер может представлять собой любой из описанных в настоящем документе Адаптеров (*например*, как описано в Разделе V), и/или пациент может содержать любую из клеток, экспрессирующих CAR, описанный в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с AFP p26 или его вариантом. В некоторых вариантах осуществления способов уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту Адаптера, пациент содержит Адаптер (в дополнение к клетке, экспрессирующей CAR). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер, который вводят пациенту, и Адаптер, входящий в состав пациента, связываются с разными AD (*например,* на одних и тех же или разных клетках множественной миеломы). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер, который вводят пациенту, связывается с CS1, и Адаптер, содержащийся у пациента, связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер, который

вводят пациенту, связывается с BCMA, и Адаптер, содержащийся в организме пациента, связывается с CS1. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение Адаптера пациенту, Адаптер может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, у пациента наблюдается рецидив множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения биологическим агентом, например, антителом или CAR-T-клеткой. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения антителом или CAR-T-клеткой, таргетирующей CS1 или BCMA.

[00546] В одном варианте осуществления, способ перенаправления иммунного ответа в клетку множественной миеломы у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ перенаправления уничтожения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ перенаправления истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ перенаправления лечения множественной миеломы включает введение пациенту Адаптера. В некоторых вариантах осуществления, способ перенаправления лечения аутоиммунного заболевания или нарушения включает введение пациенту Адаптера. В одном варианте осуществления, пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В одном из вариантов осуществления, пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) (например, AFP p26 или его вариантом), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В одном варианте осуществления, пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен, связывающий антигенную детерминанту (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) (например, AFP) p26 или его вариантом), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту Адаптера, Адаптером может быть любой из Адаптеров, описанных в настоящем документе (*например*, как описано в Разделе V), и/или

пациент может получать лечение любыми клетками, экспрессирующими CAR, описанный в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с AFP p26 или его вариантом. В некоторых вариантах осуществления способов уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение Адаптера пациенту, пациент ранее лечился Адаптером (в дополнение к клетке, экспрессирующей CAR). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер, который вводят пациенту, и Адаптер, который ранее вводили пациенту, связываются с разными AD (*например,* на одних и тех же или разных клетках множественной миеломы). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер, который вводят пациенту, связывается с CS1, и Адаптер, который ранее вводили пациенту, связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер, который вводят пациенту, связывается с BCMA, и Адаптер, который ранее вводили пациенту, связывается с CS1. В способах перенаправления уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение Адаптера пациенту, Адаптер может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, у пациента наблюдается рецидив множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения биологическим агентом, например, антителом или CAR-T-клеткой. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения антителом или CAR-T-клеткой, таргетирующей CS1 или BCMA.

[00547] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления, способ истощения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления, способ лечения множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В одном варианте осуществления, первая AD (например, BCMA) и вторая AD (например, CS1) присутствуют на клетке множественной миеломы, пациент лечился Адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы; и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке множественной миеломы или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления пациента лечили Адаптером, содержащим (i) первую AD (например, BCMA) и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке множественной миеломы (например, CS1); и

CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, первая AD присутствует в клетке множественной миеломы (например, CS1); пациент лечился Адаптером, содержащим (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке множественной миеломы, и (ii) вторую AD (например, BCMA); и CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, первая AD присутствует на клетке множественной миеломы (например, CS1); пациента лечили Адаптером, содержащим (i) ADBD, содержащий ASBD, который связывается с первой AD на клетке множественной миеломы, и (ii) вторую AD (например, BCMA); и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может быть любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в настоящем документе (*например*, как описано в Разделе VII) и/или пациента можно было лечить с помощью любого из описанных в настоящем документе Адаптеров (*например,* как описано в Разделе V). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с AFP p26 или его вариантом. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, у пациента наблюдается рецидив множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения биологическим агентом, например, антителом или CAR-T-клеткой. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения антителом или CAR-T-клеткой, таргетирующей CS1 или BCMA.

[00548] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления, способ лечения множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В одном варианте осуществления, первая AD (например, BCMA) и вторая AD (например, CS1) присутствуют на клетке множественной миеломы, пациент содержит Адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной

клетке множественной миеломы; и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке множественной миеломы или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, пациент содержит Адаптер, содержащий (i) первую AD (например, BCMA) и (ii) ADBD, который связывается со второй AD (например, CS1) на клетке множественной миеломы; и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, первая AD присутствует на клетке множественной миеломы (например, CS1); пациент содержит Адаптер, содержащий (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке множественной миеломы, и (ii) вторую AD (например, BCMA); и CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, первая AD присутствует в клетке множественной миеломы (например, CS1); пациент содержит Адаптер, содержащий (i) ADBD, содержащий ASBD, который связывается с первой AD на клетке множественной миеломы, и (ii) вторую AD (например, BCMA или AFP p26 или его вариант); и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может быть любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в настоящем документе (*например*, как описано в Разделе VII) и/или пациент может содержать любой из описанных в настоящем документе Адаптеров (*например,* как описано в Разделе V). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с AFP p26 или его вариантом. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, у пациента наблюдается рецидив множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения биологическим агентом, например, антителом или CAR-T-клеткой. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения антителом или CAR-T-клеткой, таргетирующей CS1 или BCMA.

[00549] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту

клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В другом варианте осуществления, способ истощения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В другом варианте осуществления, способ лечения множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В одном варианте осуществления, первая AD (например, BCMA) и вторая AD (например, CS1) присутствуют на клетке множественной миеломы, Адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы; и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке множественной миеломы или Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, Адаптер содержит (i) первую AD (например, BCMA) и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке множественной миеломы (например, CS1); и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на Адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, первая AD (например, CS1) присутствует на клетке множественной миеломы; Адаптер содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке множественной миеломы, и (ii) вторую AD (например, BCMA); и CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления, первая AD присутствует на клетке множественной миеломы (например, CS1); Адаптер содержит (i) ADBD, содержащий ASBD, который связывается с первой AD на клетке множественной миеломы, и (ii) вторую AD (например, BCMA или AFP p26 или его вариант); и CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера, клетка, экспрессирующая CAR, может быть любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в настоящем документе (*например*, как описано в Разделе VII), и Адаптером может быть любой из Адаптеров, описанных в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе V). В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления, CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с AFP p26 или его вариантом. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера, клетка, экспрессирующая CAR, и Адаптер, могут находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, и Адаптер находятся в одной фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, и Адаптер находятся в отдельных фармацевтически приемлемых композициях. В некоторых

вариантах осуществления, у пациента наблюдается рецидив множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения биологическим агентом, например, антителом или CAR-T-клеткой. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения антителом или CAR-T-клеткой, таргетирующей CS1 или BCMA.

[00550] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку множественной миеломы у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ истощения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ лечения множественной миеломы у пациента включает введение пациенту Адаптера. В одном варианте осуществления, пациенту вводили клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA. В одном варианте осуществления, пациент содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA. В одном варианте осуществления, домен D, который связывается с BCMA, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В одном варианте осуществления, Адаптер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1165. В одном варианте осуществления, домен D, который связывается с AFP p26, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В одном варианте осуществления, CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1164. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе от примерно 1 мкг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 5 мкг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 10 мкг/кг до примерно 2 мг/кг, от примерно 20 мкг/кг до примерно 1 мг/кг или от примерно 50 мкг/кг до примерно 0,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,02 мг/кг, примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг, примерно 0,3 мг/кг, примерно 0,4 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 0,6 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 1 мг/кг или примерно 2 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,07 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,4 мг, примерно 0,8 мг, примерно 1,6 мг, примерно 2,8 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 8 мг, примерно 12 мг, примерно 16 мг, примерно 20 мг, примерно 24 мг, примерно 28 мг, примерно 40 мг или примерно 80 мг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах

осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 1,6 мг, примерно 2,8 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 8 мг, примерно 12 мг, примерно 16 мг или примерно 20 мг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе от примерно 0,2 до примерно 200 мг, от примерно 0,5 до примерно 100 мг, от примерно 1 до примерно 50 мг, от примерно 2 до примерно 25 мг или от примерно 2 до примерно 12 мг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят через день. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят еженедельно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в течение семи дней. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в течение примерно от недели до примерно 2 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят с одинаковой частотой в течение всего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, частота введения снижается в течение периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер сначала вводят ежедневно в течение примерно недели, а затем дважды в неделю. В одном варианте осуществления, пациенту вводили от примерно 50×10^6 до примерно 300×10^6 клеток, экспрессирующих CAR. В одном варианте осуществления, пациенту вводили примерно 100×10^6 клеток, экспрессирующих CAR. Клетка, экспрессирующая CAR, может быть любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII). В одном варианте осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой Т-клетку или NK-клетку. Адаптер может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, у пациента наблюдается рецидив множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения биологическим агентом, например, антителом или CAR-T-клеткой. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения антителом или CAR-T-клеткой, таргетирующей CS1 или BCMA.

[00551] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В другом варианте осуществления, способ истощения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В другом варианте осуществления, способ лечения множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В одном варианте осуществления, CAR содержит (i)

домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA. В одном варианте осуществления, домен D, который связывается с BCMA, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В одном варианте осуществления, Адаптер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1165. В одном варианте осуществления, домен D, который связывается с AFP p26 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В одном варианте осуществления CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1164. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе от примерно 1 мкг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 5 мкг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 10 мкг/кг до примерно 2 мг/кг, от примерно 20 мкг/кг до примерно 1 мг/кг или от примерно 50 мкг/кг до примерно 0,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,02 мг/кг, примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг, примерно 0,3 мг/кг, примерно 0,4 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 0,6 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 1 мг/кг или примерно 2 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,07 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 1,6 мг, примерно 2,8 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 8 мг, примерно 12 мг, примерно 16 мг или примерно 20 мг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе от примерно 0,2 до примерно 200 мг, от примерно 0,5 до примерно 100 мг, от примерно 1 до примерно 50 мг, от примерно 2 до примерно 25 мг или от примерно 2 до примерно 12 мг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят через день. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят еженедельно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в течение семи дней. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в течение примерно от недели до примерно 2 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят с одинаковой частотой в течение всего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, частота введения снижается в течение периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер сначала вводят ежедневно в течение примерно недели, а затем дважды в неделю. В одном варианте осуществления вводят от примерно 50×10^6 до примерно 300×10^6 клеток, экспрессирующих CAR. В одном варианте осуществления, вводят примерно 100×10^6 клеток, экспрессирующих CAR. Клетка, экспрессирующая CAR, может быть любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в настоящем документе (*например,* как описано

в Разделе VII). В одном варианте осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой Т-клетку или NK-клетку. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и Адаптер, клетка, экспрессирующая CAR и Адаптер, может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, и Адаптер находятся в одной фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, и Адаптер находятся в отдельных фармацевтически приемлемых композициях. В некоторых вариантах осуществления, у пациента наблюдается рецидив множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения биологическим агентом, например, антителом или CAR-T-клеткой. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется множественная миелома, рецидив которой произошел после лечения антителом или CAR-T-клеткой, таргетирующей CS1 или BCMA.

[00552] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку В-клеточной лимфомы или лейкоза, экспрессирующую BCMA, у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки В-клеточной лимфомы или лейкоза, экспрессирующей BCMA, у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ истощения клетки В-клеточной лимфомы или лейкоза, экспрессирующей BCMA, у пациента включает введение пациенту Адаптера. В другом варианте осуществления, способ лечения В-клеточной лимфомы или лейкоза у пациента включает введение пациенту Адаптера, где клетка В-клеточной лимфомы или лейкоза экспрессирует BCMA. В одном варианте осуществления, пациенту вводили клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii)) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA. В одном варианте осуществления, пациент содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA. В одном варианте осуществления домен D, который связывается с BCMA, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В одном варианте осуществления, Адаптер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1165. В одном варианте осуществления домен D, который связывается с AFP p26, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В одном варианте осуществления CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1164. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе от примерно 1 мкг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 5 мкг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 10 мкг/кг до примерно 2 мг/кг, от примерно 20 мкг/кг до примерно 1 мг/кг или от примерно 50 мкг/кг до примерно

0,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,02 мг/кг, примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг, примерно 0,3 мг/кг, примерно 0,4 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 0,6 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 1 мг/кг или примерно 2 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,07 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 1,6 мг, примерно 2,8 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 8 мг, примерно 12 мг, примерно 16 мг или примерно 20 мг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе от примерно 0,2 до примерно 200 мг, от примерно 0,5 до примерно 100 мг, от примерно 1 до примерно 50 мг, от примерно 2 до примерно 25 мг или от примерно 2 до примерно 12 мг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят через день. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят еженедельно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в течение семи дней. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в течение от примерно недели до примерно 2 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят с одинаковой частотой в течение всего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, частота введения снижается в течение периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер сначала вводят ежедневно в течение примерно недели, а затем дважды в неделю. В одном варианте осуществления, пациенту вводили от примерно 50×10^6 до примерно 300×10^6 клеток, экспрессирующих CAR. В одном варианте осуществления, пациенту вводили примерно 100×10^6 клеток, экспрессирующих CAR. Клетка, экспрессирующая CAR, может быть любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII). В одном варианте осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой Т-клетку или NK-клетку. Адаптер может находиться в фармацевтически приемлемой композиции.

[00553] В одном варианте осуществления, способ доставки иммунного ответа в клетку В-клеточной лимфомы или лейкоза, экспрессирующую BCMA, у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки В-клеточной лимфомы или лейкоза, экспрессирующей BCMA, у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В другом варианте осуществления, способ уничтожения клетки В-клеточной лимфомы или лейкоза, экспрессирующей BCMA, у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера. В

другом варианте осуществления, способ лечения В-клеточной лимфомы или лейкоза у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, и Адаптера, где клетки В-клеточной лимфомы или лейкоза экспрессируют BCMA. В одном варианте осуществления, CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и Адаптер содержит (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA. В одном варианте осуществления, домен D, который связывается с BCMA, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В одном варианте осуществления, Адаптер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1165. В одном варианте осуществления, домен D, который связывается с AFP p26 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В одном варианте осуществления, CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1164. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе от примерно 1 мкг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 5 мкг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 10 мкг/кг до примерно 2 мг/кг, от примерно 20 мкг/кг до примерно 1 мг/кг или от примерно 50 мкг/кг до примерно 0,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,02 мг/кг, примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг, примерно 0,3 мг/кг, примерно 0,4 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 0,6 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 1 мг/кг или примерно 2 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,07 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 1,6 мг, примерно 2,8 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 8 мг, примерно 12 мг, примерно 16 мг или примерно 20 мг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе от примерно 0,2 до примерно 200 мг, от примерно 0,5 до примерно 100 мг, от примерно 1 до примерно 50 мг, от примерно 2 до примерно 25 мг или от примерно 2 до примерно 12 мг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят через день. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят еженедельно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в течение семи дней. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в течение от примерно недели до примерно 2 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят с одинаковой частотой в течение всего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, частота введения снижается в течение периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер сначала вводят ежедневно в течение примерно недели, а затем дважды в неделю. В одном варианте осуществления вводят от примерно 50×10^6 до примерно 300×10^6 клеток, экспрессирующих CAR. В одном варианте осуществления, вводят примерно 100×10^6

клеток, экспрессирующих CAR. Клетка, экспрессирующая CAR, может быть любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в настоящем документе (*например,* как описано в Разделе VII). В одном варианте осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой Т-клетку или NK-клетку. Клетка, экспрессирующая CAR, и Адаптер, могут находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, и Адаптер находятся в одной фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления, клетка, экспрессирующая CAR, и Адаптер находятся в отдельных фармацевтически приемлемых композициях.

[00554] В одном варианте осуществления способы, описанные в настоящем документе, полезны для ингибирования роста опухоли, уменьшения неоваскуляризации, уменьшения ангиогенеза, индукции дифференциации, уменьшения объема опухоли и/или снижения онкогенности опухоли.

[00555] В одном варианте осуществления способов уничтожения клетки-мишени у пациента или способов перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента, у пациента диагностировано заболевание или нарушение иммунной системы, и клетка-мишень представляет собой клетку иммунной системы. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, способы, предложенные в настоящем документе, лечат заболевание или нарушение иммунной системы.

[00556] В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение иммунной системы представляет собой аутоиммунное заболевание или нарушение. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой диабет I типа, системный склероз, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона, язвенный колит или очаговую алопецию. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой диабет I типа. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой системный склероз. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой рассеянный склероз. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой ревматоидный артрит. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD). В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой болезнь Крона. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой язвенный колит.

[00557] В одном варианте осуществления способов уничтожения клетки-мишени у пациента или способов перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента, клетка-мишень представляет собой клетку иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой В-клетку. В некоторых вариантах

осуществления, клетка-мишень представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой наивную Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой Т-клетку памяти.

[00558] В одном варианте осуществления способов уничтожения клетки-мишени у пациента или способов перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента, у пациента диагностировано аутоиммунное заболевание или нарушение, и клетка-мишень представляет собой клетку иммунной системы, экспрессирующую AD CD45. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой В-клетку. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень представляет собой Т-клетку памяти. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень экспрессирует CD45. В некоторых вариантах осуществления, клетка-мишень экспрессирует CD45RO.

[00559] В одном варианте осуществления способов уничтожения клетки-мишени у пациента или способов перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента, пациент имеет инфекцию, и клетка-мишень представляет собой бактериальную клетку (например, туберкулеза, оспы и сибирской язвы), клетку паразита (*например,* малярии или лейшманиоза), клетку гриба, плесень, микоплазму или клетку, инфицированную вирусом (*например,* ВИЧ, гепатитом В, бешенством, вирусом Нипах, вирусом Западного Нила, вирусом менингита или ЦМВ). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, лечат инфекцию.

[00560] В одном варианте осуществления способы, описанные в настоящем документе, полезны для подготовки или кондиционирования пациента к трансплантации костного мозга (BMT) или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, способы уничтожения клетки-мишени у пациента или способы перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента, предложенные в настоящем документе, кондиционируют субъекта для BMT или HSCT. В некоторых вариантах осуществления, способы, предложенные в настоящем документе, кондиционируют субъекта для HSCT. В некоторых вариантах осуществления, HSCT представляют собой аутологичные HSCT. В некоторых вариантах осуществления, способы кондиционирования пациента, описанные в настоящем документе, не включают химиотерапию высокими дозами или тотальное облучение тела (TBI). В некоторых вариантах осуществления, способы кондиционирования, описанные в настоящем документе, включают химиотерапию пониженной интенсивности. В некоторых вариантах осуществления, способы кондиционирования, описанные в настоящем документе, включают тотальное облучение тела. В некоторых вариантах осуществления, пациенту больше 65 лет. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется рак. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется гемобластоз. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется рецидив гемобластоза. В некоторых вариантах осуществления, гемобластоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) или множественную миелому (MM). В

некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется аутоиммунное заболевание или нарушение. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание или нарушение представляет собой диабет I типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона или язвенную болезнь.

[00561] В некоторых вариантах осуществления, введение клеток Адаптера и/или химерного антигенного рецептора осуществляется внутривенно, хотя для данного сценария лечения можно использовать и другие пути, такие как внутриартериальный, внутримышечный, местный или другой приемлемый путь.

[00562] Также предложены терапевтические композиции, полезные для применения описанных в настоящем документе терапевтических способов. В одном варианте осуществления, терапевтические композиции, предложенные в настоящем документе, содержат физиологически переносимый носитель вместе с по меньшей мере одним видом Адаптера, как описано в настоящем документе, растворенным или диспергированным в нем в качестве активного ингредиента. В другом варианте осуществления, терапевтические композиции, предложенные в настоящем документе, содержат физиологически переносимый носитель вместе с по меньшей мере одним видом клеток CAR, как описано в настоящем документе, растворенными или диспергированными в нем, в качестве активного ингредиента. В предпочтительном варианте осуществления, терапевтическая композиция не является иммуногенной при введении пациенту-человеку в терапевтических целях.

[00563] Приготовление фармакологической композиции, содержащей растворенные или диспергированные в ней активные ингредиенты, хорошо известно в данной области техники. Обычно такие композиции готовят в виде стерильных инъекционных препаратов либо в виде жидких растворов, либо суспензий, водных или не водных. Однако также можно приготовить твердые формы, подходящие для приготовления раствора или суспензии в жидкости перед применением. Препарат также можно эмульгировать. Таким образом, композиция, содержащая Адаптер, может принимать форму растворов, суспензий, таблеток, капсул, составов или порошков с пролонгированным высвобождением или других композиционных форм. В некоторых вариантах осуществления, композиции Адаптера составляют для обеспечения или оптимизации распределения in vivo. Например, гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) исключает многие высокогидрофильные соединения, и, если это желательно, композиции готовят так, чтобы увеличить проникновение через ГЭБ. например, путем составления в липосомах. Способы изготовления липосом *см., например,* в патентах США №№ 4,522,811, 5,374,548 и 5,399,331. Липосомы могут содержать одну или несколько групп, которые селективно транспортируются в определенные клетки или органы, тем самым усиливая таргетную доставку лекарственного средства (*см.*, *например,* Ranade, Clin. Pharmacol. 29: 685 (1989)).

[00564] Адаптер (и/или клетка CAR) может быть смешан с другими активными ингредиентами и/или эксципиентами, которые фармацевтически приемлемы и совместимы с активным ингредиентом, и в количествах, подходящих для использования в описанных в настоящем документе терапевтических способах. Подходящими эксципиентами являются,

например, вода, солевой раствор, декстроза, глицерин, этанол или подобные, и их комбинации. Кроме того, при желании, композиция может содержать незначительные количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, pH-буферные агенты и другие вспомогательные вещества, известные в данной области техники, которые повышают эффективность активного ингредиента.

[00565] Составы терапевтического Адаптера могут включать фармацевтически приемлемые соли содержащихся в них компонентов. Фармацевтически приемлемые соли включают кислотно-аддитивные соли (образованные со свободными аминогруппами полипептида), которые образованы неорганическими кислотами, такими как, например, хлористоводородная или фосфорная кислоты, или такими органическими кислотами, как уксусная, винная, миндальная и другие фармацевтически приемлемые соли, известные в данной области техники. Соли, образованные со свободными карбоксильными группами, могут быть также получены из неорганических оснований, таких как, например, гидроксиды натрия, калия, аммония, кальция или железа, и таких органических оснований, как изопропиламин, триметиламин, 2-этиламиноэтанол, гистидин, прокаин и другие. соли, полученные из неорганических оснований, известных в данной области техники.

[00566] Физиологически переносимые носители известны в данной области техники. Примерами жидких носителей являются стерильные водные растворы, которые не содержат никаких материалов в дополнение к активным ингредиентам и воде, или содержат буфер, такой как фосфат натрия при физиологическом значении pH, физиологический раствор или и то, и другое, например, фосфатно-солевой буфер. Кроме того, водные носители могут содержать более одной буферной соли, а также соли, такие как хлориды натрия и калия, декстроза, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и другие растворенные вещества.

[00567] Жидкие композиции могут также содержать жидкие фазы в дополнение к воде или за ее исключением. Примерами таких дополнительных жидких фаз являются глицерин, растительные масла, такие как хлопковое масло, органические сложные эфиры, такие как этилолеат, и водно-масляные эмульсии.

[00568] В одном варианте осуществления, терапевтическая композиция содержит Адаптер, обычно в количестве по меньшей мере 0,1 массовой доли Адаптера на массу всей терапевтической композиции. Массовая доля представляет собой массовое отношение Адаптера ко всей композиции. Так, например, 0,1 массовая доля составляет 0,1 грамма Адаптера на 100 грамм всей композиции.

[00569] Терапевтические композиции, содержащие Адаптер, обычно содержат от примерно 10 микрограмм (мкг) на миллилитр (мл) до примерно 100 миллиграмм (мг) на мл Адаптера в качестве активного ингредиента на объем композиции, и более предпочтительно, содержат от примерно 1 мг/мл до примерно 10 мг/мл (*т.е.* примерно от 0,1 до 1 массовой доли).

[00570] Диапазоны доз для введения Адаптера являются достаточно большими для достижения желаемого эффекта, при котором симптомы заболевания, опосредованные

молекулой-мишенью, уменьшаются. Дозировка не должна быть настолько большой, чтобы вызывать неблагоприятные побочные эффекты, такие как синдромы гипервязкости, отек легких, застойная сердечная недостаточность и другие неблагоприятные побочные эффекты, известные в данной области техники. Как правило, дозировка будет варьироваться в зависимости от возраста, состояния, пола и степени заболевания пациента, и может быть определена специалистом в данной области техники. Дозировка может быть скорректирована конкретным врачом в случае возникновения каких-либо осложнений.

[00571] Адаптер можно вводить парентерально путем инъекции или путем постепенной инфузии с течением времени. Хотя доступ к молекуле-мишени обычно можно получить в организме путем системного введения, и поэтому чаще всего лечат внутривенным введением терапевтических композиций, рассматриваются другие ткани и средства доставки, если существует вероятность того, что таргетируемая ткань содержит молекулу-мишень. Таким образом, Адаптер можно вводить внутривенно, внутрибрюшинно, внутримышечно, подкожно, внутриполостно, трансдермально, а также доставлять перистальтическим путем. Адаптер также может быть доставлен аэрозольным путем в дыхательные пути и легкие.

[00572] Терапевтические композиции, содержащие Адаптер, можно традиционно вводить внутривенно, например, путем инъекции стандартной дозы. Термин «стандартная доза», когда он используется по отношению к терапевтической композиции, предложенной в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовой дозировки для субъекта, где каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым разбавителем; *например,* носителем или носителем. В конкретном варианте осуществления, терапевтические композиции, содержащие Адаптер, вводят подкожно.

[00573] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят способом, совместимым с дозированным составом, и в терапевтически эффективном количестве. Количество, подлежащее введению, зависит от субъекта, подлежащего лечению, способности системы субъекта использовать активный ингредиент и степени желаемого терапевтического эффекта. Точные количества активного ингредиента, необходимые для введения, зависят от решения практикующего врача и персональны для каждого индивидуума. Однако подходящие диапазоны дозировок для системного применения описаны в настоящем документе и зависят от пути введения. Подходящие схемы введения также варьируются, но типовым является начальное введение с последующими повторными дозами с интервалом в один или несколько часов посредством последующей инъекции или другого введения. Альтернативно, рассматривается непрерывная внутривенная инфузия, достаточная для поддержания концентрации в крови в диапазонах, указанных для терапии in vivo.

[00574] Композиции Адаптера составляют, дозируют и вводят в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Факторы, подлежащие рассмотрению в этом

контексте, включают конкретное заболевание, подлежащее лечению, конкретного млекопитающего, подлежащего лечению, клиническое состояние отдельного пациента, причину нарушения, место доставки агента, способ введения, схему введения и другие факторы, известные практикующим врачам. Диапазоны доз для введения Адаптера являются достаточно большими для достижения желаемого эффекта, при котором симптомы заболевания, опосредованные молекулой-мишенью, облегчаются. Доза не должна быть настолько большой, чтобы вызывать неблагоприятные побочные эффекты, такие как синдромы гипервязкости, отек легких, застойную сердечную недостаточность и другие неблагоприятные побочные эффекты, известные в данной области техники. Как правило, дозировка будет варьироваться в зависимости от возраста, состояния, пола и степени заболевания пациента и может быть определена специалистом в данной области техники. Дозировка может быть скорректирована конкретным врачом в случае возникновения каких-либо осложнений.

[00575] Расписание дозирования и количества, эффективные для терапевтического и профилактического применения, *т.* е. «схема дозирования», будет зависеть от множества факторов, включая причину, стадию и тяжесть заболевания или нарушения, состояние здоровья, физическое состояние, возраст млекопитающего, подвергающегося лечению, и место и способ доставки Адаптера. Терапевтическая эффективность и токсичность комплекса и его образования могут быть определены стандартными фармацевтическими, фармакологическими и токсикологическими методами в клеточных культурах или на экспериментальных животных. Данные, полученные в результате этих процедур, также можно использовать при составлении диапазона дозировок для применения человеком. Более того, терапевтический индекс (*т.е.* доза, терапевтически эффективная для 50 процентов популяции, деленная на дозу, летальную для 50 процентов популяции (ED50/LD50)) может быть легко определен с использованием известных процедур. Дозировка предпочтительно находится в диапазоне концентраций, который включает ED50 с небольшой или отсутствующей токсичностью, и может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[00576] Схема дозирования также учитывает параметры фармакокинетики, известные в данной области техники, такие как скорость абсорбции лекарственного средства, биодоступность, метаболизм и клиренс (*см.*, *например,* Hidalgo-Aragones, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 58: 611-617 (1996); Groning *et al.*, Pharmazie 51: 337-341 (1996); Fotherby, Contraception 54: 59-69 (1996); и Johnson *et al.*, J. Pharm. Sci. 84: 1144-1146 (1995)). На современном уровне техники клиницист вполне может определить схему дозирования для каждого субъекта, подвергающегося лечению. Кроме того, можно назначать однократное или многократное введение композиций Адаптера в зависимости от дозировки и частоты, необходимых и переносимых субъектом. Продолжительность профилактического и терапевтического лечения будет варьироваться в зависимости от конкретного заболевания или состояния, подлежащего лечению. Некоторые заболевания

поддаются срочному лечению, тогда как другие требуют длительной постоянной терапии. Адаптер можно вводить последовательно или одновременно с дополнительным терапевтическим агентом.

[00577] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе от примерно 1 мг/кг до примерно 50 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг или от примерно 1 мг/кг до примерно 5 мг/кг.

[00578] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе от примерно 1 мкг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 5 мкг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 10 мкг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 20 мкг/кг до примерно 10 мг/кг или от примерно 50 мкг/кг до примерно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе от примерно 1 мкг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 1 мкг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 1 мкг/кг до примерно 2 мг/кг, от примерно 1 мкг/кг до примерно 1 мг/кг, от примерно 1 мкг/кг до примерно 5 мг/кг или от примерно 1 мкг/кг до примерно 2 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе от примерно 1 мкг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 5 мкг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 10 мкг/кг до примерно 2 мг/кг, от примерно 20 мкг/кг до примерно 1 мг/кг или от примерно 50 мкг/кг до примерно 0,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,02 мг/кг, примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг, примерно 0,3 мг/кг, примерно 0,4 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 0,6 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 1 мг/кг или примерно 2 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,07 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,01 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,2 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,3 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,4 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,6 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,7 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,8 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,9 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе от примерно 0,2 до примерно 200 мг, от примерно 0,5 до примерно 100 мг, от примерно 1 до примерно 50 мг, от примерно 2 до примерно 25 мг или от примерно 2 до примерно 12 мг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 0,4 мг, примерно 0,8 мг, примерно 1,6 мг, примерно 2,8 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 8 мг, примерно 12 мг, примерно 16 мг, примерно 20 мг, примерно 24 мг, примерно 28 мг, примерно 40 мг или примерно 80 мг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в дозе примерно 1,6 мг,

примерно 2,8 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 8 мг, примерно 12 мг, примерно 16 мг или примерно 20 мг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен D, который специфически связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен D, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1165.

[00579] В некоторых вариантах осуществления, вводят более одной дозы Адаптера. В некоторых вариантах осуществления, более чем одна доза Адаптера представляет собой постоянную дозу. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в разных дозах. В некоторых вариантах осуществления, количество вводимого Адаптера со временем увеличивается. В некоторых вариантах осуществления, количество вводимого Адаптера со временем уменьшается. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер сначала вводят в низкой дозе, составляющей от примерно 0,1 мг/кг до примерно 5 мг/кг, с последующим введением в высокой дозе, составляющей от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен D, который специфически связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен D, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1165.

[00580] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят три раза в день. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят каждые 12 часов. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят каждые 8 часов. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят каждые 6 часов. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят каждые 4 часа. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят через день. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят еженедельно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен D, который специфически связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен D, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1165.

[00581] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в течение семи дней. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в течение 2 недель. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в течение 3 недель. В некоторых вариантах

осуществления, Адаптер вводят в течение 4 недель. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в течение 1 месяца. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в течение 2 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят в течение 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен D, который специфически связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен D, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1165.

[00582] В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят с одинаковой частотой в течение всего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, частота введения снижается в течение периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер сначала вводят ежедневно в течение примерно недели, а затем дважды в неделю. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер сначала вводят от одного до трех раз в день в течение примерно недели, а затем вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер сначала вводят от одного до трех раз в день в течение примерно недели, а затем вводят два раза в неделю или еженедельно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен D, который специфически связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит домен D, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В некоторых вариантах осуществления, Адаптер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1165.

[00583] В другом варианте осуществления, Адаптер вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами.

[00584] Терапевтически эффективное количество Адаптера, такого как слитый белок Адаптера, может представлять собой такое количество, которое при введении в физиологически переносимой композиции является достаточным для достижения концентрации в плазме от примерно 0,1 микрограмма (мкг) на миллилитр (мл) до примерно 100 мкг/мл, предпочтительно, от примерно 1 мкг/мл до примерно 5 мкг/мл и обычно примерно 5 мкг/мл. Другими словами, доза может варьироваться от примерно 0,1 мг/кг до примерно 300 мг/кг, предпочтительно, от примерно 0,2 мг/кг до примерно 200 мг/кг, наиболее предпочтительно, от примерно 0,5 мг/кг до примерно 20 мг/кг, в одно или несколько введений дозы ежедневно в течение одного или нескольких дней.

[00585] В одном варианте заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение иммунной системы, такое как воспаление или аутоиммунное заболевание.

[00586] Клетки, экспрессирующие CAR, предложенные в настоящем документе, можно вводить либо по отдельности, либо в виде фармацевтической композиции в комбинации с разбавителями и/или с другими компонентами, такими как

химиотерапевтические средства, антитела, цитокины или популяции клеток. Композиции, предложенные в настоящем документе, предпочтительно составлены для внутривенного введения, которое можно вводить один или несколько раз.

[00587] CAR-модифицированные Т-клетки также могут служить своего рода вакциной для иммунизации ex vivo и/или терапии in vivo у млекопитающих. Предпочтительно, млекопитающее представляет собой человека.

[00588] Раковые заболевания, которые можно лечить с помощью Адаптера или CAR клеток, включают опухоли, которые не васкуляризированы или еще недостаточно васкуляризированы, а также васкуляризированные опухоли. Раковые заболевания могут включать не солидные опухоли (такие как гематологические опухоли, например, лейкозы и лимфомы) или могут включать солидные опухоли. Типы рака, подлежащие лечению с помощью Адаптера, включают, но не ограничены ими, карциному, бластому и саркому, и некоторые лейкозы или лимфоидные злокачественные новообразования, доброкачественные и злокачественные опухоли, и злокачественные новообразования, *например*, саркомы, карциномы и меланомы. Также включены опухоли/рак у взрослых и опухоли/рак у детей.

[00589] Примеры солидных опухолей, таких как саркомы и карциномы, включают фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеосаркому и другие саркомы, синовиому, мезотелиому, опухоль Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, карциному толстой кишки, лимфоидные злокачественные новообразования, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, раки легких, рак яичников, рак предстательной железы, гепатоцеллюлярную карциному, плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, медуллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, феохромоцитому, карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярные аденокарциномы, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, карциному желчных протоков, хориокарциному, опухоль Вильмса, рак шейки матки, опухоль яичка, семиному, карциному мочевого пузыря, меланому и опухоли ЦНС (такие как глиома (например, глиома ствола мозга и смешанные глиомы), глиобластома (также известная как мультиформная глиобластома), астроцитома, лимфома ЦНС, герминома, медуллобластома, шваннома краниофариогиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, акустическая неврома, олигодендроглиома, менангиома, нейробластома, ретинобластома и метастазы в головной мозг). В некоторых вариантах осуществления, солидная опухоль представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления, солидная опухоль представляет собой рак яичника.

[00590] В другом варианте осуществления, Адаптеры и/или клетки CAR, описанные в настоящем документе, применимы для лечения пациента, страдающего гемобластозом. Примеры гематологических (или гематогенных) видов рака включают лейкозы, в том числе острые лейкозы (такие как острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз и миелобласты, промиеоцитарный, миеломоноцитарный,

моноцитарный и эритролейкоз), хронические лейкозы (такие как хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому (индолентную и высокой степени злокачественности), множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей, миелодиспластический синдром, волосатоклеточный лейкоз и миелодисплазию. Дополнительные примеры гематологического (или гематогенного) рака включают острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и множественную миелому (MM). В некоторых вариантах осуществления, гематологический (или гематогенный) рак представляет собой AML. В некоторых вариантах осуществления, гематологический (или гематогенный) рак представляет собой CLL. В некоторых вариантах осуществления, гематологический (или гематогенный) рак представляет собой MM.

[00591] В одном варианте осуществления, часть домена, связывающего антигенную детерминанту Адаптера и/или CAR предназначена для лечения конкретного рака. Раки, которые можно лечить, включают опухоли, которые не васкуляризированы или еще недостаточно васкуляризированы, а также васкуляризированные опухоли. Раковые заболевания могут включать не солидные опухоли (такие как гематологические опухоли, например, лейкозы и лимфомы) или могут включать солидные опухоли. Типы рака, подлежащие лечению с помощью CAR, включают, но не ограничены ими, карциному, бластому и саркому, а также некоторые лейкозы или лимфоидные злокачественные новообразования, доброкачественные и злокачественные опухоли и злокачественные новообразования, *например*, саркомы, карциномы и меланомы. Также включены опухоли/рак у взрослых и опухоли/рак у детей.

[00592] Примеры гематологических (или гематогенных) видов рака включают лейкозы, в том числе острые лейкозы (такие как острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз и миелобласты, промиеоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный и эритролейкоз), хронические лейкозы (такие как хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому (индолентную и высокой степени злокачественности), множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей, миелодиспластический синдром, волосатоклеточный лейкоз и миелодисплазию. Дополнительные примеры гематологического (или гематогенного) рака включают острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и множественную миелому (MM). В некоторых вариантах осуществления, гематологический (или гематогенный) рак представляет собой AML. В некоторых вариантах осуществления, гематологический (или гематогенный) рак представляет собой CLL. В некоторых вариантах осуществления, гематологический (или гематогенный) рак представляет собой MM.

[00593] Примеры солидных опухолей, таких как саркомы и карциномы, включают фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеосаркому и другие саркомы, синовиому, мезотелиому, опухоль Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, карциному толстой кишки, лимфоидные злокачественные новообразования, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, раки легких, рак яичников, рак предстательной железы, гепатоцеллюлярную карциному, плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, медуллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, феохромоцитому, карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярные аденокарциномы, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, карциному желчных протоков, хориокарциному, опухоль Вильмса, рак шейки матки, опухоль яичка, семиному, карциному мочевого пузыря, меланому и опухоли ЦНС (такие как глиома (например, глиома ствола мозга и смешанные глиомы), глиобластома (также известная как мультиформная глиобластома), астроцитома, лимфома ЦНС, герминома, медуллобластома, шваннома краниофариогиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, акустическая неврома, олигодендроглиома, менангиома, нейробластома, ретинобластома и метастазы в головной мозг).

[00594] В одном варианте осуществления, раки и нарушения можно лечить с использованием Адаптеров или клеток CAR, таргетирующих CD19, CD20, CD22 и ROR1. В одном конкретном варианте осуществления, CAR, Адаптер и/или комбинация CAR/Адаптер таргетирует CD22 и используется для лечения В-клеточной лимфомы. В другом варианте осуществления, CAR, Адаптер и/или комбинация CAR/Адаптер таргетирует CD19 и используется для лечения рака и нарушений, включая, но не ограничиваясь ими, пре-В ALL (педиатрическое показание), ALL у взрослых, мантийноклеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому и для консервативной терапии после аллогенной трансплантации костного мозга. В другом варианте осуществления, CAR, Адаптер и/или комбинация CAR/Адаптер таргетирует CS1 и используется для лечения множественной миеломы. В другом варианте осуществления, CAR, Адаптер и/или комбинация CAR/Адаптер таргетирует BCMA и используется для лечения множественной миеломы. В другом варианте осуществления, CAR, Адаптер и/или комбинация CAR/Адаптер таргетирует CS1 и BCMA и используется для лечения множественной миеломы.

[00595] «Заболевания, ассоциированные с В-клетками», как используется в настоящем документе, включают В-клеточные иммунодефициты, аутоиммунные заболевания и/или чрезмерную/неконтролируемую пролиферацию клеток, ассоциированную с В-клетками (включая лимфомы и/или лейкозы). Примеры таких заболеваний, при которых CAR, Адаптеры и/или комбинации CAR/Адаптер, предложенные в настоящем документе, могут быть использованы для терапевтических подходов, включают, но не ограничены ими: системную красную волчанку (SLE), диабет, ревматоидный артрит (RA), реактивный артрит, рассеянный склероз (MS), обыкновенную

пузырчатку, целиакию, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, Х-сцепленную агаммаглобулинемию, пре-В острый лимфобластный лейкоз, системную красную волчанку, общий вариабельный иммунодефицит, хронический лимфоцитарный лейкоз, заболевания, связанные с селективным дефицитом IgA и/или дефицитом подкласса IgG, лимфомы В линии (лимфому Ходжкина и/или неходжкинскую лимфому), иммунодефицит с тимомой, транзиторную гипогаммаглобулинемию и/или гипер IgM синдром, а также вирусно-опосредованные В-клеточные заболевания, такие как как лимфопролиферативное заболевание, опосредованное EBV, и хронические инфекции, в патофизиологии которых участвуют В-клетки.

[00596] В одном варианте осуществления CAR, Адаптер и/или комбинация CAR/Адаптер разработана для таргетирования мезотелина при лечении мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака яичников и других видов рака, экспрессирующих мезотелин, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления, CAR, Адаптер и/или комбинация CAR/Адаптер разработана для таргетирования CD33/IL3Ra для лечения острого миелогенного лейкоза и других видов рака, экспрессирующих CD33/IL3Ra, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления, CAR, Адаптер и/или комбинация CAR/Адаптер разработана для таргетирования c-Met для лечения трижды отрицательного рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого и других видов рака, экспрессирующих c-Met, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления, CAR, Адаптер и/или комбинация CAR/Адаптер разработана для таргетирования PSMA для лечения рака предстательной железы и других видов рака, экспрессирующих PSMA, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления, CAR, Адаптер и/или комбинация CAR/Адаптер разработана для таргетирования гликолипида F77 для лечения рака предстательной железы и других видов рака, экспрессирующих гликолипид F77, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления, CAR, Адаптер и/или комбинация CAR/Адаптер разработана для таргетирования EGFRvIII для лечения глиобастомы и других видов рака, экспрессирующих EGFRvIII, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления, CAR, Адаптер и/или комбинация CAR/Адаптер разработана для таргетирования GD2 для лечения нейробластомы, меланомы и других видов рака, экспрессирующих GD2, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления, CAR, Адаптер и/или комбинация CAR/Адаптер разработана для таргетирования NY-ESO-1 для лечения миеломы, саркомы, меланомы и других видов рака, экспрессирующих NY-ESO-1, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления, CAR, Адаптер и/или комбинация CAR/Адаптер может быть разработана для таргетирования MAGEA3 для лечения миеломы, саркомы, меланомы и других видов рака, экспрессирующих MAGEA3, известных в данной области техники. Однако изобретение не следует рассматривать как ограничивающееся исключительно антигенными мишенями и заболеваниями, описанными в настоящем документе. Скорее, изобретение следует истолковывать как включающее

любую антигенную мишень, которая связана с заболеванием, где для лечения заболевания можно использовать CAR, Адаптер и/или комбинацию CAR/Адаптер.

[00597] В предпочтительном варианте осуществления, CAR экспрессируется в Т-клетке и предлагает способ лечения или профилактики рака, включающий введение клеток-хозяев, экспрессирующих CAR, больному раком, у которого раковая клетка экспрессирует опухолевый антиген на своей поверхности, и где Адаптер специфически связывает антиген-мишень. Типовые антигенные детерминанты мишени, с которыми связываются Адаптер и CAR, включают, но не ограничены ими, BCMA, CS1, CD19, CD123, TSLPR и CD267. В некоторых вариантах осуществления, CAR экспрессируется в Т-клетке и предлагает способ лечения множественной миеломы, включающий введение клеток-хозяев, экспрессирующих CAR, пациенту с множественной миеломой, у которого опухолевая клетка экспрессирует BCMA и/или CS1 на своей поверхности, и где Адаптер специфически связывает BCMA, CS1 или BCMA и CS1.

[00598] В настоящем документе представлены готовые изделия, включая наборы, содержащие Адаптер, клетку CAR и/или композиции клетка CAR/Адаптер. Готовое изделие может содержать контейнер и этикетку или вкладыш в упаковку, находящийся на контейнере или связанный с контейнером. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы или шприцы. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит один или несколько из Адаптера, клетки CAR, нуклеиновых кислот, кодирующих Адаптер, и/или векторов или клеток-хозяев по настоящему описанию. Этикетка или вкладыш в упаковку могут содержать инструкции по введению пациенту Адаптера, клетки CAR и/или композиций клетка CAR/Адаптер. Такие наборы имеют применение, включая, но не ограничиваясь ими, терапевтическое применение Адаптера, клетки CAR и/или композиций CAR/Адаптер.

[00599] Различные варианты осуществления изобретения теперь будут проиллюстрированы посредством описания экспериментов в соответствии с ним. Следующие ниже примеры предназначены для облегчения практического применения описанных вариантов осуществления, и не должны рассматриваться как каким-либо образом ограничивающие остальную часть описания. В примерах даны ссылки на прилагаемые чертежи.

Примеры

Пример 1. Примеры доменов D и AD

Таблица 3. Примеры доменов D

SEQ ID NO:	**Последовательность домена D**	**Мишень**	**ELISA _avg**
44	MGSWYEFSWRLQAIHQRLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRAYAAGIRGALQAYRHN	BCMA	9,4868
45	MGSWHEFTWRLIAIQQRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	17,125

	ESELQAYKGKGNPEVEELRAYAAGIRHHLQAYRHN		
46	MGSWREFAWRLVAINSRLKALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRHYAASIRDGLQAYRHN	BCMA	9,66
47	MGSWHEFAWRLQAINQRLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRHYAAHIRNGLQAYRHN	BCMA	13,14
48	MGSWNEFAWRLTAIEQRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRHYAAGIRDNLQAYRHN	BCMA	18,28
49	MGSWTEFAWRLQAIHQRLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRVYAAKIRISLQAYRHN	BCMA	18,71
50	MGSWIEFAWRLQAIHQRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLREYAANIRDSLQAYRHN	BCMA	18,97
51	MGSWHEFTWRLVAIQQRLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRKFAAKIRYELQAYRHN	BCMA	19,51
52	MGSWHEFTWRLIAIRERLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELREYAASIRNMLQAYRHN	BCMA	12,99
53	MGSWIEFSWRLEAIRQRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRSYAARIRQELQAYRHN	BCMA	9,92
54	MGSWVEFSWRLEAIRQRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRSYAARIRQELQAYRHN	BCMA	19,14
55	MGSWVEFSWRLEAIRQRLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRKYAARIRGELQAYRHN	BCMA	21,3
56	MGSWVEFAWRLTAIDQRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVENLRFYAAKIRSHLQAYRHN	BCMA	8,43
57	MGSWVEFAWRLEAIKQRLTALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRLYAAKIRRVLQAYRHN	BCMA	8,9
58	MGSWVEFAWRLTAIHTRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRKYAAKIRKQLQAYRHN	BCMA	6,08
59	MGSWTEFAWRLEAINQRLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGKPEVEALRAYAAKIRTRLQAYRHN	BCMA	15,148
60	MGSWSEFAWRLEAIHQRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRLFAAQIRENLQAYRHN	BCMA	18,04
61	MGSWNEFAWRLIAINQRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRHFAANIRNDLQAYRHN	BCMA	11,53
62	MGSWTEFAWRLIAIDQRLMALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	8,55

	ESELQAYKGKGNPEVEILRELAAEIRFHLQAYRHN		
63	MGSWSEFMNRLDAITYRLVALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLRHYAAQIRDSLQAYRHN	BCMA	12,9
64	MGSWTEFMERLDAISYRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRDYAAIIRNSLQAYRHN	BCMA	9,87
65	MGSWAEFMDRLDAITYRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRGYAAIIRSELQAYRHN	BCMA	10,83
66	MGSWIEFQERLDAIFYRLHALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEDLRDAAATIRRQLQAYRHN	BCMA	18,58
67	MGSWIEFQQRLDAIFYRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVENLRDMAAIIRKQLQAYRHN	BCMA	20,02
68	MGSWYEFQSRLDAIFYRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLREAAASIRTQLQAYRHN	BCMA	14,08
69	MGSWSEFIDRLDAITYRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVENLRWYAGVIREQLQAYRHN	BCMA	10,18
70	MGSWSEFYDRLYAINQRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAAFIRAQLQAYRHN	BCMA	5,98
71	MGSWYEFYDRLDAIVHRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRWYAAMIRVRLQAYRHN	BCMA	14,68
72	MGSWVEFQDRLEAITDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAAMIRVILQAYRHN	BCMA	8,8783
73	MGSWVEFQERLMAISDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAMIRYTLQAYRHN	BCMA	6,7
74	MGSWFEFQHRLEAISMRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAYIRVVLQAYRHN	BCMA	4,05
75	MGSWVEFQSRLEAIATRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAWIRMMLQAYRHN	BCMA	18,008
76	MGSWEEFQYRLGAIAARLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAMIRFMLQAYRHN	BCMA	3,11
77	MGSWYEFQVRLQAISWRLKALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNHEVEELRIQAALIRVMLQAYRHN	BCMA	14,23
78	MGSWVEFRSRLEAISNRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRTTAALIRVYLQAYRHN	BCMA	3,04
79	MGSWVEFKARLEAISSRLTALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	8,7071

	ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVYLQAYRHN		
80	MGSWSEFYTRLEAINNRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYTAALIRIYLQAYRHN	BCMA	3,66
81	MGSWAEFYHRLDAISSRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYTAALIRIYLQAYRHN	BCMA	4,31
82	MGSWTEFASRLVAIRQRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAAIIRVMLQAYRHN	BCMA	7,99
83	MGSWSEFDQRLAAIYQRLNALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVMLQAYRHN	BCMA	7,72
84	MGSWVEFHNRLSAISDRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVMLQAYRHN	BCMA	7,36
85	MGSWNEFEDRLSAISARLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVMLQAYRHN	BCMA	4,09
86	MGSWVEFEYRLVAIFDRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYQAALIRVMLQAYRHN	BCMA	7,63
87	MGSWVEFQGRLGAIHERLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVFLQAYRHN	BCMA	3,8343
88	MGSWYEFSMRLSAIWERLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYQAALIRFYLQAYRHN	BCMA	7,12
89	MGSWTEFSQRLGAISERLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRFMLQAYRHN	BCMA	4,15
90	MGSWTEFHDRLEAITHRLNALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALLRVFLQAYRHN	BCMA	5,79
91	MGSWTEFEHRLEAIAGRLNALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRFWLQAYRHN	BCMA	6,34
92	MGSWTEFANRLEAINARLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRFSAALIRVYLQAYRHN	BCMA	6,42
93	MGSWEEFDRRLYAIARRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYQAALIRVWLQAYRHN	BCMA	8,85
94	MGSWIEFHQRLEAIVTRLEALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEELRYQAALIRVFLQAYRHN	BCMA	8
95	MGSWSEFYDRLKAIADRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRTEAAIIRVYLQAYRHN	BCMA	8,215
96	MGSWWEFEDRLSAIMERLHALGGSEAELAAFEKEIAA	BCMA	10,39

	FESELQAYKGKGNPEVEELRYRAAIIRVYLQAYRHN		
97	MGSWVEFEERLAAIATRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRWRAAIIRVYLQAYRHN	BCMA	16,29
98	MGSWSEFRGRLQAIHSRLNALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAAIIRIYLQAYRHN	BCMA	7,585
99	MGSWTEFRDRLGAIYHRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYQAAIIRVYLQAYRHN	BCMA	6,7
100	MGSWVEFYHRLEAIRYRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYVAAVIRYRLQAYRHN	BCMA	7,8
101	MGSWVEFYDRLEAIRYRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYIAAVIRYRLQAYRHN	BCMA	5,636
102	MGSWVEFYDRLAAIRKRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRFRAALIRIWLQAYRHN	BCMA	9,76
103	MGSWEEFSERLEAISIRLRALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEELRVSAAIIRVWLQAYRHN	BCMA	11,26
104	MGSWSEFSDRLHAISDRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRIQAAIIRVWLQAYRHN	BCMA	6,3725
105	MGSWIEFSHRLEAIVDRLGALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEELRNTAAIIRVYLQAYRHN	BCMA	18,67
106	MGSWEEFSDRLEAILRRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRFAAAIIRVQLQAYRHN	BCMA	9,08
107	MGSWMEFSHRLDAIHERLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRFAAAIIRVQLQAYRHN	BCMA	6,3
108	MGSWSEFQQRLHAIRTRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRFEAAIIRVMLQAYRHN	BCMA	11,615
109	MGSWYEFQNRLGAINRRLNALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRFEAAIIRVMLQAYRHN	BCMA	4,68
110	MGSWQEFTGRLHAIRHRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRFEAAYIRVWLQAYRHN	BCMA	3,315
111	MGSWTEFDHRLGAIWERLVALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRFHAAIIRIFLQAYRHN	BCMA	9,54
112	MGSWTEFHVRLSAIWDRLVALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRFHAAIIRIVLQAYRHN	BCMA	23,62
113	MGSWNEFDNRLQAIWDRLHALGGSEAELAAFEKEIAA	BCMA	9,87

	FESELQAYKGKGNPEVEELRFHAAMIRITLQAYRHN		
114	MGSWTEFHERLQAIWFRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRFRAAIIRLYLQAYRHN	BCMA	12,066
115	MGSWNEFSGRLTAIKDRLAALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRFRAAVIRLWLQAYRHN	BCMA	3,39
116	MGSWVEFDERLVAIWFRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRARAAYIRIWLQAYRHN	BCMA	8,96
117	MGSWSEFGQRLSAIWERLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRADAAFIRIWLQAYRHN	BCMA	14,01
118	MGSWYEFEDRLVAIWIRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYNAAFIRGALQAYRHN	BCMA	4,93
119	MGSWYEFGDRLSAIWERLAALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRTHAAEIRTILQAYRHN	BCMA	8,895
120	MGSWHEFYYRLEAIEQRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRFDAALIRIYLQAYRHN	BCMA	3,73
121	MGSWSEFEERLAAIGSRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVETLRFDAALIRIYLQAYRHN	BCMA	4,85
122	MGSWLEFHYRLHAIQFRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRHIAALIRNQLQAYRHN	BCMA	12,749
123	MGSWQEFYNRLEAIHMRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEGLRSDAAPIRDVLQAYRHN	BCMA	6,47
124	MGSWNEFHHRLWAIFDRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRKMAAGIRGGLQAYRHN	BCMA	3,88
125	MGSWYEFHYRLKAINDRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRYSAAMIRHKLQAYRHN	BCMA	6,04
126	MGSWTEFHQRLGAIHARLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRFSAAFIRLKLQAYRHN	BCMA	8,87
127	MGSWFEFQYRLEAIFYRLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGKPEVEELRVRAALIRHLLQAYRHN	BCMA	17,31
128	MGSWVEFHARLDAIYTRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRVLAAHIRISLQAYRHN	BCMA	3,8
129	MGSWVEFGTRLSAIYNRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRFEAAIIRIMLQAYRHN	BCMA	15,425
130	MGSWVEFTHRLDAIYIRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	13,917

	ESELQAYKGKGNPEVEELRHEAAVIREELQAYRHN		
131	MGSWVEFHGRLAAIYVRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRYHAAMIRRNLQAYRHN	BCMA	4
132	MGSWVEFDRRLVAIYIRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRDDAALIRLLLQAYRHN	BCMA	8,93
133	MGSWVEFDRRLVAIYIRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRYDAATIRETLQAYRHN	BCMA	8
134	MGSWLEFDRRLTAIYLRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALREDAAMIRDMLQAYRHN	BCMA	9,82
135	MGSWIEFDRRLLAIHVRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRADAAKIRMELQAYRHN	BCMA	13,72
136	MGSWIEFDRRLIAIWIRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVESLRSDAADIRQKLQAYRHN	BCMA	9,45
137	MGSWVEFDRRLIAIWVRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRSDAAMIREHLQAYRHN	BCMA	5,77
138	MGSWYEFHTRLIAIYVRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRGDAAKIRGYLQAYRHN	BCMA	4,06
139	MGSWSEFSTRLSAIYVRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRNKAASIRKTLQAYRHN	BCMA	5,35
140	MGSWVEFRYRLGAIYHRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRDRAATIRRLLQAYRHN	BCMA	10,81
141	MGSWNEFRNRLGAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVETLRAHAAIIRSVLQAYRHN	BCMA	4,6967
142	MGSWHEFRNRLGAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVETLRARAAMIRSVLQAYRHN	BCMA	3,4936
143	MGSWTEFYQRLEAINFRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRDKAALIRLMLQAYRHN	BCMA	6,955
144	MGSWNEFYNRLHAINLRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLREHAAIIRQALQAYRHN	BCMA	3,004
145	MGSWEEFYGRLSAIQDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRMHAAVIRRALQAYRHN	BCMA	3,28
146	MGSWGEFNLRLVAIHVRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRSQAANIRAQLQAYRHN	BCMA	12,81
147	MGSWGEFSDRLEAINERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	4,26

	ESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAFIRANLQAYRHN		
148	MGSWMEFQGRLPAILARLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRDKAAYIRWMLQAYRHN	BCMA	8,32
149	MGSWMEFEGRLPAILARLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRDKAAYIRWMLQAYRHN	BCMA	3,93
150	MGSWFEFQNRLQAILFRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVENLRDKAAYIRLMLQAYRHN	BCMA	5,3933
151	MGSWVEFDMRLQAILERLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRDSAAYIRLMLQAYRHN	BCMA	23,525
152	MGSWVEFNARLDAILFRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRDQAAYIRLMLQAYRHN	BCMA	13,52
153	MGSWMEFNVRLRAILDRLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVELLRDKAAYIRFMLQAYRHN	BCMA	15,59
154	MGSWIEFDTRLAAIVHRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLRDKAAYIRYMLQAYRHN	BCMA	13,948
155	MGSWIEFDYRLKAILHRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEGLRDKAAYIRFLLQAYRHN	BCMA	11,877
156	MGSWYEFEDRLLAIKVRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRDQAAYIRFMLQAYRHN	BCMA	17,613
157	MGSWYEFQDRLSAITTRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLRDKAAYIRFMLQAYRHN	BCMA	10,085
158	MGSWEEFDDRLNAIVYRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEMLRDQAAYIRLMLQAYRHN	BCMA	18,64
159	MGSWVEFEQRLHAIVVRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGGGNPEVENLRDQAAYIRFMLQAYRHN	BCMA	17,747
160	MGSWVEFEWRLEAIVVRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRDKAAYIRYMLQAYRHN	BCMA	14,95
161	MGSWYEFEHRLKAIVSRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRDKAAYIRYMLQAYRHN	BCMA	4,55
162	MGSWMEFKHRLAAITFRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLRDKAAYIRLLLQAYRHN	BCMA	6,06
163	MGSWMEFEGRLHAIKRRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRDQAAYIRLLLQAYRHN	BCMA	7,335
164	MGSWSEFVFRLDTIKSRLRALGGSEAELAAFEKEIAAFE	BCMA	19,86

	SELQAYKGKGNPEVETLRDQAAYIRLMLQAYRHN		
165	MGSWYEFDERLSAIKLRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRAQAAYIRAILQAYRHN	BCMA	16,94
166	MGSWMEFDERLWAIKKRLRALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRHQAAYIRMLLQAYRHN	BCMA	9,526
167	MGSWHEFDGRLSAIKRRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEHLRDQAAYIRYMLQAYRHN	BCMA	5,4
168	MGSWYEFDGRLQAIIARLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRFRAAYIRWILQAYRHN	BCMA	3,29
169	MGSWFEFDKRLYAIIHRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRYKAAIIRLYLQAYRHN	BCMA	11,82
170	MGSWVEFDNRLYAIVDRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRQKAAYIRLILQAYRHN	BCMA	11,717
171	MGSWIEFHQRLNAIFNRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRHHAAYIREMLQAYRHN	BCMA	7,3417
172	MGSWNEFRLRLWAITERLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVECLRAEAAWIRTMLQAYRHN	BCMA	3,8718
173	MGSWYEFWLRLSAISYRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRKEAAEIRSWLQAYRHN	BCMA	14,465
174	MGSWYEFQLRLWAIHWRLIALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRMRAAEIRNELQAYRHN	BCMA	20,59
175	MGSWYEFAHRLEAIEWRLIALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRQYAAAIRNYLQAYRHN	BCMA	9,48
176	MGSWYEFDTRLGAIRNRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRFQAAYIRFLLQAYRHN	BCMA	13,934
177	MGSWYEFWVRLTAIRWRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREQAASIRWVLQAYRHN	BCMA	5,72
178	MGSWFEFDRRLKAIDRRLMALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRMQAAIIRNYLQAYRHN	BCMA	6,1625
179	MGSWVEFWERLDAIDNRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRWHAAYIRGYLQAYRHN	BCMA	11,42
180	MGSWAEFWDRLDAIDSRLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLREWAAYIRGYLQAYRHN	BCMA	18,22
181	MGSWAEFDLRLRAIAKRLVALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	4,09

	ESELQAYKGKGNPEVEMLRLDAAYIRGVLQAYRHN		
182	MGSWSEFWDRLYAIRIRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRSVAARIRNWLQAYRHN	BCMA	12,52
183	MGSWSEFWFRLGAIRNRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRDVAAHIRHWLQAYRHN	BCMA	14,93
184	MGSWSEFNDRLDAIRWRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQVAATIRYRLQAYRHN	BCMA	13,59
185	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAAIRHYLQAYRHN	BCMA	5,22
186	MGSWAEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAAIRHYLQAYRHN	BCMA	
187	MGSWTEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAAIRHYLQAYRHN	BCMA	
188	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLKYTAAAIRHYLQAYRHN	BCMA	
189	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLQYTAAAIRHYLQAYRHN	BCMA	
190	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAAIKHYLQAYRHN	BCMA	
191	MGSWAEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLQYTAAAIKHYLQAYRHN	BCMA	
192	MGSWTEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLQYTAAAIKHYLQAYRHN	BCMA	
193	MGSWVEFWDRLGAIRERLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRYVAAVIRHRLQAYRHN	BCMA	4,18
194	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRASAAAIRIALQAYRHN	BCMA	3,07
195	MGSWVEFWDRLGAIRDRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRNTAAYIRTFLQAYRHN	BCMA	16,034
196	MGSWSEFWVRLGAIRDRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRVTAAQIRHYLQAYRHN	BCMA	23,5
197	MGSWSEFWVRLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAATIRRFLQAYRHN	BCMA	7,5567
198	MGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	

	ESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAATIRRFLQAYRHN		
199	MGSWSEFWVRLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAGTIRRFLQAYRHN	BCMA	
200	MGSWSEFWVRLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAATIKRFLQAYRHN	BCMA	
201	MGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAGTIKRFLQAYRHN	BCMA	
202	MGSWSEFWDRLTAIRVRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAHIRKFLQAYRHN	BCMA	16,14
203	MGSWTEFWTRLNAIYERLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRFTAASIRMYLQAYRHN	BCMA	8,43
204	MGSWFEFWDRLAAIRDRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRYVAAKIRVRLQAYRHN	BCMA	12,78
205	MGSWTEFWVRLNAIRDRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRHTAAIIRNYLQAYRHN	BCMA	12,53
206	MGSWVEFWHRLGAIYDRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRRTAALIRQTLQAYRHN	BCMA	19,904
207	MGSWVEFWNRLGAIYDRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRHTAAVIRLYLQAYRHN	BCMA	14,55
208	MGSWSEFWERLEAIYDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRRTAATIRSFLQAYRHN	BCMA	18,78
209	MGSWEEFDNRLEAIFDRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELREFAATIRITLQAYRHN	BCMA	3,93
210	MGSWMEFWDRLYAIEFRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRRVAATIRNELQAYRHN	BCMA	11,693
211	MGSWTEFWERLYAIEYRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRSVAATIRYELQAYRHN	BCMA	12,7
212	MGSWNEFWERLYAIELRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRMTAAYIRNELQAYRHN	BCMA	9,945
213	MGSWYEFWKRLYAIEYRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRKVAAKIREQLQAYRHN	BCMA	14,785
214	MGSWTEFWARLYAIEMRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEHLRRVAALIREQLQAYRHN	BCMA	12,46
215	MGSWHEFWDRLYAIEFRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	7,3

	ESELQAYKGKGNPEVESLRQVAAKIRWHLQAYRHN		
216	MGSWDEFEFRLGALRWRLIALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRFGAAHIRHILQAYRHN	BCMA	9,2
217	MGSWTEFYHRLYAIRERLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRFGAAHIRHLLQAYRHN	BCMA	9,6275
218	MGSWVEFETRLDAIRMRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRFGAAHIRALLQAYRHN	BCMA	14,072
219	MGSWGEFDVRLFAIRERLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRGYAAQIRSFLQAYRHN	BCMA	7,3533
220	MGSWVEFDERLSAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRLYAAQIRVFLQAYRHN	BCMA	5,61
221	MGSWSEFDGRLGAIWDRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRDRAAQIREFLQAYRHN	BCMA	10,031
222	MGSWGEFEGRLHAIRSRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRGYAAWIRALLQAYRHN	BCMA	6,17
223	MGSWGEFNGRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRAYAASIRAVLQAYRHN	BCMA	4,9533
224	MGSWWEFTFRLAAIEFRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRAIAAEIRKSLQAYRHN	BCMA	5,75
225	MGSWDEFQFRLAAIGFRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRRQAARIRHLLQAYRHN	BCMA	6,155
226	MGSWYEFVTRLHAIDHRLKALGGSEADLAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRFYAAGIRMNLQAYRHN	BCMA	4,12
227	MGSWSIEFWRLEAIKFRLIALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEFLRVEAAAIRRVLQAYRHN	BCMA	8,43
228	MGSWGEFEHRLDPSTCVWLALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRRGAAVIRHWLQAYRHN	BCMA	4,05
229	MGSWIEFAMRLEAIENRLTALGGSEAELAIFESMIAHFE ELLQNYKGKGNPEVEALIHEAFAIHKELWAYRHN	BCMA	10,73
230	MGSWNEFYQRLEAIENRLQALGGSEAELAMFEVRIALF EDMLQGYKGKGNPEVEALKQEAIAILRELIAYRHN	BCMA	6,01
231	MGSWNEFYDRLRAIKKRLYALGGSEAELADFEEDIAQF EVDLQDYKGKGNPEVEALHREAHAITHELWAYRHN	BCMA	12,36
232	MGSWGEFKHRLALIKWYLEALGGSEAELAHFEDWIAV	BCMA	17,09

	FEVQLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
233	MGSWYEFKHRLAIIKWYLEALGGSEAELAKFEAWIAE FEMILQRYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	5,505
234	MGSWYEFKHRLAIIKWYLEALGGSEAELAHFEQYIADF EGTLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14,833
235	MGSWYNFKHRLAIIKWYLEALGGSEAELARFENFIANF ETQLQLYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,7615
236	MGSWFQFKHRLAIIKWQLEALGGSEAELAWFEQWIAD FEHQLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,39
237	MGSWYNFKHRLAIIKWFLEALGGSEAELAVFEVWIAD FEHQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	16,38
238	MGSWDAFKHRLALIKWYLEALGGSEAELAHFEEYIAE FESNLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12,98
239	MGSWDGFKHRLALIKWYLEALGGSEAELANFENWIAE FEQRLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	23,62
240	MGSWNGFKHRLAIIKWYLEALGGSEAELASFESYIAEF ESGLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	16,53
241	MGSWNSFKHRLALIKWYLEALGGSEAELATFEWYIAS FESELQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,34
242	MGSWSDFKYRLAVIKFYLEALGGSEAELASFESFIAHFE DDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,04
243	MGSWSGFKYRLAVIKFYLEALGGSEAELASFELFIAKF EIDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,066
244	MGSWYGFKYRLAVIKWYLEALGGSEAELASFEKYIAH FEHDLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,05
245	MGSWYGFKYRLAVIKWYLEALGGSEAELASFEKYIAQ FEHDLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,6333
246	MGSWYGFKYRLALIKWYLEALGGSEAELASFETYIAD FEDLLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,03
247	MGSWSTFKYHLAVIKWYLEALGGSEAELASFEDYIAQ FETDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,65
248	MGSWHEFKYRLALIKWYLEALGGSEAELATFEHHIAQ FEWDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	16,19
249	MGSWNMFKYRLAHIKWYLEALGGSEAELATFEAYIAD	BCMA	16,33

	FEVDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
250	MGSWHGFKYRLAIIKWWLEALGGSEAELAFFEEWIAS FERDLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,025
251	MGSWHGFKYRLAVIKWYLEALGGSEAELAMFEGWIA QFEITLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	5,99
252	MGSWQGFKYRLAVIKWMLEALGGSEAELAFFENWIAE FETKLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,75
253	MGSWSGFKYRLAVIKWYLEALGGSEAELATFEEWIAE FETELQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,975
254	MGSWGYFKYRLAMIKWYLEALGGSEAELASFESWIAE FEGSLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,018
255	MGSWHAFKYKLAMIKWYLEALGGSEAELAHFEEWIA EFEALLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,63
256	MGSWQHFKYRLAIIKWYLEALGGSEAELAFFESFIAKF EHDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	8,91
257	MGSWNDFKYRLAIIKYYLEALGGSEAELAHFESYIASF EHDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15,123
258	MGSWGAFKYRLAIIKFYLEALGGSEAELARFEEFIANFE HDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12,88
259	MGSWYNFKYRLAIIKFYLEALGGSEAELAQFEIWIAEFE HDLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	19,91
260	MGSWEQFKYRLAIIKYMLEALGGSEAELAWFESWIAN FESDLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,01
261	MGSWQQFKYRLAIIKYYLEALGGSEAELAGFETYIAKF EEVLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15,12
262	MGSWAGFKYRLAVIKYYLEALGGSEAELAHFEQWIAH FEGMLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12,68
263	MGSWTAFKYRLAIIKFYLEALGGSEAELAHFESYIAHFE DMLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,43
264	MGSWAHFKYRLAIIKFWLEALGGSEAELANFEEYIAEF ESTLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,12
265	MGSWANFKYRLALIKWHLEALGGSEAELASFEIWIADF EESLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14,288
266	MGSWATFKYRLALIKWHLEALGGSEAELADFEEYIAG	BCMA	15,07

	FEEGLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
267	MGSWTHFKYRLALIKWWLEALGGSEAELAGFEVHIAD FEAQLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,3669
268	MGSWNTFKYHLAVIKFMLEALGGSEAELAFFEQWIAE FEVTLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,601
269	MGSWTQFKYHLAVIKWYLEALGGSEAELAGFEQWIAE FEKTLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	21,118
270	MGSWNQFKYRLAVIKFYLEALGGSEAELAHFETWIAA FEEQLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12,85
271	MGSWNEFKYHLAVIKFYLEALGGSEAELAHFETWIAEF EYELQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,68
272	MGSWVQFKYHLAVIKFYLEALGGSEAELAHFETWIAE FEVALQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12,696
273	MGSWVDFKYHLAVIKFWLEALGGSEAELANFETWIAN FEQELQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,22
274	MGSWVDFKYHLAVIKWYLEALGGSEAELADFENWIA HFESILQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,43
275	MGSWVEFKYHLAVIKFTLEALGGSEAELADFEEEIARF EMILQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,92
276	MGSWSHFKYHLALIKWYLEALGGSEAELAKFEFWIAE FEHNLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,93
277	MGSWYHFKYHLALIKWYLEALGGSEAELAHFEHWIAE FEWTLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	8,85
278	MGSWQGFKYHLALIKFYLEALGGSEAELAHFEHWLAE FEHDLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	21,2
279	MGSWLSFKHHLALIKWYLEALGGSEAELASFEAWIAL FEHQLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,305
280	MGSWSEFKYKLALIKWYLEALGGSEAELAHFEGWIAN FETTLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,288
281	MGSWIEFKYKLAIIKFYLEALGGSEAELAHFEHWIADF EFVLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14,88
282	MGSWQNFKYHLAMIKWYLEALGGSEAELANFEEFIAQ FEINLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,55
283	MGSWYNFKYHLAIIKWWLEALGGSEAELADFEHYIAD	BCMA	8,6264

	FERNLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
284	MGSWYQFKYHLAIIKWYLEALGGSEAELAGFENYIATF EQELQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18,41
285	MGSWSHFKYHLAIIKFYLEALGGSEAELAGFEIWIAKFE DELQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,34
286	MGSWVGFKAHLAIIKWYLEALGGSEAELAGFEIFIADF EALLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,71
287	MGSWVNFKYKLAIIKYMLEALGGSEAELAFFEDWIAEF ERTLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,3895
288	MGSWSNFKYRLAVIKYMLEALGGSEAELAFFEDWIAD FELHLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,34
289	MGSWTNFKYKLAVIKFMLEALGGSEAELAFFEDWIAG FEIDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,408
290	MGSWTGFKYRLAIIKFMLEALGGSEAELAFFEQWIADF ENELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,89
291	MGSWHNFKYRLAIIKFMLEALGGSEAELAWFENWIAD FEDSLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,59
292	MGSWFAFKHRLAVIKYMLEALGGSEAELAFFEHWIAQ FEHDLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,985
293	MGSWYEFKHRLAVIKYMLEALGGSEAELAFFENWIAQ FEHELQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	3,71
294	MGSWYKFKHKLAVIKYMLEALGGSEAELAWFEEWIA EFEVTLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	4,54
295	MGSWFYFKQKLAFIKWYLEALGGSEAELANFEIYIAEF EVMLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,23
296	MGSWFSFKHHLAVIKWNLEALGGSEAELASFEEQIAEF ESVLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,45
297	MGSWGNFKYRLAIIKFHLEALGSSEAELATFEAWIANF ESMLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	22,7
298	MGSWSYFKYGLAIIKIRLEALGGSEAELADFERWIAAF EHDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,33
299	MGSWSYFKFGLAHIKLRLEALGGSEAELADFEQWIASF EEQLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18,354
300	MGSWSYFKWGLAHIKLRLEALGGSEAELADFEFWIAE	BCMA	17,64

	FEGLLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
301	MGSWIYFKYGLAHIKTRLEALGGSEAELADFEQWIAEF EKMLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	21,12
302	MGSWGYFKYGLATIKHRLEALGGSEAELADFELWIAK FEEQLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14,01
303	MGSWEYFKYGLATIKMHLEALGGSEAELADFEHWIAH FEHQLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18,403
304	MGSWSYFKYGLATIKEKLEALGGSEAELADFETWIAM FEKQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18,15
305	MGSWHYFKNGLAIIKEKLEALGGSEAELADFEIWIAMF EMELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	19,85
306	MGSWQYFKYGLAIIKIKLEALGGSEAELADFEAWIATF EKQLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,28
307	MGSWVYFKHGLAVIKMRLEALGGSEAELADFETWIAQ FEMTLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	21,45
308	MGSWVYFKYGLAVIKEKLEALGGSEAELADFETWIAE FEFGLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	17,58
309	MGSWYYFKYGLAVIKGKLEALGGSEAELADFETWIAK FENHLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	3,84
310	MGSWTYFKYGLALIKYRLEALGGSEAELADFEEWIAQ FEVSLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15,21
311	MGSWDYFKYGLALIKIKLEALGGSEAELADFEVWIAQF EMALQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15,76
312	MGSWTYFKFGLAHIKDSLEALGGSEAELADFEQWIAM FEQDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	17,01
313	MGSWGYFKHGLAHIKSSLEALGGSEAELADFEVWIAA FENELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18,505
314	MGSWGYFKTGLAIIKAQLEALGGSEAELADFELWIAQF EETLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12,75
315	MGSWAYFKYGLAVIKLHLEALGGSEAELADFERYIAEF EYELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,44
316	MGSWLDFKEGLADIKRSLEALGGSEAELADFEGVIALF EWKLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	3,03
317	MGSWEVFKHELAVIKDYLEALGGSEAELAHFEWGIAW	BCMA	9,33

	FEGFLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
318	MGSWIVFKQSLAWIKEHLEALGGSEAELAEFEFYIANF EHTLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,57
319	MGSWIYFKDSLAYIKKYLEALGGSEAELATFEYYIANF EHELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	3,2
320	MGSWDHFKYNLAWIKKYLEALGGSEAELATFEWYIA NFEKRLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,81
321	MGSWFTFKQNLAWIKLHLEALGGSEAELARFEYYIAD FENKLQLYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14,204
322	MGSWREFKYGLAHIKRVLEALGGSEAELAVFEYYIAK FEQELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14,7
323	MGSWIQFKYGLAHIKRTLEALGGSEAELAVFEWYIADF EQQLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	8,3567
324	MGSWVEFKHNLAWIKVTLEALGGSEAELAVFEYYIAQ FEEQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15,83
325	MGSWISFKDNLAMIKEFLEALGGSEAELAVFEWYIATF EVELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,16
326	MGSWHIFKDNLATIKAFLEALGGSEAELAVFEWYIAKF EEELQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	3,47
327	MGSWTSFKHGLAGIKRVLEALGGSEAELATFEWYIAQ FERHLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,765
328	MGSWQSFKHALADIKINLEALGGSEAELAQFEYAIAVF EYRLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,719
329	MGSWHTFKEALAQIKGELEALGGSEAELASFEYAIAVF EYRLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,76
330	MGSWTDFKTSLADIKAELEALGGSEAELAKFEYYIAIFE YRLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18,76
331	MGSWTNFKEGLAEIKRDLEALGGSEAELARFEYVIAVF EFRLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12,327
332	MGSWHTFKDGLAEIKSELEALGGSEAELAMFEYVIAIF EYRLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,65
333	MGSWQFFKEHLASIKFWLEALGGSEAELAFFEDAIADF EYHLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,58
334	MGSWTYFKEHLASIKFWLEALGGSEAELAFFEDAIAEF	BCMA	6,5951

	EKDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
335	MGSWIIFKGYLAHIKHHLEALGGSEAELADFEFYIAIFE MELQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	5,18
336	MGSWYLFQSHLAHIKHHLEALGGSEAELAWFEFTIAGF EQELQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,69
337	MGSWYSFKWTLARIKLELEALGGSEAELAYFENVIAHF EMELQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	4,05
338	MGSWTTLKWRLAHIKQHLEALGGSEAELALFEYDIAH FEELLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	17,82
339	MGSWYGFKWYLATIKKHLEALGGSEAELALFETEIATF ELWLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,65
340	MGSWIEFNMRVLAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRYEACLDPWSSAAYRHN	CD123	3,2
341	MGSWIEFHERLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLREMAASIRHGLQAYRHN	CD123	3,4
342	MGSWFEFYERLWAIDDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREEAASIRSSLQAYRHN	CD123	6
343	MGSWFEFWDRLEAIDDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRYNAAEIRKELQAYRHN	CD123	4,9
344	MGSWHEFWSRLDAIDDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRGAAADIRAELQAYRHN	CD123	3,8
345	MGSWYEFWIRLEAIDDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVDILRDFAADIRTELQAYRHN	CD123	10,4
346	MGSWHEFWDRLEAIDDRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAYIRELLQAYRHN	CD123	10,6
347	MGSWEEFWDRLFAIDDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVETLRNEAAEIRMALQAYRHN	CD123	3,1
348	MGSWWEFDDRLFAIDTRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREWAATIRMELQAYRHN	CD123	3,5
349	MGSWTEFHDRLEAIDDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLREEAAQIRWELQAYRHN	CD123	5,8
350	MGSWAEFEDRLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLREEAAAIRFELQAYRHN	CD123	6,2
351	MGSWVEFWFRLEAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA	CD123	3,2

	FESELQAYKGKGNPEVEWLREEAAAIREDLQAYRHN		
352	MGSWVEFWQRLEAIESRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAEIRWELQAYRHN	CD123	7,7
353	MGSWSEFWQRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRENAAMIRDELQAYRHN	CD123	4,7
354	MGSWSEFITRLEAIDDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEILREEAAEIRQHLQAYRHN	CD123	3,3
355	MGSWYEFETRLEAIYDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLRVEAAEIREDLQAYRHN	CD123	3,2
356	MGSWTEFYYRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRVEAANIRDMLQAYRHN	CD123	7,5
357	MGSWYEFVIRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRWYAADIRHELQAYRHN	CD123	6,4
358	MGSWTEFSIRLEAIYDRLVALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEVLRTYAANIRHELQAYRHN	CD123	11,9
359	MGSWTEFSIRLEAIYDRLVALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEVLRTYAAFIRHELQAYRHN	CD123	10,2
360	MGSWTEFVWRLEAIWDRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLREDAAVIRHFLQAYRHN	CD123	3,6
361	MGSWVEFHERLEAIEDRLMALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLREDAAFIRQLLQAYRHN	CD123	3,7
362	MGSWVEFHDRLEAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAYIRSILQAYRHN	CD123	4,6
363	MGSWIEFYDRLEAIYDRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAFIRSWLQAYRHN	CD123	7,5
364	MGSWVEFDQRLEAIYDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAQIRKWLQAYRHN	CD123	5,1
365	MGSWVEFHDRLEAIEDRLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLREYAAGIRWFLQAYRHN	CD123	3,3
366	MGSWEEFAQRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRYVAAQIRYHLQAYRHN	CD123	16,9
367	MGSWDEFAWRLDVIFARLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRKNAAQIRDGLQAYRHN	CD123	4,6
368	MGSWDEFYYRLEAIEMRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF	CD123	7,2

	ESELQAYKGKGNPEVEELRHYAAQIRHMLQAYRHN		
369	MGSWEEFYDRLEAIYNRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLREYAADIREMLQAYRHN	CD123	18,6
370	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAVIRENLQAYRHN	CD123	
371	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGTEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAVIRENLQAYRHN	CD123	
372	MGSWDEFGRRLYAIETQLYALGGEEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
373	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
374	MGSWDEFGRRLYAIKWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
375	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRKIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
376	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGGEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
377	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGTEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
378	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGGEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
379	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGTEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
380	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
381	MGSWDEFGRRLAAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
382	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
383	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREEAAVIRENLQAYRHN	CD123	
384	MGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGSPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
385	MGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEIAA	CD123	5,8

	FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN		
386	MGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
387	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
388	MGSWDEFSRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
389	MGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
390	MGSWDEFGRRLAAIKTQLAALGGEEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
391	MGSWDEFGRRLAAIKTQLAALGGTEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
392	MGSWDEFGRRLAAIKTQLAALGGEEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAVIRENLQAYRHN	CD123	
393	MGSWDEFGRRLAAIKTQLAALGGTEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAVIRENLQAYRHN	CD123	
394	MGSWDEFEQRLIAIEERLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEWLREEAAVIRKYLQAYRHN	CD123	5,9
395	MGSWVEFDQRLGAIWDRLVALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEHLRQGAAVIRDDLQAYRHN	CD123	5,3
396	MGSWVEFDMRLSAIWERLIALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAEIREFLQAYRHN	CD123	3,3
397	MGSWVEFDQRLDAIYERLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAEIREHLQAYRHN	CD123	10,5
398	MGSWHEFDQRLWAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVETLRLYAALIRHDLQAYRHN	CD123	3,3
399	MGSWVEFWDRLDAIEGRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRWLAAEIRADLQAYRHN	CD123	3,5
400	MGSWVEFYSRLDAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRIAAASIREDLQAYRHN	CD123	9,4
401	MGSWYEFYERLDAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRDWAAWIREDLQAYRHN	CD123	8,4
402	MGSWFEFDDRLWAIENRLWALGGSEAELAAFEKEIAA	CD123	4,2

	FESELQAYKGKGNPEVEVLRDNAAWIREILQAYRHN		
403	MGSWYEFWDRLDALEDRLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEYLRDSAAFIREELQAYRHN	CD123	9,7
404	MGSWMEFVDRLDAIESRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRIEAAFIREELQAYRHN	CD123	5,8
405	MGSWDEFVDRLWAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRIQAAIIREALQAYRHN	CD123	6
406	MGSWFEFNYRLGAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEMLRQIAAEIREFLQAYRHN	CD123	6,9
407	MGSWEEFFTRLDAINERLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEMLRYEAAEIRHMLQAYRHN	CD123	3,9
408	MGSWYEFSNRLDAIGERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEILRHQAAEIRWFLQAYRHN	CD123	3,9
409	MGSWYEFWGRLDAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGRGNPEVEMLREDAAEIRGQLQAYRHN	CD123	5,4
410	MGSWVEFWDRLWAIDYRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRDEAAWIREELQAYRHN	CD123	3,6
411	MGSWVEFVDRLWAIDERLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRTWAAWIREDLQAYRHN	CD123	3,2
412	MGSWFEFWDRLEAIWERLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRREAAIIREDLQAYRHN	CD123	10,3
413	MGSWFEFEDRLEAIYQRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAWIRSDLQAYRHN	CD123	5,5
414	MGSWFEFHDRLWAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEILREEAADIRLDLQAYRHN	CD123	3,5
415	MGSWYEFEDRLWAIDNRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRVHAADIRDDLQAYRHN	CD123	4,9
416	MGSWFEFQDRLWAIDNRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRDHAAMIRWELQAYRHN	CD123	3,2
417	MGSWDEFEERLFAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRYLAADIREELQAYRHN	CD123	5
418	MGSWEEFWERLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRNDAADIREPLQAYRHN	CD123	6,8
419	MGSWMEFWERLEAIDMRLWALGGSEAELAAFEKEIA	CD123	4,2

	AFESELQAYKGKGNPEVEYLRDDAAVIRDDLQAYRHN		
420	MGSWLEFMWRLDAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVELLREMAAAIRDDLQAYRHN	CD123	5,1
421	MGSWTEFYNRLDAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEMLREYAADIRTDLQAYRHN	CD123	3,3
422	MGSWWEFIWRLEAIEQRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRSRAADIRTDLQAYRHN	CD123	4
423	MGSWSEFYDRLWAIEERLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRYYAAEIREELQAYRHN	CD123	17
424	MGSWSEFEDRLWAIDQRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRAYAADIRWELQAYRHN	CD123	4,2
425	MGSWTEFWERLNAIDERLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRLYAAEIRSELQAYRHN	CD123	4
426	MGSWWEFEERLWAIDYRLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEMLRSWAAEIRALLQAYRHN	CD123	4,1
427	MGSWWEFENRLWAIEERLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEMLRNYAAEIRWELQAYRHN	CD123	5,6
428	MGSWVEFEERLWAIDERLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRDWAADIRWWLQAYRHN	CD123	4,1
429	MGSWVEFEERLEAIEERLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEWLRDDAANIRHWLQAYRHN	CD123	3,8
430	MGSWMEFEERLWAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRSEAAWIRMELQAYRHN	CD123	3,2
431	MGSWSEFEHRLEAIESRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEDLRSEAAWIREQLQAYRHN	CD123	7,6
432	MGSWFEFWERLDAIEWRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRSTAADIRRYLQAYRHN	CD123	3,4
433	MGSWFEFWGRLEAIESRLKALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELREHAAWIRAYLQAYRHN	CD123	4,9
434	MGSWQEFTMRLDAIYNRLETLGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRQSAANIRSELQAYRHN	CD123	13,7
435	MGSWSEFNMRLDAIYERLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRHSAARIRLELQAYRHN	CD123	13,7
436	MGSWSEFNMRLDAIYERLTALGGSEAELAAFEKEIAAF	CD123	11,4

	ESELQAYKGKGNPEVEWLRHSAALIRLELQAYRHN		
437	MGSWIEFNMRLDAIYERLVALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRKVAANIRLELQAYRHN	CD123	11,4
438	MGSWYEFHHRLDAIYERLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRSSAANIRKELQAYRHN	CD123	11,9
439	MGSWYEFAKRLDAIYERLVALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRSSAANIREELQAYRHN	CD123	15,3
440	MGSWTEFYVRLDAIYERLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRMVAANIRTELQAYRHN	CD123	16
441	MGSWVEFYTRLDAIYGRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRQVAANIRMELQAYRHN	CD123	14,4
442	MGSWVEFHMRLDAIYERLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRTAAANIRVELQAYRHN	CD123	9,1
443	MGSWYEFAIRLDAIYERLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRVWAANIRTELQAYRHN	CD123	25,5
444	MGSWNEFVIRLDAIYERLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRMAAANIRMELQAYRHN	CD123	16,6
445	MGSWSEFYVRVDAIYARLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRVWAANIRHELQAYRHN	CD123	14,7
446	MGSWSEFHVRLDAIYARLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVERLREWAANIRRELQAYRHN	CD123	14,4
447	MGSWVEFHLRLDAIYGRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRVWAANIRNELQAYRHN	CD123	17,5
448	MGSWVEFEMRLDAIVGRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRRWAANIRSELQAYRHN	CD123	25,3
449	MGSWVEFNIRLDAIYERLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRHWAASIRRELQAYRHN	CD123	13,4
450	MGSWHEFGVRLDAIYDRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRQAAANIRSELQAYRHN	CD123	15,6
451	MGSWTEFNLRLDAIYDRLMALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRASAAAIRVELQAYRHN	CD123	14,4
452	MGSWTEFNLRLDAIYGRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRAAAANIRVELQAYRHN	CD123	19,3
453	MGSWVEFNWRLDAIYDRLVALGGSEAELAAFEKEIAA	CD123	9,3

	FESELQAYKGKGNPEVEWLRVSAAKIRGELQAYRHN		
454	MGSWNEFAWRLDAIYSRLAALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRVAAANIRYELQAYRHN	CD123	17,7
455	MGSWTEFAWRLDAIYDRLLALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRHVAANIRRELQAYRHN	CD123	16,1
456	MGSWVEFSIRLDAIYTRLVALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEMLRKGAANIRKELQAYRHN	CD123	15,1
457	MGSWVEFYIRLDAIYVRLMALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRSYAANIRQELQAYRHN	CD123	16,1
458	MGSWYEFSMRLDAIYDRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEQLRGYAANIRNELQAYRHN	CD123	13
459	MGSWVEFIYRLDAIYDRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRRYAANIRNELQAYRHN	CD123	17
460	MGSWIEFEVRLDAIYNRLAALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVERLRRYAANIRHELQAYRHN	CD123	20,8
461	MGSWFEFYDRLDAIYMRLIALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRRYAANIRAELQAYRHN	CD123	13,6
462	MGSWFEFYMRLDAIYDRLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVERLRTFAANIRKELQAYRHN	CD123	13,1
463	MGSWYEFDYRLDAIYDRLAALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVERLRKWAANIREELQAYRHN	CD123	24,9
464	MGSWSEFYLRLDAIYDRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRKTAANIREELQAYRHN	CD123	15,7
465	MGSWFEFYERLDAINWRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRGEAAAIREDLQAYRHN	CD123	3
466	MGSWNEFEDRLDAIWWRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRVEAAFIRTMLQAYRHN	CD123	5,1
467	MGSWFYFKDDLADINYMLEALGGSEAELAMFEDDIAG FELTLLKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,7
468	MGSWHFFKDDLAWIKNELEALGGSEAELAMFEDDIAM FETMLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,2
469	MGSWHWFKTDLADIKEELEALGGSEAELAMFEDDIAE FEEFLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,5
470	MGSWWLFKDDLAEIKYWLEALGGSEAELAFFEDDIAE	CD123	3,3

	FERGLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
471	MGSWYEFKDDLAEIKEWLEALGGSEAELAFFELDIADF EWLLQLYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,8
472	MGSWQWFKDDLAYIKETLEALGGSEAELALFEDMIAD FEFELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6,3
473	MGSWILFKDDLAWIKETLEALGGSEAELAFFEDNIADF EEQLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6
474	MGSWIVFKDDLADIKRWLEALGGSEAELAMFEDEIAD FEWQLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,9
475	MGSWGHFKQDLAWIKDTLEALGGSEAELAFFEDDIAM FEMELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,9
476	MGSWGYFKDDLAWIKGELEALGGSEAELAEFEWFIAV FEEDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,5
477	MGSWYWFKDDLAEIKGLLEALGGSEAELAEFEDEIAV FEQELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	10,4
478	MGSWMFFKEDLADIKWALEALGGSEAELAFFEEEIALF EQHLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,2
479	MGSWTFFKEDLAGIKWELEALGGSEAELAWFEDEIALF EEELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	7
480	MGSWVFFKDDLADIKDELEALGGSEAELAFFEIAIALFE WELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	8,8
481	MGSWTFFKNDLAEIKDWLEALGGSEAELADFEWDIAE FEYSLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,9
482	MGSWTYFKDDLADIKQWLEALGGSEAELAFFEIEIAEF EEELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,6
483	MGSWTVFKYDLADIKWWLEALGGSEAELADFEEEIAE FEEELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,9
484	MGSWYWFKQDLAHIKSMLEALGGSEAELAWFEEDIA DFESELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,3
485	MGSWTFFKWDLADIKANLEALGGSEAELAWFEEDLA GFEAELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,8
486	MGSWSFFKEELANIQVYLEALGGSEAELAWFEEDIADF EEDLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,8
487	MGSWEFFKYELADIKDELEALGGSEAELAWFEEDIATF	CD123	3,4

	EEWLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
488	MGSWQTFKDELAHIKWELEALGGSEAELAWFEWDIA NFEEELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,5
489	MGSWYWFKEELAFIKWELEALGGSEAELALFEEDIAYF EEMLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	9,4
490	MGSWNSFKDELAEIKAELEALGGSEAELAFFEEDIAWF EEHLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,3
491	MGSWDLFKWELAEIKLGLEALGGSEAELAEFEYDIAW FEEDLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,4
492	MGSWIFFKQDLAEIKLNLEALGGSEAELAWFEDDIAWF ESHLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,8
493	MGSWHLFKWTLAEIKYELEALGGSEAELAWFEDDIAT FEEELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4
494	MGSWVTFKDELADIKDFLEALGGSEAELAFFEVDIAEF EAELQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	7,6
495	MGSWVYFKDELADIKDFLEALGGSEAELAEFEEDIATF EYDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,6
496	MGSWETFKYELAEIKDYLEALGGSEAELAWFEDDIAEF EFELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,4
497	MGSWNTFKYELAEIKHFLEALGGSEAELAMFEDDIAM FEWELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5
498	MGSWYVFKDELAEIKQFLEALGGSEAELAWFEDDIAEF ETQLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	9,9
499	MGSWIFFKEQLAIIKWELEALGGSEAELAWFEDDIAAF EDDLQFYKGQGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	15
500	MGSWEFFKEVLAEIKYDLEALGGSEAELAWFETDIAGF EIDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	8,2
501	MGSWVFFKEDLATIKNDLEALGGSEAELAWFEMMIAD FEADLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,1
502	MGSWEEFKEDLAEIKVWLEALGGSEAELAWFEMGIAD FEDGLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,3
503	MGSWHWFKEDLANIKDWLEALGGSEAELAWFEDNIA DFEGDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,3
504	MGSWFWFKEDLAFIKEDLEALGGSEAELAWFEDGIAFF	CD123	13,7

	EWDLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
505	MGSWQWFKEDLAEIKHDLEALGGSEAELAWFEDFIAQ FEFDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,8
506	MGSWHWFKEDLAIIKQDLEALGGSEAELATFEQWIAEF EWDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,5
507	MGSWNWFKEDLAIIKMDLEALGGSEAELAWFEHNIAG FEFELQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,1
508	MGSWSWFKEDLAEIKMELEALGGSEAELAYFEWYIAE FEFQLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,8
509	MGSWSWFKQDLADIKIQLEALGGSEAELAWFEWDIAE FEFELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4
510	MGSWSWFKEDLADIKFELEALGGSEAELAWFELDIAD FEQALQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6,8
511	MGSWSWFKEDLASIKAVLEALGGSEAELAFFESDIAEF EQELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6,9
512	MGSWWEFKEDLAEIKWFLEALGGSEAELAWFEHDIAK FEFELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,1
513	MGSWEWFKSDLASIKWELEALGGSEAELAWFEHDIAE FEEDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,7
514	MGSWNEFKDDLAMIKMTLEALGGSEAELAWFEHDIAE FEDDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,5
515	MGSWTFFKDDLAEIKWMLEALGGSEAELAWFESDIAY FEDELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,3
516	MGSWSDFKDDLAEIKMILEALGGSEAELAYFENDIAWF EDDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,7
517	MGSWSMFKDDLAEIKASLEALGGSEAELAWFEDDIAW FEDDLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,2
518	MGSWQYFKDDLAEIKMVLEALGGSEAELAWFEADIA MFEDDLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,6
519	MGSWSFFKDDLAEIKYFLEALGGSEAELAMFEQTIAEF EYDLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	10,1
520	MGSWMEFKEELAEIKYILEALGGSEAELAWFEQSIADF EYDLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5
521	MGSWAWFKEDLAEIKVFLEALGGSEAELAEFEVSIADF	CD123	3,5

	EYELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
522	MGSWYEFKFDLAEIKEQLEALGGSEAELALFEDDIAFF EYDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,6
523	MGSWYDFKYDLAEIKMDLEALGGSEAELAQFEFDIAFF EEELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,2
524	MGSWYIFKEDLAEIKEELEALGGSEAELAYFEEEIALFE MELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	11,1
525	MGSWVLFKEELAYIKFELEALGGSEAELALFENVIAIFE SNLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,5
526	MGSWQDFKEDLAWIKYELEALGGSEAELAFFEYDIAIF ENNLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,2
527	MGSWDHFKNDLAWIKKHLEALGGSEAELAEFEAVIAY FELYLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,3
528	MGSWYDFKEDLADIKWMLEALGGSEAELAEFENVIAY FENDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	8
529	MGSWYMFKEELADIKWYLEALGGSEAELAWFEDDIA GFEWDLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	CD123	7
530	MGSWYYFKDELADIKWDLEALGGSEAELAWFEMLIA QFELDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4
531	MGSWMYFKDTLADIKWYLEALGGSEAELAFFEDWIAE FEDDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,1
532	MGSWYQFKHDLADIKYGLEALGGSEAELAWFEDDIAD FELDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,7
533	MGSWYVFKDDLADIKYMLEALGGSEAELAWFEWEIA NFEFDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,8
534	MGSWNFFKYDLADIMAYLEALGGSEAELAFFEDEIANF EHDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,4
535	MGSWHWFKIVLADIKDGLEALGGSEAELAYFETTIADF EMDLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,3
536	MGSWHWFKIVLADIKDGLEALGGSEAELAYFETTIADF EMDLHHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,5
537	MGSWFMFKEELADIKDWLEALGGSEAELASFESYIAW FEQDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,7

538	MGSWFMFKQELAWIKEDLEALGGSEAELADFEWDIAE FEWDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	7,2
539	MGSWQIFKGELAYIKQYLEALGGSEAELAFFEFDIAEFE EDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,7
540	MGSWDFFKEELAEIKHYLEALGGSEAELAFFEFWIADF EQDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,7
541	MGSWFNFKEELAVIKFQLEALGGSEAELAFFEWVIADF EDDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6,1
542	MGSWYQFKTELAWIKDDLEALGGSEAELAWFEWVIA DFEDDLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6,6
543	MGSWFEFKDYLADIKWDLEALGGSEAELAIFEHDIAYF EHNLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,8
544	MGSWVRFKDFLADIKMDLEALGGSEAELADFEYHIAE FEHNLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,8
545	MGSWWLFKEQLALIKYNLEALGGSEAELADFESWIAE FEHQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,1
546	MGSWHVFKTELADIKFYLEALGGSEAELAMFELWIAE FEHELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,4
547	MGSWIWFKDWLADIKDLLEALGGSEAELAEFEYDIALF EDQLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	7,3
548	MGSWGWFKHELAFIKADLEALGGSEAELAWFEEEIAE FEYELQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,3
549	MGSWTWFKDNLAWIKEDLEALGGSEAELAWFELEIAS FETALQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6,9
550	MGSWTYFKNDLAGIKEDLEALGGSEAELAQFEFEIAEF EWLLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,6
551	MGSWTWFKWDLADIKGDLEALGGSEAELAFFEEEIAE FEWRLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,9
552	MGSWLYFKEYLADIKSDLEALGGSEAELAWFEYEIADF EEQLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,7
553	MGSWHWFKEELAEIKEDLVALGGSEAELAWFEYDIAM FELSLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,1
554	MGSWNDFKEELAWIKFDLEALGGSEAELAWFEEDIAM FEQQLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,8

555	MGSWWDFKDWLAEIKHDLEALGGSEAELALFESEIAD FEFGLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,2
556	MGSWDEFKEDLAHIKTDLEALGGSEAELALFEDEIADF EMYLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6,3
557	MGSWDFFKYDLANINEWLEALGGSEAELADFEYGIAD FELWLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,5
558	MGSWYQFKDDLAHIKHLLEALGGSEAELAVFEYIIADF ESFLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4
559	MGSWAEFKHDLADIKRELEALGGSEAELAWFELSIAFF EDELQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,3
560	MGSWVVFKQDLADINHQLEALGGSEAELAWFEWEIA DFEWELQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,6
561	MGSWFQFKEFLAMITHNLEALGGSEAELAEFEHDIALF ESELQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,1
562	MGSWHWFKEDLAMITDVLEALGGSEAELAAFESEIAV FEADLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,2
563	MGSWSWFQWDLAGIKDHLEALGGSEAELAEFESEIAY FEDELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	12,9
564	MGSWTEFKGELAEIKWILEALGGSEAELAFFEDEIAAFE WDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	8,2
565	MGSWFEFKWTLALIKQELEALGGSEAELADFEQEIAEF EWWLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,9
566	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFMDEIMA FEWELWAYKGKGNPEVEALMNEAFAIDVELYAYRHN	CD123	3,4
567	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFEWEIVA FFSELFAYKGKGNPEVEALRDEAIAIETELVAYRHN	CD123	3,6
568	MGSWWEFDHRLTAIDTRLQALGGSEAELAEFESSIAEF EWWLQDYKGKGNPEVEALFAEAEAIYVELDAYRHN	CD123	4,3
569	MGSWWEFQFRLYAIDQRLLALGGSEAELAEFEQDIADF EWMLQDYKGKGNPEVEALMLEADAIEAELKAYRHN	CD123	3,1
570	MGSWYEFDHRLDAIYQRLWALGGSEAELAEFEYGIAE FEEYLQDYKGKGNPEVEALISEAWAIEWELSAYRHN	CD123	4,6
571	MGSWYEFDMRLDAIWERLTALGGSEAELADFEQYIAE FERQLQDYKGKGNPEVEALFDEAWAIEDELYAYRHN	CD123	13,7

572	MGSWSEFDSRLDAIAYRLFALGGSEAELAQFEWIIADF EEDLQMYKGKGNPEVEALFSEAYAIEIELNAYRHN	CD123	4,3
573	MGSWYEFDDRLDAIAYRLNALGGSEAELAWFEWEIAE FELDLQWYKGKGNPEVEALVWEADAIEWELEAYRHN	CD123	4,6
574	MGSWFEFDERLDAIGSRLTALGGSEAELASFEFYIADFE EWLQQYKGKGNPEVEALEWEAFAIDEELGAYRHN	CD123	3,8
575	MGSWEEFDQRLDAIDVRLYALGGSEAELAEFEFDIAAF EEWLQLYKGKGNPEVEALNMEAFAITDELCAYRHN	CD123	3,6
576	MGSWEEFDVRLDAIFNRLWALGGSEAELAEFEFDIAW FEMDLQEYKGKGNPEVEALFDEAEAITNELVAYRHN	CD123	4,7
577	MGSWEEFDKRLDAITRRLMALGGSEAELAEFESTIAWF EWDLQEYKGKGNPEVEALDWEAYAIDYELGAYRHN	CD123	4,5
578	MGSWYEFDHRLEAIYDRLWALGGSEAELAFFEFDIADF EWDLQSYKGKGNPEVEALFDEAAAIGHELLAYRHN	CD123	4,5
579	MGSWNEFDDRLLAIWGRLDALGGSEAELAFFEEQIAGF EDELQWYKGKGNPEVEALDQEAEAIEKELWAYRHN	CD123	4,1
580	MGSWVEFDDRLDAIWERLDALGGSEAELAWFEEQIAV FEHQLQDYKGKGNPEVEALNQEAEAIDLELKAYRHN	CD123	5
581	MGSWTEFDDRLFAIYWRLDALGGSEAELAWFEEVIAE FENDLQVYKGKGNPEVEALDDEAHAISIELEAYRHN	CD123	6,4
582	MGSWSEFDQRLEAIWNRLDALGGSEAELADFEREIAYF ENQLQWYKGKGNPEVEALNNEAFAIVDELGAYRHN	CD123	3,4
583	MGSWYEFDERLWAIWERLDALGGSEAELAHFEWVIA DFENDLQWYKGKGNPEVEALEFEAEAIVTELHAYRHN	CD123	3,6
584	MGSWMEFDYRLEAIWMRLIALGGSEAELADFESSIADF EHHLQSYKGKGNPEVEALEWEAFAIGVELDAYRHN	CD123	3,1
585	MGSWYEFESRLEAIWWRLEALGGSEAELAQFEQYIAD FEQHLQWYKGKGNPEVEALDWEADAIWLELQAYRHN	CD123	4,4
586	MGSWEEFYMRLVAIHMRLRALGGSEAELAVFENYIAE FEEYLQYYKGKGNPEVEALTIEADAIGTELGAYRHN	CD123	4,4
587	MGSWDEFYYRLVAITHRLHALGGSEAELAWFEDDIAG FEWDLQTYKGKGNPEVEALYKEAGAIGMELTAYRHN	CD123	5,4
588	MGSWEEFDTRLLAIFGRLGALGGSEAELALFEMLIAKF EDDLQNYKGKGNPEVEALSEEAFAIDHELGAYRHN	CD123	6,7

589	MGSWREFDQRLWAIDWRLEALGGSEAELAMFEWMIATFEDDLQWYKGKGNPEVEALYREAFAIDWELDAYRHN	CD123	3,4
590	MGSWEEFHERLDAIDERLEALGGSEAELAFFEDDIASFEDWLQWYKGKGNPEVEALSREADAINFELEAYRHN	CD123	4,3
591	MGSWNEFYERLEAIDRRLFALGGSEAELALFEWMIADFEDDLQMYKGKGNPEVEALINEAGAIGFELEAYRHN	CD123	5,2
592	MGSWTEFTQRLEAIVDRLFALGGSEAELAEFENSIADFEWDLQWYKGKGNPEVEALNREAVAIDNELWAYRHN	CD123	3,9
593	MGSWVEFIMRLDAIYERLDALGGSEAELAEFEWHIADFEDHLQWYKGKGNPEVEALFEEADAIWEELWAYRHN	CD123	6,4
594	MGSWNEFLLRLDAIEHRLFALGGSEAELAEFEWEIADFEDDLQWYKGKGNPEVEALVEEAEAIDVELVAYRHN	CD123	3,2
595	MGSWYEFNMRLGAIDDRLQALGGSEAELAWFEDMIAIFEDDLQIYKGKGNPEVEALEQEAAAIHQELWAYRHN	CD123	3,8
596	MGSWEEFHWRLGAIDARLEALGGSEAELAWFEDGIADFEAILQDYKGKGNPEVEALDSEAVAIHHELWAYRHN	CD123	3,3
597	MGSWYEFYERLWAIDDRLWALGGSEAELAEFEDSIATFEPSLQMYKGKGNPEVEALVAEAWAIFDELAAYRHN	CD123	3,6
598	MGSWFEFDQRLDAITFRLWALGGSEAELAEFEDVIALFEYHLQDYKGKGNPEVEALEVEAWAIFHELGAYRHN	CD123	3,2
599	MGSWSEFWFRLDAIEDRLWALGGSEAELAEFEDNIALFEYSLQHYKGKGNPEVEALVKEANAIDDELGAYRHN	CD123	4,5
600	MGSWYEFWDRLTAIEHRLWALGGSEAELAYFEDSIAHFEGSLQVYKGKGNPEVEALYKEAEAIEWELEAYRHN	CD123	4,4
601	MGSWYEFDDRLWAIFDRLFALGGSEAELAFFEDSIAEFEEELQHYKGKGNPEVEALYLEAWAIENELGAYRHN	CD123	4,7
602	MGSWNEFVERLSAIDHRLWALGGSEAELADFEQQIAEFEIHLQEYKGKGNPEVEALDFEADAIFDELLAYRHN	CD123	3,2
603	MGSWSEFVDRLDAIFDRLWALGGSEAELAWFEDTIAHFEWNLQEYKGKGNPEVEALNGEADAITDELHAYRHN	CD123	5,3
604	MGSWAEFDSRLDAIAQRLFALGGSEAELAHFEDFIAQFEYSLQEYKGKGNPEVEALSNEADAIFNELKAYRHN	CD123	3,6
605	MGSWAEFDSRLIAIFDRLWALGGSEAELAWFEDDIAQF	CD123	3,6

	EQHLQAYKGKGNPEVEALRQEADAITFELKAYRHN		
606	MGSWTEFEERLEAIWDRLYALGGSEAELAAFEWDIAY FEDGLQEYKGKGNPEVEALFMEAEAIIRELKAYRHN	CD123	5,9
607	MGSWYEFEDRLAAIWDRLNALGGSEAELAIFEWDIAW FEEGLQEYKGKGNPEVEALKHEASAIQTELFAYRHN	CD123	6,4
608	MGSWLEFESRLWAIWDRLDALGGSEAELAHFEQDIAD FEMSLQEYKGKGNPEVEALIREAEAIETELYAYRHN	CD123	3,4
609	MGSWMEFEDRLIAIWARLDALGGSEAELAWFEADIAD FEESLQEYKGKGNPEVEALIFEAIAINKELMAYRHN	CD123	3,7
610	MGSWFEFTIRLEAIQDRLDALGGSEAELAWFEWDIAEF EEGLQFYKGKGNPEVEALHTEADAIMNELVAYRHN	CD123	3,5
611	MGSWYEFVSRLDAIEYRLWALGGSEAELAWFEWDIAD FEQGLQFYKGKGNPEVEALAQEANAIGSELTAYRHN	CD123	3,2
612	MGSWEEFDYRLYAIQDRLYALGGSEAELAFFEWEIADF EHMLQMYKGKGNPEVEALFQEADAIDAELHAYRHN	CD123	4,4
613	MGSWIEFFHRLDAIQDRLDALGGSEAELAYFEWAIADF EHMLQLYKGKGNPEVEALQFEAFAIEGELYAYRHN	CD123	3,5
614	MGSWYEFSSRLNAIDDRLWALGGSEAELAYFETDIADF ESLLQWYKGKGNPEVEALLNEADAIDYELYAYRHN	CD123	3,8
615	MGSWFEFEYRLDAIIDRLFALGGSEAELAEFESMIANFE YSLQEYKGKGNPEVEALYFEADAIVDELTAYRHN	CD123	4
616	MGSWLEFEYRLDAIYDRLFALGGSEAELAAFEQDIADF EKYLQYYKGKGNPEVEALWEEADAIMWELFAYRHN	CD123	3,1
617	MGSWHEFEERLMAIEDRLWALGGSEAELAEFEQWIAL FEYDLQEYKGKGNPEVEALGMEAFAINNELSAYRHN	CD123	5,8
618	MGSWYEFEERLDAIEDRLIALGGSEAELAIFEDIIAFFEQ DLQYYKGKGNPEVEALEMEAEAISIELDAYRHN	CD123	4,1
619	MGSWHEFEKRLYAIEDRLIALGGSEAELAWFEDSIAWF EWDLQMYKGKGNPEVEALNEEADAIYQELDAYRHN	CD123	3,6
620	MGSWIEFEDRLDAITDRLWALGGSEAELAEFEHQIAFF EEDLQWYKGKGNPEVEALHMEAEAIMEELGAYRHN	CD123	9,5
621	MGSWMEFEDRLMAIVDRLWALGGSEAELADFEWNIA MFEEELQWYKGKGNPEVEALGDEAEAIEWELYAYRH N	CD123	6,8

622	MGSWEEFEDRLFAIDSRLWALGGSEAELAEFENIIASFE EVLQEYKGKGNPEVEALSVEAFAIDRELGAYRHN	CD123	3,7
623	MGSWEEFLFRLEAIQDRLWALGGSEAELAWFEYEIASF EDVLQSYKGKGNPEVEALSTEAKAIDYELFAYRHN	CD123	8,2
624	MGSWVEFDNRLFAIDERLWALGGSEAELAWFEEEIASF EDNLQKYKGKGNPEVEALQLEAFAIMEELDAYRHN	CD123	3,3
625	MGSWFEFDDRLEAIFDRLWALGGSEAELAMFEFAIAEF EDALQEYKGKGNPEVEALYEEAVAIDEELYAYRHN	CD123	4,1
626	MGSWFEFDARLMAINDRLWALGGSEAELAAFEYHIAL FEDQLQMYKGKGNPEVEALTLEAVAINEELWAYRHN	CD123	4
627	MGSWVEFDSRLAAIDYRLEALGGSEAELAWFEYTIANF EHTLQMYKGKGNPEVEALVYEAHAIATELQAYRHN	CD123	3,4
628	MGSWTEFDERLDAIDWRLEALGGSEAELAWFEGDIAL FEQYLQVYKGKGNPEVEALMEEADAIKAELDAYRHN	CD123	4,5
629	MGSWIEFDERLDAIDFRLWALGGSEAELAWFEGWIAE FESDLQLYKGKGNPEVEALNEEANAIFHELSAYRHN	CD123	7
630	MGSWWEFDSRLDAIDFRLWALGGSEAELAWFEVEIAD FEDWLQLYKGKGNPEVEALWHEADAIVTELYAYRHN	CD123	3,2
631	MGSWYEFDERLDAIFDRLWALGGSEAELAYFEQVIATF EKTLQRYKGKGNPEVEALDTEAKAISWELDAYRHN	CD123	3
632	MGSWYEFQERLDAIDSRLWALGGSEAELAWFEYTIAE FEKELQMYKGKGNPEVEALGTEAVAISEELMAYRHN	CD123	5,5
633	MGSWEEFEDRLWAIDGRLYALGGSEAELAWFEQWIAT FEEDLQDYKGKGNPEVEALEYEASAIFEELEAYRHN	CD123	9,4
634	MGSWFEFGDRLEAIDERLYALGGSEAELAQFEWWIAE FEHHLQDYKGKGNPEVEALEYEADAIWGELHAYRHN	CD123	4,5
635	MGSWFEFNDRLDAISERLSALGGSEAELAYFEWQIAVF EKTLQNYKGKGNPEVEALTLEANAIFEELEAYRHN	CD123	3,9
636	MGSWVEFMDRLEAIEERLSALGGSEAELAFFEWEIAEF EEHLQVYKGKGNPEVEALEWEALAITEELAAYRHN	CD123	4
637	MGSWIEFMDRLWAIDQRLWALGGSEAELAWFEEEIA WFEEELQVYKGKGNPEVEALEWEATAISEELWAYRHN	CD123	6,5
638	MGSWEEFNWRLRAIDERLFALGGSEAELAWFEYDIAE FEEQLQVYKGKGNPEVEALRVEAAAIAEELYAYRHN	CD123	5,4

639	MGSWWEFEIRLDAIDERLWALGGSEAELAWFEQSIAFF ENDLQVYKGKGNPEVEALRWEANAIIEELFAYRHN	CD123	3,2
640	MGSWYEFEWRLDAIDRRLWALGGSEAELADFEEEIAD FEWMLQNYKGKGNPEVEALVDEASAIQTELWAYRHN	CD123	10
641	MGSWYEFVYRLRAIDERLDALGGSEAELAMFEFEIAFF EDQLQRYKGKGNPEVEALVDEAQAIDFELFAYRHN	CD123	4,5
642	MGSWWEFEDRLYAIDDRLWALGGSEAELAQFEREIAQ FEIWLQEYKGKGNPEVEALDDEATAINSELFAYRHN	CD123	5,5
643	MGSWDEFEFRLEAIDSRLWALGGSEAELAVFEYEIAQF EFMLQEYKGKGNPEVEALGMEAWAIENELFAYRHN	CD123	3,6
644	MGSWEEFEWRLDAIDERLWALGGSEAELATFEYEIAIF ENELQQYKGKGNPEVEALDSEAYAIERELGAYRHN	CD123	4,3
645	MGSWYEFFDRLDAIDERLWALGGSEAELAWFEAEIAE FEMELQGYKGKGNPEVEALDVEAHAIEMELFAYRHN	CD123	3,7
646	MGSWYEFMGRLEAIDERLQALGGSEAELAWFEHEIAE FEWSLQWYKGKGNPEVEALRFEAGAIPWELWAYRHN	CD123	3,5
647	MGSWVEFSNRLDAIWERLQALGGSEAELAYFEWEIAE FEWELQSYKGKGNPEVEALNAEADAIEWELEAYRHN	CD123	5,1
648	MGSWEEFHMRLIAIDERLWALGGSEAELAGFEESIAYF ESQLQDYKGKGNPEVEALDYEAHAIWRELYAYRHN	CD123	3,9
649	MGSWWEFKYRLDAICFRLAALGGSEAELASFEDEIAYF EEDLQGYKGKGNPEVEALDYEALAIWDELAAYRHN	CD123	3,1
650	MGSWDEFAMRLEAIQARLFALGGSEAELAIFEDEIAFFE TMLQDYKGKGNPEVEALEYEAAAIEAELGAYRHN	CD123	3,7
651	MGSWWEFNARLDAIEDRLMALGGSEAELAYFEDIIASF ENILQQYKGKGNPEVEALWYEAYAIEKELNAYRHN	CD123	3,4
652	MGSWIEFWNRLEAIEERLYALGGSEAELAYFEDEIAEF EIYLQQYKGKGNPEVEALKHEAEAINKELMAYRHN	CD123	5,2
653	MGSWNEFVIRLFAIDDRLYALGGSEAELAWFEDEIATF EYELQRYKGKGNPEVEALEYEAEAIVSELFAYRHN	CD123	3,5
654	MGSWYEFLARLYAIDERLWALGGSEAELATFEHWIAD FEEQLQSYKGKGNPEVEALTDEAVAIGEELSAYRHN	CD123	4,5
655	MGSWLEFETRLHAIDERLWALGGSEAELAEFEEHIAWF EEDLQFYKGKGNPEVEALDFEADAIGWELWAYRHN	CD123	4,6

656	MGSWFEFETRLEAIDLRLWALGGSEAELATFEDVIAFF EDWLQFYKGKGNPEVEALKMEAWAIGEELHAYRHN	CD123	6,6
657	MGSWHEFWQRLEAIEGRLWALGGSEAELADFESLIAD FEEQLQEYKGKGNPEVEALMAEAEAIDNELRAYRHN	CD123	7
658	MGSWYEFEQRLEAIEWRLGALGGSEAELATFEEDIADF EEWLQEYKGKGNPEVEALQYEAYAIAEELHAYRHN	CD123	4,4
659	MGSWYEFENRLFAIEERLWALGGSEAELAWFEYEIANF EWGLQSYKGKGNPEVEALDNEAEAIDIELAAYRHN	CD123	3,3
660	MGSWYEFEQRLGAIEERLWALGGSEAELAAFEDIIAYF EYQLQSYKGKGNPEVEALDEEAWAIDDELWAYRHN	CD123	10,6
661	MGSWWEFEQRLDAIETRLWALGGSEAELAYFEHIIADF EDELQIYKGKGNPEVEALGWEAFAIDGELTAYRHN	CD123	4,7
662	MGSWFEFPYRLEAIEERLYALGGSEAELAQFEQFIAWF EMDLQDYKGKGNPEVEALWFEANAIVEELDAYRHN	CD123	3,1
663	MGSWVEFYDRLEAIEIRLWALGGSEAELADFESFIAHF EDDLQAYKGKGNPEVEALMDEANAIVFELDAYRHN	CD123	4
664	MGSWVEFWDRLDAIEERLWALGGSEAELAEFEFMIAM FEQHLQEYKGKGNPEVEALIPEAGAIDKELTAYRHN	CD123	10
665	MGSWDEFDARLWAIEERLWALGGSEAELAEFEFMIAA FEDVLQEYKGKGNPEVEALMGEANAIVMELDAYRHN	CD123	4,3
666	MGSWYEFWRRLDAIEERLWALGGSEAELAMFETDIAG FEWMLQLYKGKGNPEVEALEHEAWAINSELDAYRHN	CD123	3,6
667	MGSWHEFIWRLDAIEERLWALGGSEAELAWFETEIATF EAQLQDYKGKGNPEVEALEWEAIAIAWELDAYRHN	CD123	3,3
668	MGSWYEFYWRLEAIEERLWALGGSEAELAEFEKAIAT FEDQLQTYKGKGNPEVEALETEALAIHAELEAYRHN	CD123	3,7
669	MGSWFEFQWRLEAIEDRLWALGGSEAELAEFETIIAGF EEQLQVYKGKGNPEVEALEEEAMAIQTELHAYRHN	CD123	3,4
670	MGSWWEFEDRLWAIEQRLDALGGSEAELAVFENSIAK FEDMLQVYKGKGNPEVEALHEEADAIIWELYAYRHN	CD123	4,4
671	MGSWWEFEDRLWAIDRRLMALGGSEAELAVFEQMIA HFEQILQVYKGKGNPEVEALHFEAHAIGMELAAYRHN	CD123	4,6
672	MGSWWEFLDRLEAIEYRLQALGGSEAELAVFEWEIAM FEDHLQGYKGKGNPEVEALHSEAHAIISELSAYRHN	CD123	3,1

673	MGSWAEFEDRLAAIERRLEALGGSEAELADFESSIAWF EPDLQYYKGKGNPEVEALMYEAEAIFSELYAYRHN	CD123	4,2
674	MGSWWEFYDRLTAIEARLWALGGSEAELADFEEGIAD FEYDLQDYKGKGNPEVEALFWEAWAIQSELTAYRHN	CD123	3,2
675	MGSWYEFEDRLAAIEARLWALGGSEAELADFEEEIAYF EHGLQWYKGKGNPEVEALESEAMAIIDELHAYRHN	CD123	3,8
676	MGSWWEFSWRLEAIETRLDALGGSEAELAFFEMDIAW FEQDLQLYKGKGNPEVEALEEEAYAIYEELEAYRHN	CD123	3,3
677	MGSWEEFFFRLEAIDDRLYALGGSEAELALFEEVIAYFE QDLQWYKGKGNPEVEALYVEAYAIQEELYAYRHN	CD123	3,2
678	MGSWFEFEERLNAISWRLHALGGSEAELAYFEEDIAWF EDDLQFYKGKGNPEVEALENEAYAIWEELDAYRHN	CD123	13
679	MGSWFEFEERLEAIIYRLWALGGSEAELAMFEESIAWF ESDLQQYKGKGNPEVEALEYEAMAISKELKAYRHN	CD123	3,7
680	MGSWAEFDDRLEAIEYRLHALGGSEAELAWFEEGIAG FEHALQSYKGKGNPEVEALETEAGAINEELWAYRHN	CD123	5,8
681	MGSWDEFEERLQAIEYRLWALGGSEAELAWFEEVIAQ FEYDLQKYKGKGNPEVEALSTEAQAIQDELWAYRHN	CD123	3,8
682	MGSWWEFTDRLDAIFDRLWALGGSEAELAAFEESIAIF EQDLQYYKGKGNPEVEALEYEANAIQYELEAYRHN	CD123	7,5
683	MGSWWEFTDRLEAIEDRLWALGGSEAELAHFEDSIAQ FEQELQWYKGKGNPEVEALADEADAIESELHAYRHN	CD123	16,6
684	MGSWVEFFWRLDAIEDRLWALGGSEAELANFEFEIAD FEAWLQKYKGKGNPEVEALHSEADAIQLELRAYRHN	CD123	4
685	MGSWVEFYNRLDAIENRLWALGGSEAELAFFEELIAQF EFALQDYKGKGNPEVEALEDEADAIWEELMAYRHN	CD123	6,9
686	MGSWEEFYYRLHAIDNRLWALGGSEAELAYFEWHIAD FELELQDYKGKGNPEVEALSEEATAIFEELWAYRHN	CD123	3
687	MGSWREFHDRLFAIDGRLWALGGSEAELANFEWDIAD FEFELQDYKGKGNPEVEALSWEADAIMQELGAYRHN	CD123	5,6
688	MGSWEEFDERLWAISDRLWALGGSEAELAYFEGEIAY FEQNLQTYKGKGNPEVEALQTEALAIDTELWAYRHN	CD123	6,5
689	MGSWEEFEQRLWAIDDRLWALGGSEAELAFFEYEIAEF EMDLQWYKGKGNPEVEALFYEAHAINEELWAYRHN	CD123	5,7

690	MGSWDEFHQRLAAIGDRLWALGGSEAELAYFEWEIAT FEWDLQVYKGKGNPEVEALYFEATAIDEELMAYRHN	CD123	3,7
691	MGSWVEFEYRLDAISDRLWALGGSEAELAFFENEIASF ESDLQFYKGKGNPEVEALMFEAEAIDDELHAYRHN	CD123	6,5
692	MGSWDEFDTRLDAIFSRLYALGGSEAELAMFEGEIAEF EGSLQHYKGKGNPEVEALDFEAHAIDEELWAYRHN	CD123	4
693	MGSWHEFDDRLDAIMSRLDALGGSEAELATFEAEIATF EFVLQLYKGKGNPEVEALLAEAYAIDWELEAYRHN	CD123	7,7
694	MGSWYEFFDRLDAIYDRLYALGGSEAELASFEAQIAEF EVELQSYKGKGNPEVEALEWEAWAIDEELYAYRHN	CD123	4,7
695	MGSWFEFLYRLDAIEDRLWALGGSEAELAEFEQEIAKF ESELQSYKGKGNPEVEALEWEAHAIDMELEAYRHN	CD123	6,6
696	MGSWLEFEDRLVAIDHRLFALGGSEAELAEFEEEIALFE SYLQDYKGKGNPEVEALNWEADAIHAELYAYRHN	CD123	3,9
697	MGSWYEFESRLDAIVDRLWALGGSEAELAEFEYEIAKF EWELQDYKGKGNPEVEALNWEAGAIEFELYAYRHN	CD123	5,1
698	MGSWYEFEDRLDAILYRLLALGGSEAELAWFERDIAFF ESELQWYKGKGNPEVEALEWEAMAIDDELFAYRHN	CD123	4,3
699	MGSWGEFMDRLEAIDYRLWALGGSEAELAWFESDIAE FEQELQMYKGKGNPEVEALWDEAMAIRDELFAYRHN	CD123	4,6
700	MGSWEEFDDRLDAIEHRLWALGGSEAELADFEGSIAAF ESWLQVYKGKGNPEVEALEAEAEAIADELWAYRHN	CD123	4
701	MGSWYEFADRLDAIMDRLVALGGSEAELAYFEWEIAA FEEFLQMYKGKGNPEVEALDEEAEAIKDELMAYRHN	CD123	3,3
702	MGSWNEFWERLDAIEWRLFALGGSEAELAFFELDIAW FEEELQWYKGKGNPEVEALIFEAHAITLELDAYRHN	CD123	3
703	MGSWYEFDARLDAIEERLYALGGSEAELAAFEFEIAGF EEALQWYKGKGNPEVEALLKEAEAITDELYAYRHN	CD123	8,9
704	MGSWDEFSERLDAIWGRLEALGGSEAELATFEFHIAEF EHELQYYKGKGNPEVEALQGEAAAIINELYAYRHN	CD123	3,2
705	MGSWDEFWDRLDAIEDRLFALGGSEAELADFERVIAW FENDLQEYKGKGNPEVEALDNEADAIRIELHAYRHN	CD123	3,9
706	MGSWDEFDDRLEAIVDRLFALGGSEAELAMFEFEIAQF EHQLQYYKGKGNPEVEALRDEADAIWIELDAYRHN	CD123	5,6

707	MGSWEEFTIRLGAIYWRLFALGGSEAELANFEWFIAEF EYELQPYKGKGNPEVEALVIEANAIDGELQAYRHN	CD123	3,3
708	MGSWFEFEWRLDAIENRLNALGGSEAELAWFEYHIAA FEDSLQHYKGKGNPEVEALEWEAHAIQSELQAYRHN	CD123	3,3
709	MGSWYEFDDRLEAIWDRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRETAADIRAELQAYRHN	CD123	3,3
710	MGSWGEFWARLEAIWIRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREEAADIRRSLQAYRHN	CD123	15
711	MGSWIEFEVRLDAIWDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRDEAADIRQSLQAYRHN	CD123	4,2
712	MGSWTEFDRRLDAIWDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREEAADIRDYLQAYRHN	CD123	9,2
713	MGSWTEFDMRLDAIWDRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELREEAATIRGVLQAYRHN	CD123	3,1
714	MGSWEEFHDRLMAIETRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRYEAADIRDYLQAYRHN	CD123	4,3
715	MGSWVEFRDRLDAIETRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRYEAAEIRMVLQAYRHN	CD123	4,2
716	MGSWMEFIDRLDAIEHRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAEIRMYLQAYRHN	CD123	4,3
717	MGSWTEFVWRLDAIEWRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAEIRDWLQAYRHN	CD123	4,2
718	MGSWVEFYDRLYAIEVRLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRQEAAEIRDWLQAYRHN	CD123	5,8
719	MGSWYEFYDRLDAIEWRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAQIRDFLQAYRHN	CD123	6,2
720	MGSWVEFYDRLDAIEHRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAFIRDMLQAYRHN	CD123	3,4
721	MGSWFEFVDRLTAIQVRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLREEAALIRYSLQAYRHN	CD123	5,1
722	MGSWFEFLDRLDAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREEAAVIRDSLQAYRHN	CD123	12,2
723	MGSWYEFMVRLDAIEERLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLREEAASIRYHLQAYRHN	CD123	4,1

724	MGSWYEFEDRLDAIQWRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRESAANIRQHLQAYRHN	CD123	6,3
725	MGSWSEFEYRLFAIENRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAMIRQLLQAYRHN	CD123	3,2
726	MGSWVEFEYRLDAITERLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEILREEAAFIRQWLQAYRHN	CD123	3,9
727	MGSWWEFLDRLDAIEMRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLREEAALIRNMLQAYRHN	CD123	9
728	MGSWWEFEDRLDAIEYRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAFIRIFLQAYRHN	CD123	4,9
729	MGSWWEFESRLDAIFMRLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLREDAAFIREFLQAYRHN	CD123	3,7
730	MGSWVEFWHRLDAIKARLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADFRLILQAYRHN	CD123	3,5
731	MGSWYEFYNRLSAIYARLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADIRYMLQAYRHN	CD123	10,6
732	MGSWYEFYDRLSAIYARLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADIRYMLQAYRHN	CD123	5,3
733	MGSWNEFYDRLSAIYFRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRWYAADIRMILQAYRHN	CD123	10,6
734	MGSWNEFYDRLSAIYFRLQALGGFEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRWYAADIRMILQAYRHN	CD123	9
735	MGSWEEFYDRLGAIFARLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADIRMILQAYRHN	CD123	3,9
736	MGSWVEFYDRLHAIYFRLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADIRLVLQAYRHN	CD123	4,8
737	MGSWKEFDNRLYAIEDRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRWYAADIRMILQAYRHN	CD123	3,9
738	MGSWVEFWDRLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEHLRHYAADIRVWLQAYRH N	CD123	4,5
739	MGSWYEFADRLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRYYAADIRWVLQAYRHN	CD123	4
740	MGSWYEFEERLYAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF	CD123	11,5

	ESELQAYKGKGNPEVEFLRQEAADIRLMLQAYRHN		
741	MGSWTEFEWRLYAIEDRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRDEAADIRQYLQAYRHN	CD123	4,2
742	MGSWIEFESRLWAIEDRLLALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEFLRLEAADIREDLQAYRHN	CD123	8,7
743	MGSWFEFEDRLDAIWDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRMDAAMIRYILQAYRHN	CD123	5,1
744	MGSWEEFEDRLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEILRYDAAYIREILQAYRHN	CD123	4,1
745	MGSWIEFEDRLYAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRYEAAEIRYWLQAYRHN	CD123	4
746	MGSWYEFWDRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRYSAAEIRYQLQAYRHN	CD123	4,2
747	MGSWVEFESRLAAIEHRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELREYAAEIRDWLQAYRHN	CD123	3,7
748	MGSWWEFEHRLFAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRDYAAEIRDYLQAYRHN	CD123	7,6
749	MGSWYEFDSRLMAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRQEAAEIRMILQAYRHN	CD123	3,2
750	MGSWYEFEWRLMAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRHEAAEIRDVLQAYRHN	CD123	3,4
751	MGSWYEFYNRLDAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRQEAADIRGQLQAYRHN	CD123	11,3
752	MGSWWEFHDRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRIEAADIRRQLQAYRHN	CD123	6,4
753	MGSWYEFWDRLEAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRLEAADIRRILQAYRHN	CD123	4,6
754	MGSWYEFEERLWAIEERLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRYEAAWIRDFLQAYRHN	CD123	5,4
755	MGSWYEFENRLEAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEMLREEAAFIRDWLQAYRHN	CD123	6,1
756	MGSWYEFEYRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLREEAAWIRVWLQAYRHN	CD123	6,2
757	MGSWYEFENRLGAIGDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA	CD123	4,8

	FESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAYIRAVLQAYRHN		
758	MGSWYEFEHRLDAIYDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREEAAWIRLWLQAYRHN	CD123	6,3
759	MGSWYEFEWRLDAIYDRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAEIRALLQAYRHN	CD123	6
760	MGSWVEFENRLEAIENRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAQIRMMLQAYRHN	CD123	6,2
761	MGSWYEFEERLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREQAAFIRTMLQAYRHN	CD123	6
762	MGSWFEFEWRLEAIFDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRAEAAEIRLRLQAYRHN	CD123	6,9
763	MGSWWEFEDRLMAIYDRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRAEAALIRETLQAYRHN	CD123	15,3
764	MGSWFEFEDRLYAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRWGAATIRDELQAYRHN	CD123	4,7
765	MGSWIEFWDRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRDEAAWIRDSLQAYRHN	CD123	4,5
766	MGSWFEFWDRLDAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRDEAAWIRGTLQAYRHN	CD123	4,9
767	MGSWEEFTDRLWAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAFIRKSLQAYRHN	CD123	8,9
768	MGSWVEFVDRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRDQAAYIRFMLQAYRHN	CD123	4,9
769	MGSWFEFVDRLEAIEMRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLRWRAAMIRYDLQAYRHN	CD123	7,1
770	MGSWWEFEMRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRWEAAFIRDILQAYRHN	CD123	4
771	MGSWFEFEIRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEFLRDEAAEIRQVLQAYRHN	CD123	3
772	MGSWYEFYQRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAEIRVVLQAYRHN	CD123	3
773	MGSWIEFEDRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEWLRQEAAEIRLMLQAYRHN	CD123	21,8
841	MGSWVEFYERLDAIDRRLWALGGSEAELAAFEKEIAA	P26	

	FESELQAYKGKGNPEVEELRVHAASIRAWLQAYRHN		
842	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRAHAAAIREWLQAYRHN	P26	
843	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIREWLQAYRHN	P26	
844	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRAHAAAIREWLQAYRHN	P26	
845	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLKAHAAAIREWLQAYRHN	P26	
846	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLQAHAAAIREWLQAYRHN	P26	
847	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRAHAAGIREWLQAYRHN	P26	
848	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREHAAHIREWLQAYRHN	P26	
849	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREHAAAIREWLQAYRHN	P26	
850	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREHAAAIREWLQAYRHN	P26	
851	MGSWHEFYDRLDAIYFRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVELLRLLAAEIRKELQAYRHN	P26	9,6
852	MGSWHEFITRLEAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRFWAAEIRFILQAYRHN	P26	16,91
853	MGSWMEFFDRLVAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRMWAAEIRFLLQAYRHN	P26	18,62
854	MGSWVEFSGRLIAIDNRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRMWAAEIRYILQAYRHN	P26	5,28
855	MGSWVEFHHRLFAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRMVAAEIRYILQAYRHN	P26	21,39
856	MGSWHEFMERLIAIDGRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRFVAAFIRDVLQAYRHN	P26	17,85
857	MGSWKEFIQRLDAIHYRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRFVAAFIRFELQAYRHN	P26	18,41
858	MGSWSEFIFRLDAIHSRLQALGGSEAELAAFEKEIAAFE	P26	28,3

	SELQAYKGKGNPEVEYLRFIAAEIRLKLQAYRHN		
859	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQAYRHN	P26	5,92
860	MGSWLEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQAYRHN	P26	
861	MGSWFEFYHRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQAYRHN	P26	
862	MGSWFEFYDRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQAYRHN	P26	
863	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIREWLQAYRHN	P26	
864	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRDHAAAIREWLQAYRHN	P26	
865	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLREHAAAIREWLQAYRHN	P26	
866	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAHIREWLQAYRHN	P26	
867	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQAYRHN	P26	
868	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQAYRHN	P26	19,23
869	MGSWFEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQAYRHN	P26	
870	MGSWLEFYDRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQAYRHN	P26	
871	MGSWLEFYHRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQAYRHN	P26	
872	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVENLRDHAAHIREWLQAYRHN	P26	
873	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAHIREWLQAYRHN	P26	
874	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAAIREWLQAYRHN	P26	
875	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA	P26	

	FESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQAYRHN		
876	MGSWFEFYERLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRAHAASIRTWLQAYRHN	P26	27,1
877	MGSWIEFYWRLEAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRVHAAAIRWWLQAYRHN	P26	9,4
878	MGSWSEFVKRLDAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIRAWLQAYRHN	P26	27
879	MGSWEEFYYRLEAIDARLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRVHAAHIRDWLQAYRHN	P26	30,3
880	MGSWVEFHYRLQAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRVHAAHIRKWLQAYRHN	P26	14,8
881	MGSWVEFVGRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRHHAAEIRNWLQAYRHN	P26	26
882	MGSWNEFMDRLNAIDNRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRKQAASIRLWLQAYRHN	P26	10
883	MGSWNEFFQRLNAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRQHAANIRWWLQAYRHN	P26	28,7
884	MGSWYEFVVRLFAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLREHAAHIRSWLQAYRHN	P26	18,25
885	MGSWYEFYLRLDAIDHRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEMLREHAAHIRKWLQAYRHN	P26	16
886	MGSWYEFRARLLAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLREHAAHIRNFLQAYRHN	P26	20,9
887	MGSWTEFWHRLEAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREHAAHIRVWLQAYRHN	P26	13,19
888	MGSWTEFQNRLNAIDHRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREHAAKIRVWLQAYRHN	P26	30,5
889	MGSWSEFFKRLEAIDRRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELREHAAHIRVWLQAYRHN	P26	30,2
890	MGSWYEFQQRLEAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELREHAAHIRHWLQAYRHN	P26	27,3
891	MGSWTEFEKRLHAIDYRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLREHAAAIRHWLQAYRHN	P26	17,1
892	MGSWTEFHQRLDAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAA	P26	24,4

	FESELQAYKGKGNPEVEFLREHAAKIRMWLQAYRHN		
893	MGSWLEFSQRLTAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVENLREHAAKIRNWLQAYRHN	P26	30,4
894	MGSWTEFVNRLYAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEGLRTHAAKIRHWLQAYRHN	P26	16,7
895	MGSWMEFVDRLSAIDRRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLREHAANIRQWLQAYRHN	P26	32,1
896	MGSWVEFVSRLYAIDFRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALREHAAQIRDWLQAYRHN	P26	29
897	MGSWSEFHTRLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRRHAAAIRFWLQAYRHN	P26	23,5
898	MGSWLEFHSRLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLREHAAAIRHYLQAYRHN	P26	30,8
899	MGSWTEFYQRLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEGLRQQAAQIRAWLQAYRHN	P26	29,7
900	MGSWAEFSDRLNAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEILREHAAEIRKFLQAYRHN	P26	25,3
901	MGSWMEFNHRLQAIDGRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEMLREHAAAIRAFLQAYRHN	P26	33,4
902	MGSWYEFYKRLEAIDNRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLREHAAAIRHWLQAYRHN	P26	30,8
903	MGSWYEFYYRLEAIDNRLIALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLREHAAKIREWLQAYRHN	P26	29,6
904	MGSWYEFVSRLEAIDDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEMLRQHAAAIRHWLQAYRHN	P26	33,1
905	MGSWYEFSHRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEPLREHAAYIRHWLQAYRHN	P26	26
906	MGSWFEFFERLAAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIRAFLQAYRHN	P26	20,3
907	MGSWIEFKYRLDAIEWRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRIHAAAIRTWLQAYRHN	P26	18,3
908	MGSWYEFMYRLDAIEYRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRIHAAMIREWLQAYRHN	P26	19,4
909	MGSWVEFVTRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF	P26	11,7

	ESELQAYKGKGNPEVEHLRAHAAHIRHWLQAYRHN		
910	MGSWYEFVIRLDAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEHLRVHAAHIRVWLQAYRHN	P26	30,1
911	MGSWVEFVERLDAIEFRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRNHAAHIRSWLQAYRHN	P26	23,8
912	MGSWSEFVHRLDAIEVRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYHAAKIRSWLQAYRHN	P26	16,9
913	MGSWSEFYYRLAAIESRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVERLREHAAHIRRWLQAYRHN	P26	30,8
914	MGSWYEFYLRLSAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRVQAAHIRTWLQAYRHN	P26	27,4
915	MGSWYEFYDRLDAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRDQAAYIRTWLQAYRHN	P26	31,9
916	MGSWHEFWVRLEAIESRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRVQAAHIRSWLQAYRHN	P26	26,9
917	MGSWVEFYHRLEAIEQRLMALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLREQAAAIRSWLQAYRHN	P26	28,5
918	MGSWVEFYERLNAIEYRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLREHAAYIRQWLQAYRHN	P26	28,7
919	MGSWVEFYHRLDAIFDRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRANAAGIRSWLQAYRHN	P26	20
920	MGSWSEFTDRLFAIEDRLLALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEDLRMHAASIRLWLQAYRHN	P26	25,4
921	MGSWHEFYDRLYAIWDRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEGLRNAAAVIRIFLQAYRHN	P26	22,91
922	MGSWFEFSNRLYAIWHRLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRTQAAFIRILLQAYRHN	P26	15,25
923	MGSWFEFSDRLYAIWERLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRFQAAFIRYQLQAYRHN	P26	18,99
924	MGSWFEFEDRLFAIWTRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRQSAASIRWLLQAYRHN	P26	10,89
925	MGSWHEFSERLFAIWTRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRQSAAFIRVMLQAYRHN	P26	8,21
926	MGSWGEFTVRLYAIDRRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF	P26	8,54

	ESELQAYKGKGNPEVEELRRFAAIIRAFLQAYRHN		
927	MGSWYEFDHRLMAISFRLVALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRRRAANIRHLLQAYRHN	P26	20,1
928	MGSWSIFKYHLADIKLLLEALGGSEAELAYFEFLIADFE FTLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20,21
929	MGSWHHFKYFLADIKSILEALGGSEAELAIFEVQIAYFE DLLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	8
930	MGSWLYFKYNLAVIKHWLEALGGSEAELAIFEMSIADF EYELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	13,3
931	MGSWFYFKYELAWIKHWLEALGGSEAELASFETHIAFF EHQLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	13,7
932	MGSWADFKWTLAYIKHRLEALGGSEAELAFFEMEIAY FEQSLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	31,5
933	MGSWAYFKGQLAYIKSGLEALGGSEAELAYFELRIAYF EHWLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	11,4
934	MGSWENFKDTLAWIKEYLEALGGSEAELAGFEHRIAIF EHYLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	19,2
935	MGSWVLFKDYLADIKHYLEALGGSEAELANFEHLIAN FEGDLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	13,8
936	MGSWSLFKHRLANIKVYLEALGGSEAELADFETFIAYF EKDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	19,6
937	MGSWEHFKVELAGIKAYLEALGGSEAELALFEWAIAD FESILQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	18,1
938	MGSWIYFKDELAGIKKYLEALGGSEAELAMFEVAIADF EAILQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	15,9
939	MGSWVLFKQELAWIKWLLEALGGSEAELAAFEEQIAR FEHDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	29,5
940	MGSWVLFKQELAWIKWYLEALGGSEAELAAFEWEIA AFEQRLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	22,5
941	MGSWFLFKSELAWIKWRLEALGGSEAELAYFEYQIAEF EFWLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	25,8
942	MGSWLLFKSELAWIKWYLEALGGSEAELAEFEWNIAE FEKNLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	25,7
943	MGSWLLFKSDLAWIKWRLEALGGSEAELAEFEESIAM	P26	33,3

	FEHWLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
944	MGSWLYFKSDLAWIKWRLEALGGSEAELADFEEAIAE FEQALQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	21,2
945	MGSWKLFKYELAWIKWRLEALGGSEAELADFEASIAQ FEKYLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	23,4
946	MGSWYLFKNELAWIKWRLEALGGSEAELADFEMVIA MFEDHLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	31,1
947	MGSWVYFKAHLAFIKWELEALGGSEAELANFESTIAEF EKYLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20,8
948	MGSWMYFKSHLAWIKWELEALGGSEAELAFFEDNIAQ FEYWLQLYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	19,8
949	MGSWTLFKWDLAFIKWQLEALGGSEAELAWFEYEIAA FEDSLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	12,1
950	MGSWILFKEDLAFIKWQLEALGGSEAELAWFETTIANF ESDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	23,3
951	MGSWYFFKSRLAYIKVYLEALGGSEAELAGFEWEIAHF EEWLQRYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	30,1
952	MGSWYIFKSELAWIKWYLEALGGSEAELANFEVEIATF ETWLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	29,6
953	MGSWYIFKQELASIKLSLEALGGSEAELAHFEAEIAWF EWWLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	19,4
954	MGSWVRFKTELAYIKESLEALGGSEAELAMFESEIAIFE HSLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20,5
955	MGSWYLFKTELAAIKYRLEALGGSEAELASFEYEIAWF EHILQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20,1
956	MGSWYWFKYELAEIKWHLEALGGSEAELAHFEHSIAV FESQLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	21,5
957	MGSWWVFKKTLAEIKWTLEALGGSEAELAYFEAEIAF FEFILQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	18,6
958	MGSWVYFKDHLAEIKSQLEALGGSEAELALFEYDIAW FEFILQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	22,1
959	MGSWVYFKHRLAEIKDQLEALGGSEAELAEFETDIAW FEWMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	11,1
960	MGSWIIFKTDLARIKNYLEALGGSEAELATFERDIAWFE	P26	16,7

	FMLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
961	MGSWMHFKQDLAEIKGYLEALGGSEAELAIFEMDIAW FEYMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	18,9
962	MGSWQIFKQDLAAIKDYLEALGGSEAELAIFEFDIAWF EHMLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	17,4
963	MGSWLAFKEDLAHIKSILEALGGSEAELAEFEHDIAWF EYMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	18,6
964	MGSWFVFKEDLAGIKFILEALGGSEAELAMFETDIAWF EYMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	14,2
965	MGSWTHFKEDLAHIKDRLEALGGSEAELAAFELDIAW FEFMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	30,4
966	MGSWYYFKERLAAIKDRLEALGGSEAELAIFEADIAWF EFMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	31,5
967	MGSWYTFKGSLAEIKNRLEALGGSEAELAMFESDIAW FEFMLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	32,3
968	MGSWFTFKDDLAQIKNRLEALGGSEAELANFEMSIAW FEFMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	30,8
969	MGSWVLFKQDLAMIKQRLEALGGSEAELAMFEYDIA WFEHMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	P26	29,7
970	MGSWVEFKRDLANIKQRLEALGGSEAELAQFEMQIAW FEHTLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	30,4
971	MGSWSYFKEDLANIKSSLEALGGSEAELAWFESSIAWF EHTLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	11,6
972	MGSWSIFKQDLADIKDSLEALGGSEAELAMFEMDIAW FEHTLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	16,6
973	MGSWEIFKDDLASIKKVLEALGGSEAELALFESDIAWF ELMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	27,9
974	MGSWSIFKDDLAVIKERLEALGGSEAELAHFEQDIAWF EHLLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	25,6
975	MGSWSVFKDDLAQIKDRLEALGGSEAELAQFELDIAW FEYVLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	30,3
976	MGSWAVFKDSLAHIKDVLEALGGSEAELALFEMDIAW FEYVLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	24,1

977	MGSWIAFKDHLAIIKQRLEALGGSEAELARFEFEIAWFE WMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	29,9
978	MGSWIHFKNDLAVIKDELEALGGSEAELARFEIMIAWF EDALQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	17,9
979	MGSWMVFKQDLAEIKANLEALGGSEAELADFEFAIAW FEYELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	17,8
980	MGSWKNFKLELALIKSKLEALGGSEAELAQFEADIAFF EWSLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20,6
981	MGSWHSFKQDLAYIKYLLEALGGSEAELAQFEELIAFF EYYLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	25,6
982	MGSWVVFKSSLAQIKILLEALGGSEAELAIFEVKIAHFE QELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	8,6
983	MGSWDQFKNSLASIKRVLEALGGSEAELAIFEVKIAHF EHFLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	15,6
984	MGSWNNFKSSLASIKQVLEALGGSEAELAVFELQIAHF ERELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	24,1
985	MGSWVEFGHRLWAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRQRAAFIRFRLQAYRHN	CD137	
986	MGSWVEFANRLWAIDQRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEHLRDQAAFIRHKLQAYRHN	CD137	
987	MGSWYEFRHRLWAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEGLREAAAFIRAKLQAYRHN	CD137	
988	MGSWYEFSMRLWAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRAKAAYIRWKLQAYRHN	CD137	
989	MGSWYEFGHRLWAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRETAAHIRTRLQAYRHN	CD137	
990	MGSWYEFHYRLHAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRIKAAFIRDRLQAYRHN	CD137	
991	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFLGEIWA FEMELAAYKGKGNPEVEALGREAAAIRMELQAYRHN	CD137	
992	MGSWYEFDLRLHAIYDRLVALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEILRDNAAYIRQMLQAYRHN	CD47	
993	MGSWTEFTYRLSAIEWRLWALGGSEAELAWFEQKIAF FEDFLQYYKGKGNPEVEALKHEAGAILNELMAYRHN	CD47	

994	MGSWAEFDHRLHAIRERLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEILRGNAAYIRALLQAYRHN	CD47	
995	MGSWTEFVGRLAAIEFRLWALGGSEAELAWFEAHIAF FEDYLQWYKGKGNPEVEALREEAGAIMEELKAYRHN	CD47	
996	MGSWTEFYSRLEAIWVRLQALGGSEAELAMFEDRIAH FEWFLQQYKGKGNPEVEALHEEAIAIRKELAAYRHN	CD47	
997	MGSWHEFHDRLQAIHERLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRIAAAHIRQVLQAYRHN	CTLA4	
998	MGSWNYFKDHLAWIKNSLEALGGSEAELAHFETAIAS FERQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
999	MGSWLYFKEHLAHIKAWLEALGGSEAELAHFELAIAD FEYHLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1000	MGSWVYFKEHLAWIKTELEALGGSEAELAHFEHSIADF EMSLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1001	MGSWFYFKQHLAWIKSYLEALGGSEAELAHFERAIAA FEQHLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1002	MGSWHYFKDHLAEIKGLLEALGGSEAELAHFEMAIAD FEHNLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1003	MGSWHYFKGHLAEIKNHLEALGGSEAELAHFERAIAA FERSLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1004	MGSWIYFKEHLAYIKKELEALGGSEAELAHFESAIAVF ESTLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1005	MGSWTYFKEHLAEIKYMLEALGGSEAELAHFEVAIAD FEKMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1006	MGSWWLFKDHLAEIKTALEALGGSEAELAHFEMAIAA FEKQLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1007	MGSWSEFYNRLDAIESRLLALGGSEAELALFEIQIARFE KVLQAYKGKGNPEVEALRGEARAIFAELYAYRHN	KIR	
1008	MGSWYEFYNRLYAIEIRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVERLRVRAAKIRVILQAYRHN	KIR	
1009	MGSWLWFKIFLAEIKYFLEALGGSEAELAAFDFEIHAF HVELFAYKGKGNPEVEVLREVAAEIRWDLQAYRHN	KIR	
1010	MGSWTEFQSRLDAIHSRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLRDDAAFIRHFLQAYRHN	PDL1	

1011	MGSWQEFDDRLNAIKARLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRDDAAFIRRFLQAYRHN	PDL1	
1012	MGSWYEFQNRLHAIHERLNALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLRDDAAFIRHFLQAYRHN	PDL1	
1013	MGSWFEFQDRLTAINERLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRSDAAFIRRFLQAYRHN	PDL1	
1014	MGSWYEFESRLDAIHERLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVENLRGDAAFIRHFLQAYRHN	PDL1	
1015	MGSWYEFNHRLDAISKRLNALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRGDAAFIRHFLQAYRHN	PDL1	
1016	MGSWFEFENRLHAIVHRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRADAAFIRHYLQAYRHN	PDL1	
1017	MGSWVVFKVDLATIKYILEALGGSEAELAEFEGEIAGF EYSLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	TIM3	
1018	MGSWTIFKEWLAFIKTDLEALGGSEAELAFFEGWIASF EMELQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	PD1	
1019	MGSWVMFKWLLADIKSHLEALGGSEAELAFFEGFIAA FETHLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	PD1	
1020	MGSWYAFKDYLADIKGWLEALGGSEAELAFFEIFIARF ELELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	PD1	
1021	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	Не известна	
1030	MGSWEEFELRLNAIEERLYALGGSEAELAYFEYVIADF EGNLQRYKGKGNPEVEALYFEADAIFEELVAYRHN	CD19	
1031	MGSWFEFNHRLWAIFERLMALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRAMAAVIRYHLQAYRHN	CD19	
1032	MGSWEEFDGRLFAIEQRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRWFAAGIRDFLQAYRHN	CD19	
1033	MGSWAEFYHRLYAIETRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRHWAAWIRTYLQAYRHN	CD19	
1034	MGSWVEFSDRLYAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRELAAIIRHSLQAYRHN	CD19	
1035	MGSWWEFEGRLYAIEERLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLREWAAWIRQMLQAYRHN	CD19	

1036	MGSWWEFEHRLYAIEERLVALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRNWAAYIRMALQAYRHN	CD19	
1037	MGSWWEFEARLYAIEFRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRSWAAYIRTSLQAYRHN	CD19	
1038	MGSWWEFEARLWAIESRLKALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRHWAAYIRVILQAYRHN	CD19	
1039	MGSWWEFEARLYAIEFRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRSWAAYIRTSLQAYRHN	CD19	
1040	MGSWEEFYHRLDAIELRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRWYAAEIREILQAYRHN	CD19	
1041	MGSWYEFYERLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLREYAAEIRHFLQAYRHN	CD19	
1042	MGSWNEFFDRLDAILYRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRFVAADIRSWLQAYRHN	CD19	
1043	MGSWIEFDDRLLAIMDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRDVAADIRHYLQAYRHN	CD19	
1044	MGSWYEFWERLDAITFRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRTWAADIRAILQAYRHN	CD19	
1045	MGSWEEFYIRLDAIMERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRYAAADIRHFLQAYRHN	CD19	
1046	MGSWIEFEERLYAIETRLLALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEFLRVVAADIREWLQAYRHN	CD19	
1047	MGSWIEFEHRLSAINDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEDLREWAADIRSLLQAYRHN	CD19	
1048	MGSWFEFEMRLDAIMARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRYAAADIRDYLQAYRHN	CD19	
1049	MGSWYEFVYRLDAIYDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRYAAADIRDFLQAYRHN	CD19	
1050	MGSWVEFEDRLDAILERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRELAADIRDFLQAYRHN	CD19	
1051	MGSWFEFEERLIAIEERLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEYLRWIAADIRDVLQAYRHN	CD19	
1052	MGSWIEFADRLDAILDRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREIAADIRAYLQAYRHN	CD19	

1053	MGSWLEFEYRLDAILDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLREVAADIRMLLQAYRHN	CD19	
1054	MGSWYEFHDRLDAITNRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRDWAADIRVWLQAYRHN	CD19	
1055	MGSWQEFEQRLDAINWRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELREWAADIRIFLQAYRHN	CD19	
1056	MGSWYEFYSRLDAIDSRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRDYAAEIRRYLQAYRHN	CD19	
1057	MGSWEEFHDRLEAISDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRDWAADIRFYLQAYRHN	CD19	
1058	MGSWWEFDERLYAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRIVAADIREILQAYRHN	CD19	
1059	MGSWEEFEYRLMAIEVRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLREIAADIRQILQAYRHN	CD19	
1060	MGSWVVFKQRLAYIKDLLEALGGSEAELAYFEMSIAFF EEDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD22	
1061	MGSWYEFKNDLAWIKVHLEALGGSEAELAYFEFRIAH FENALQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD22	
1062	MGSWVEFYNRLWAIDHRLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRYHAASIRVTLQAYRHN	CD22	
1063	MGSWSEFYDRLHAIHHRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRDTAAFIRTRLQAYRHN	CD22	
1064	MGSWKEFHFRLHAIEHRLIALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEFLRAKAANIRTHLQAYRHN	CD22	
1065	MGSWFEFHGRLHAIYGRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRAHAAHIRDHLQAYRHN	CD22	
1066	MGSWYEFADRLHAIHQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRMTAAFIRSRLQAYRHN	CD22	
1067	MGSWNEFYNRLHAIHQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRQTAAYIRDRLQAYRHN	CD22	
1068	MGSWNEFADRLHAIHQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRMTAAFIRSRLQAYRHN	CD22	
1069	MGSWTEFSYRLGAIQSRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRYNAAKIRHFLQAYRHN	CD22	

1070	MGSWQEFTTRLEAIYHRLRALGGSEAELANFEGFIAEF EGNLQMYKGKGNPEVEALVHEAYAIMEELHAYRHN	DR5	
1071	MGSWVEFFDRLKAIHDRLEALGGSEAELAHFEKLIAHF EHRLQNYKGKGNPEVEALEKEADAILYELAAYRHN	DR5	
1072	MGSWYYFKHHLAWIKMELEALGGSEAELAHFESSIAS FERDLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1073	MGSWVEFHIRLHAIQYRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRHWAAFIRLQLQAYRHN	DR5	
1074	MGSWNEFHDRLNAIHARLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRDDAAFIRRFLQAYRHN	PDL1	
1075	MGSWYEFTVRLEAIHERLKALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEILRDDAAFIRRFLQAYRHN	PDL1	
1076	MGSWKEFDDRLNAIKARLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRDDAAFIRRFLQAYRHN	PDL1	
1077	MGSWYEFDDRLNAIHDRLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRDDAAFIRRFLQAYRHN	PDL1	
1078	MGSWNEFKNRLDAIHKRLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRDDAAFIRHFLQAYRHN	PDL1	
1079	MGSWTEFEQRLEAIHNRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRNDAAFIRHFLQAYRHN	PDL1	
780	MGSWVEFEARLSAIYERLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRRHAAGIRSNLQAYRHN	CS1	
781	MGSWVEFFVRLDAIWERLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRFHAAGIRQKLQAYRHN	CS1	
782	MGSWTEFNLRLDAIYERLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRWHAAGIRQQLQAYRHN	CS1	
783	MGSWMEFYDRLDAIWVRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRFHAAGIREQLQAYRHN	CS1	
784	MGSWHEFNGRLWAIYARLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVETLRRHAAGIRGILQAYRHN	CS1	
785	MGSWYEFVQRLHAINDRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRRHAAGIRYTLQAYRHN	CS1	
786	MGSWAEFYQRLNAIWNRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRRHAAGIRGQLQAYRHN	CS1	

787	MGSWVEFNERLHAIYLRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRRHAAGIRWQLQAYRHN	CS1	
788	MGSWNEFKLELAFIKDWLEALGGSEAELANFEEAIAEF EAGLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CS1	
789	MGSWMEFEARLEAIWDRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRFHAAGIRQHLQAYRHN	CS1	
790	MGSWVEFEDRLNAIWWRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRRHAAGIRTQLQAYRHN	CS1	
791	MGSWHHFKMHLAGIKLQLEALGGSEAELAEFEEWIAD FEGALQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CS1	
792	MGSWAEFFARLDAIWERLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRFHAAGIRQKLQAYRHN	CS1	
793	MGSWAEFFARLDAIWDRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRFHAAGIRQKLQAYRHN	CS1	
794	MGSWAEFFARLDAIWERLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLKFHAAGIRQKLQAYRHN	CS1	
795	MGSWAEFFARLDAIWDRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLKFHAAGIRQKLQAYRHN	CS1	
800	MGSWHEFRWRLFAIWQRLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRLDAALIRVMLQAYRHN	HER2	10,02
801	MGSWAEFRWRLHAIWLKLGELGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREDAEQIKYILQAYRHN	HER2	
802	MGSWAEFRWALHAIWLKLGELGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREDAEQIKYILQAYRHN	HER2	
803	MGSWAEFRWRLHAIWLKLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAYRHN	HER2	
804	MGSWAEFRWRLHAIWLQLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAYRHN	HER2	
805	MGSWAEFRWRLHAIWLRLGALGGTEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAYRHN	HER2	
806	MGSWAEFRWRLHAIWLRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAYRHN	HER2	
807	MGSWAEFRWKLEAIWLRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAYRHN	HER2	

808	MGSWAEFRWKLGAIWLRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAYRHN	HER2	
809	MGSWYEFRWRLHAIWLRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIRYILQAYRHN	HER2	7,18
810	MGSWHEFLRRLLAIEMRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRVRAASIRQMLQAYRHN	HER2	8,15
811	MGSWWGFKVNLAWIKWKLEALGGSEAELAYFELWIA NFEHSLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	8,69
812	MGSWVNFKTHLARIKVHLEALGGSEAELALFEHDIANF EQVLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	7,91
813	MGSWLVFKDELAGIKNYLEALGGSEAELATFEQDIAW FEQWLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	3,28
814	MGSWKTFKIELAGIKLELEALGGSEAELAGFENAIAQF ESSLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	4,95
815	MGSWWEFKVRLSAIQYRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALREQAALIRTILQAYRHN	HER2	5,17
816	MGSWWEFHIRLHAINYRLAALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRELAAKIRGDLQAYRHN	HER2	11,90
817	MGSWWEFQVRLRAIQYRLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRGLAAQIRFDLQAYRHN	HER2	14,39
818	MGSWWEFKIRLYAIEYRLNALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRAKAAQIRYNLQAYRHN	HER2	4,49
819	MGSWFEFNIRLHAIEYRLKALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEELRNYAASIRKLLQAYRHN	HER2	7,86
820	MGSWFEFEIRLRAIEYRLSALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEKLRELAAEIRYALQAYRHN	HER2	7,75
821	MGSWFEFKIRLYAIQYRLSALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEELRNLAAEIRHSLQAYRHN	HER2	13,08
822	MGSWWEFKVRLRAIEYRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRVLAASIRIHLQAYRHN	HER2	10,09
823	MGSWSEFWFRLHAILYRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRDAAAEIRVALQAYRHN	HER2	14,79
824	MGSWIEFWVRLNAILYRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRDSAAEIRRWLQAYRHN	HER2	3,91

825	MGSWVEFWIRLNAIKYRLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRQDAADIRELLQAYRHN	HER2	10,62
826	MGSWTEFWWRLSAIVYRLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRDMAADIRSLLQAYRHN	HER2	5,76
827	MGSWWEFYLRLRAISYRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEGLRQDAAEIRKLLQAYRHN	HER2	5,10
828	MGSWWEFHVRLRAIEYRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEQLRLIAANIRHLLQAYRHN	HER2	5,48
829	MGSWWEFHVRLKAIEYRLLALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRYIAANIRQLLQAYRHN	HER2	4,56
830	MGSWWEFKVRLKAIEYRLLALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRYIAANIRQLLQAYRHN	HER2	
831	MGSWWEFQVRLAAIEYRLKALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRQLAAHIRSVLQAYRHN	HER2	6,33
832	MGSWWEFQVRLSAIEYRLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRQKAARIRSLLQAYRHN	HER2	9,61
833	MGSWWEFNIRLHAIDYRLKALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLREKAAQIRAQLQAYRHN	HER2	9,75
834	MGSWWEFRVRLEAIDYRLKALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRMKAATIRAILQAYRHN	HER2	6,82
835	MGSWYEFDIRLEAIKYRLSALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEYLRKKAAVIRSMLQAYRHN	HER2	5,35
836	MGSWWEFRIRLEAIWYRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRIFAANIRSKLQAYRHN	HER2	8,04
837	MGSWWEFNVRLQAIKYRLSALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRKTAAHIRWQLQAYRHN	HER2	5,23
838	MGSWWEFNVRLSAIRYRLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRASAAQIRAMLQAYRHN	HER2	6,73
839	MGSWWEFNMRLSAIKYRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEILRRLAADIRERLQAYRHN	HER2	3,08
840	MGSWWEFHIRLRAIKYRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRILAAEIRAQLQAYRHN	HER2	14,79

Таблица 4. Типиовые последовательности антигенной детерминанты

SEQ	Антиген	Последовательность

ID		
2	CD19	MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSD GPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQ QMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPC LPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTH VHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETGLLLPRATAQDAGK YYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWK
3	CD19 - сигнал	PEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFL KLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKA WQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPS GKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMA PGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRP ARDMWVMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITAR PVLWHWLLRTGGWK
4	BCMA	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNA SVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDE FKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIK SKPKVDSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEI EKSISAR
5	BCMA_ECD	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNA SVTNSVKGTNA
6	CD20	AGIYAPI
7	CD20	FLKMESLNFIRAHTP
8	CD20	EPANPSEK
9	CD20	KISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQYCYSIQ S
10	CD20	PICVTV
11	CD123 - сигнал	TKEDPNPPITNLRMKAKAQQLTWDLNRNVTDIECVKDADYSM PAVNNSYCQFGAISLCEVTNYTVRVANPPFSTWILFPENSGKPW AGAENLTCWIHDVDFLSCSWAVGPGAPADVQYDLYLNVANRR QQYECLHYKTDAQGTRIGCRFDDISRLSSGSQSSHILVRGRSAA FGIPCTDKFVVFSQIEILTPPNMTAKCNKTHSFMHWKMRSHFNR KFRYELQIQKRMQPVITEQVRDRTSFQLLNPGTYTVQIRARERV

		YEFLSAWSTPQRFECDQEEGANTRAWR
12	CD37	DKTSFVSFVGLAFVPLQIWSK
13	CD37	RAQLERSLRDVVEKTIQKYGTNPEETAAEESWDYVQFQLRCCG WHYPQDWFQVLILRGNGSEAHRVPCSCYNLSATNDSTILDKVI LPQLSRLGHLARSRHSADICAVPAESHIYREGCAQGLQKWLHN N
14	AFP	MKWVESIFLIFLLNFTESRTLHRNEYGIASILDSYQCTAEISLADL ATIFFAQFVQEATYKEVSKMVKDALTAIEKPTGDEQSSGCLEN QLPAFLEELCHEKEILEKYGHSDCCSQSEEGRHNCFLAHKKPTP ASIPLFQVPEPVTSCEAYEEDRETFMNKFIYEIARRHPFLYAPTIL LWAARYDKIIPSCCKAENAVECFQTKAATVTKELRESSLLNQH ACAVMKNFGTRTFQAITVTKLSQKFTKVNFTEIQKLVLDVAHV HEHCCRGDVLDCLQDGEKIMSYICSQQDTLSNKITECCKLTTLE RGQCIIHAENDEKPEGLSPNLNRFLGDRDFNQFSSGEKNIFLASF VHEYSRRHPQLAVSVILRVAKGYQELLEKCFQTENPLECQDKG EEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHL CIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSD DKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVI ADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAALGV
15	AFP - сигнал	RTLHRNEYGIASILDSYQCTAEISLADLATIFFAQFVQEATYKEV SKMVKDALTAIEKPTGDEQSSGCLENQLPAFLEELCHEKEILEK YGHSDCCSQSEEGRHNCFLAHKKPTPASIPLFQVPEPVTSCEAY EEDRETFMNKFIYEIARRHPFLYAPTILLWAARYDKIIPSCCKAE NAVECFQTKAATVTKELRESSLLNQHACAVMKNFGTRTFQAIT VTKLSQKFTKVNFTEIQKLVLDVAHVHEHCCRGDVLDCLQDG EKIMSYICSQQDTLSNKITECCKLTTLERGQCIIHAENDEKPEGL SPNLNRFLGDRDFNQFSSGEKNIFLASFVHEYSRRHPQLAVSVIL RVAKGYQELLEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKR SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAAT AATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCC TSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVAL QTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQE VCFAEEGQKLISKTRAALGV

16	P26	LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGE YYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSED KLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLIN LVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKL ISKTRAALGV
1117	P26Q217P	LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGE YYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSED KLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLIN LVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGPKL ISKTRAALGV
1118	P26(Q26-V229)	QESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELM AITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTP VNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLE KCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAALGV
1119	P26(Q26-V229) Q217P	QESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELM AITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTP VNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLE KCCQGQEQEVCFAEEGPKLISKTRAALGV
1120	p26(K23-V229)	KYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSS ELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHE MTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFS GLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAALGV
1121	p26(K23-V229) Q217P	KYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSS ELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHE MTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFS GLLEKCCQGQEQEVCFAEEGPKLISKTRAALGV
1122	p26(G17-V229)	GEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKA PQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGH LCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFS

		DDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEA VIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAALGV
1123	p26(G17-V229) Q217P	GEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKA PQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGH LCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFS DDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEA VIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGPKLISKTRAALGV
41	CD22 зрелый ECD	DSSKWVFEHPETLYAWEGACVWIPCTYRALDGDLESFILFHNP EYNKNTSKFDGTRLYESTKDGKVPSEQKRVQFLGDKNKNCTLS IHPVHLNDSGQLGLRMESKTEKWMERIHLNVSERPFPPHIQLPP EIQESQEVTLTCLLNFSCYGYPIQLQWLLEGVPMRQAAVTSTSL TIKSVFTRSELKFSPQWSHHGKIVTCQLQDADGKFLSNDTVQLN VKHTPKLEIKVTPSDAIVREGDSVTMTCEVSSSNPEYTTVSWLK DGTSLKKQNTFTLNLREVTKDQSGKYCCQVSNDVGPGRSEEVF LQVQYAPEPSTVQILHSPAVEGSQVEFLCMSLANPLPTNYTWY HNGKEMQGRTEEKVHIPKILPWHAGTYSCVAENILGTGQRGPG AELDVQYPPKKVTTVIQNPMPIREGDTVTLSCNYNSSNPSVTRY EWKPHGAWEEPSLGVLKIQNVGWDNTTIACAACNSWCSWASP VALNVQYAPRDVRVRKIKPLSEIHSGNSVSLQCDFSSSHPKEVQ FFWEKNGRLLGKESQLNFDSISPEDAGSYSCWVNNSIGQTASK AWTLEVLYAPRRLRVSMSPGDQVMEGKSATLTCESDANPPVS HYTWFDWNNQSLPYHSQKLRLEPVKVQHSGAYWCQGTNSVG KGRSPLSTLTVYYSPETIGRR
1081	CD137 зрелый ECD	LQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQ CKGVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQG QELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGT KERDVVCGPSPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQ
1102	CD45RABC человека	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTGLTTAKMPSV PLSSDPLPTHTTAFSPASTFERENDFSETTTSLSPDNTSTQVSPDS LDNASAFNTTGVSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQTFSGSAAN AKLNPTPGSNAISDVPGERSTASTFPTDPVSPLTTTLSLAHHSSA ALPARTSNTTITANTSDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPS KPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCT NNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHD CTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEI

		KLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFC RSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKY DLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQ VWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTL VRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHS TSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQQ ELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIADEGRLFLAEFQSIP RVFSKFPIKEARKPFNQNKNRYVDILPYDYNRVELSEINGDAGS NYINASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDETVDDFWRMIWEQKATVI VMVTRCEEGNRNKCAEYWPSMEEGTRAFGDVVVKINQHKRCP DYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLLKL RRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAENK VDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEV NLSELHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGN QEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKHELEMSKESEHDSDESSDD DSDSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIF QRKVKVIVMLTELKHGDQEICAQYWGEGKQTYGDIEVDLKDT DKSSTYTLRVFELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKE LISMIQVVKQKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQTGIFC ALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYD VIASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCVNPL GAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
1103	CD45RO человека	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTDAYLNASETT TLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFT AKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPD KTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQ NITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTN ASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCY IKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRN GSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRN GPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKA YFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYK IYDLHKKRSCNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYK RKIADEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQNKNRYVDILP YDYNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDET

		VDDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGNRNKCAEYWPSMEEGT RAFGDVVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFT SWPDHGVPEDPHLLLKLRRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRT GTYIGIDAMLEGLEAENKVDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQY ILIHQALVEYNQFGETEVNLSELHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEA EFQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKH ELEMSKESEHDSDESSDDDSDSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMI AAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKVIVMLTELKHGDQEICAQY WGEGKQTYGDIEVDLKDTDKSSTYTLRVFELRHSKRKDSRTVY QYQYTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQKNSSEGNKHHK STPLLIHCRDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRK ARPGMVSTFEQYQFLYDVIASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFD NEVDKVKQDANCVNPLGAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGTEGPEH SVNGPASPALNQGS
1104	CD45RAB C Peзуca	MTMCLWLKLLAFVFAFLDTEVFVTGQGSTLSPTGRRTTKMPSV PLSSDPLPTHTTAFSPASISERENDFSETTPSLSSDNTSTHVSPDSL DNASAFNTTGVSSALTPHLPTHADSQTPSTGTDTQTPSGSAANT TLSPTPRSNDISDVPGERSTASTFPTDPISPLATTLIPARNSSAALP ARTSNTTITANTSVSYLNASETTTPSPSGSTVISTPTIATTTSKPTC AEKYATIPVDYLYNNKTKLFTAKLNVNENVECTNNNHTHNICT NNEVLNLPECKEMNVFVSHNSCTDRHKELKLDVPPEVEKFQLD DCTPDVEANTTICLKWKIIETFACDKSKITYRFQCGNKTYNKEG IYLENLEPEYEYKCDSEILYNNHKYINITKLIKTDFGIPGQPQNV VCRHEDAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYVSKTAKKCLSLDKHL TTYHLQNLKPYTNYSLSLHAYIIAKVQRNGTAATCNFTTESAPP SQVQNMIVSTSDNSMRVKCEGPRDVNGPTGLYHLEVEAGNTL VRNLSQSKCDFSVNNLQYSTYYNLKAYYHNGKYSGEPVILRES TSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQQ ELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIADEGRLFLAEFQSIP RVFSKFPIKEARKPFNQNKNRYVDILPYDYNRVELSEINGDAGS NYINASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDETVDDFWRMIWEQKATVI VMVTRCEEGNRNKCAEYWPSMEEGTRAFGDVVVKINQHKRCP DYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLLKL RRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAENK VDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEV

		NLSELHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGN QEENKNKNRNSNVIPYDYNRVPLKHELEMSKESDHDSDESSDD DSDSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIF QRKVKVIVMLTELKHGDQEICAQYWGEGKQTYGDIEVDMKDT NKSSTYTLRVFELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKE LVSLIQVLKEKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQTGIFC ALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDI IASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCVNPLG ATEKLPEAKEQATGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
1105	CD45RABC яванского макака	MTMCLWLKLLAFVFAFLDTEVFVTGQGSTLSPTGRRTTKMPSV PLSSDPLPTHTTAFSPASISERENDFSETTPSLSSDNTSTQVSPDSL DNASAFNTTGVSSALTPHLPTHADSQTPSTGTDTQTPSGSAANT TLSPTPRSNDISDVPGERSTASTFPTDPISPLATTLIPARNSSAALP ARTSNTTITANTSVSYLNASETTTPSPSGSTVISTPTIATTTSKPTC AEKYATIPVDYLYNNKTKLFTAKLNVNENVECTNNNHTHNICT NNEVLNLPECKEMNVFVSHNSCTDRHKELKLDVPPEVEKFQLD DCTPDVEANTTICLKWKIIETFACDKSKITYRFQCGNKTYNKEG IYLENLEPEYEYKCDSEILYNNHKYINITKLIKTDFGIPGQPQNV VCRHEDAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYVNKPAKKCLILDKHL TTYHLQNLKPYTNYSLSLHAYIIAKVQRNGTAATCNFTTESAPP SQVQNMIVSTSDNSMHVKCEVPRDVNGPTGLYHLEVEAGNTL VRNLSQSKCDFSVNNLQYSTYYNLKAYYHNGKYSGEPVILRES TSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQQ ELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIADEGRLFLAEFQSIP RVFSKFPIKEARKPFNQNKNRYVDILPYDYNRVELSEINGDAGS NYINASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDETVDDFWRMIWEQKATVI VMVTRCEEGNRNKCAEYWPSMEEGTRAFGDIVVKINQHKRCP DYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLLKL RRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAENK VDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEV NLSELHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGN QEENKNKNRNSNVIPYDYNRVPLKHELEMSKESDHDSDESSDD DSDSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIF QRKVKVIVMLTELKHGDQEICAQYWGEGKQTYGDIEVDMKDT NKSSTYTLRVFELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKE

		LVSLIQVLKEKLPQKNFSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQTGIFC ALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDI IASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCVNPLG ATEKLPEAKEQATGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
1106	CD45RABC ECD человека	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASTFERENDFSE TTTSLSPDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTGVSSVQTPHLPTHADS QTPSAGTDTQTFSGSAANAKLNPTPGSNAISDVPGERSTASTFPT DPVSPLTTTLSLAHHSSAALPARTSNTTITANTSDAYLNASETTT LSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTA KLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDK TLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQN ITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNA SKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYI KETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRN GSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRN GPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKA YFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSK
1107	CD45RO ECD человека	QSPTPSPTDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKY ANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLT ECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKAD TTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEH EYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQG VITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPY TKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVS MTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKN CDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSK
1108	CD45RA ECD человека	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASTFERENDFSE TTTSLSPDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTDAYLNASETTTLSPSGS AVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVN ENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDV PPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQ CGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTD FGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKD CLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMC HFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERY

		HLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGD YPGEPFILHHSTSYNSK
1109	CD45RB человека	QSPTPSPTGVSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQTFSGSAANAK LNPTPGSNAISDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCD EKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVH NLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVE KADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKLENL EPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAA HQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNL KPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNM TVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNES HKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNS K
1110	CD45RAB ECD человека	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASTFERENDFSE TTTSLSPDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTGVSSVQTPHLPTHADS QTPSAGTDTQTFSGSAANAKLNPTPGSNAISDAYLNASETTTLS PSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKL NVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTL ILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNIT YRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASK IIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKE TEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGS AAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGP HERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYF HNGDYPGEPFILHHSTSYNSK
1111	CD45RAC ECD человека	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASTFERENDFSE TTTSLSPDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTDVPGERSTASTFPTDPV SPLTTTLSLAHHSSAALPARTSNTTITANTSDAYLNASETTTLSP SGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLN VNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLIL DVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYR FQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIK TDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETE KDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAA MCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHE

		RYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHN GDYPGEPFILHHSTSYNSK
1112	CD45RBC ECD человека	QSPTPSPTGVSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQTFSGSAANAK LNPTPGSNAISDVPGERSTASTFPTDPVSPLTTTLSLAHHSSAALP ARTSNTTITANTSDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPT CDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNE VHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQ VEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKLE NLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSE AAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDL QNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVW NMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRN ESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSY NSK
1113	CD26 человека	MKTPWKVLLGLLGAAALVTIITVPVVLLNKGTDDATADSRKTY TLTDYLKNTYRLKLYSLRWISDHEYLYKQENNILVFNAEYGNS SVFLENSTFDEFGHSINDYSISPDGQFILLEYNYVKQWRHSYTAS YDIYDLNKRQLITEERIPNNTQWVTWSPVGHKLAYVWNNDIYV KIEPNLPSYRITWTGKEDIIYNGITDWVYEEEVFSAYSALWWSP NGTFLAYAQFNDTEVPLIEYSFYSDESLQYPKTVRVPYPKAGAV NPTVKFFVVNTDSLSSVTNATSIQITAPASMLIGDHYLCDVTWA TQERISLQWLRRIQNYSVMDICDYDESSGRWNCLVARQHIEMS TTGWVGRFRPSEPHFTLDGNSFYKIISNEEGYRHICYFQIDKKDC TFITKGTWEVIGIEALTSDYLYYISNEYKGMPGGRNLYKIQLSD YTKVTCLSCELNPERCQYYSVSFSKEAKYYQLRCSGPGLPLYTL HSSVNDKGLRVLEDNSALDKMLQNVQMPSKKLDFIILNETKFW YQMILPPHFDKSKKYPLLLDVYAGPCSQKADTVFRLNWATYL ASTENIIVASFDGRGSGYQGDKIMHAINRRLGTFEVEDQIEAAR QFSKMGFVDNKRIAIWGWSYGGYVTSMVLGSGSGVFKCGIAV APVSRWEYYDSVYTERYMGLPTPEDNLDHYRNSTVMSRAENF KQVEYLLIHGTADDNVHFQQSAQISKALVDVGVDFQAMWYTD EDHGIASSTAHQHIYTHMSHFIKQCFSLP
1114	CD30 человека	MRVLLAALGLLFLGALRAFPQDRPFEDTCHGNPSHYYDKAVR RCCYRCPMGLFPTQQCPQRPTDCRKQCEPDYYLDEADRCTAC VTCSRDDLVEKTPCAWNSSRVCECRPGMFCSTSAVNSCARCFF

		HSVCPAGMIVKFPGTAQKNTVCEPASPGVSPACASPENCKEPSS GTIPQAKPTPVSPATSSASTMPVRGGTRLAQEAASKLTRAPDSP SSVGRPSSDPGLSPTQPCPEGSGDCRKQCEPDYYLDEAGRCTAC VSCSRDDLVEKTPCAWNSSRTCECRPGMICATSATNSCARCVP YPICAAETVTKPQDMAEKDTTFEAPPLGTQPDCNPTPENGEAPA STSPTQSLLVDSQASKTLPIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWV ILVLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLEL VDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAA YLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKAD TVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEP PLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK
1115	CD33 человека	MPLLLLLPLLWAGALAMDPNFWLQVQESVTVQEGLCVLVPCT FFHPIPYYDKNSPVHGYWFREGAIISRDSPVATNKLDQEVQEET QGRFRLLGDPSRNNCSLSIVDARRRDNGSYFFRMERGSTKYSY KSPQLSVHVTDLTHRPKILIPGTLEPGHSKNLTCSVSWACEQGT PPIFSWLSAAPTSLGPRTTHSSVLIITPRPQDHGTNLTCQVKFAG AGVTTERTIQLNVTYVPQNPTTGIFPGDGSGKQETRAGVVHGAI GGAGVTALLALCLCLIFFIVKTHRRKAARTAVGRNDTHPTTGS ASPKHQKKSKLHGPTETSSCSGAAPTVEMDEELHYASLNFHGM NPSKDTSTEYSEVRTQ
1116	CD38 человека	MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSILVLILVVVLAVVVP RWRQQWSGPGTTKRFPETVLARCVKYTEIHPEMRHVDCQSVW DAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCNKILLWSRIKD LAHQFTQVQRDMFTLEDTLLGYLADDLTWCGEFNTSKINYQSC PDWRKDCSNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKI FDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLEAWVIHGGREDSRDLCQDPT IKELESIISKRNIQFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI
1138	CS1 зрелый ECD	SGPVKELVGSVGGAVTFPLKSKVKQVDSIVWTFNTTPLVTIQPE GGTIIVTQNRNRERVDFPDGGYSLKLSKLKKNDSGIYYVGIYSS SLQQPSTQEYVLHVYEHLSKPKVTMGLQSNKNGTCVTNLTCC MEHGEEDVIYTWKALGQAANESHNGSILPISWRWGESDMTFIC VARNPVSRNFSSPILARKLCEGAADDPDSSM
1139	CS1	MAGSPTCLTLIYILWQLTGSAASGPVKELVGSVGGAVTFPLKSK VKQVDSIVWTFNTTPLVTIQPEGGTIIVTQNRNRERVDFPDGGY SLKLSKLKKNDSGIYYVGIYSSSLQQPSTQEYVLHVYEHLSKPK

		VTMGLQSNKNGTCVTNLTCCMEHGEEDVIYTWKALGQAANES HNGSILPISWRWGESDMTFICVARNPVSRNFSSPILARKLCEGA ADDPDSSMVLLCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLKRERQEEYIEEK KRVDICRETPNICPHSGENTEYDTIPHTNRTILKEDPANTVYSTV EIPKKMENPHSLLTMPDTPRLFAYENVI
42	HER2 зрелый ECD	TQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLELTY LPTNASLSFLQDIQEVQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLF EDNYALAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKG GVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSRACHPC SPMCKGSRCWGESSEDCQSLTRTVCAGGCARCKGPLPTDCCHE QCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTFES MPNPEGRYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPLHNQEVTA EDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVRAVTSANIQEFAGC KKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYIS AWPDSLPDLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRS LRELGSGLALIHHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRP EDECVGEGLACHQLCARGHCWGPGPTQCVNCSQFLRGQECVE ECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQCV ACAHYKDPPFCVARCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPI NCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPLT

ТАБЛИЦА: 5 типовых Адаптеров

SEQ ID NO:	**Дизайн адаптера**	**Последовательность адаптера**
1082	**CD123(cg06)-BCMS-HIS метка**	DEMGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLREI AAVIRSNLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGS GMLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCS SNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAGGGGS GGGGSGGGGSHHHHHHHHHH
1083	**не(α3D)-BCMA-HIS метка**	DEGGGGSMGSWAEFKQRLAAIKTRLQALG GSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EALRKEAAAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGS GGGGSGMLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPC QLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA

		GGGGSGGGGSGGGGSHHHHHHHHHH
1084	**HIS метка-CD123(cg06)-p26**	DEHHHHHHHHHHKLENLYFQGGGGGSMGS WDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEK EIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRS NLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSLEKCFQ TENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCG LFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSEL MAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRR PCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQA QGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAV IADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISK TRAALGV
1085	**HIS метка-BCMA(bc40)-p26**	DEHHHHHHHHHHKLENLYFQGGGGGSMGS WSEFWVRLGAIRERLDALGGSEAELAAFEK EIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAATIR RFLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSLEKCFQ TENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCG LFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSEL MAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRR PCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQA QGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAV IADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISK TRAALGV
1086	**HIS метка- не(α3D-Q19E)-p26**	DEHHHHHHHHHHKLENLYFQGGGGGSMGS WAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFEK EIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIR DELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSLEKCF QTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSC GLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSE LMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGA ADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANR RPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQ AQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEA

		VIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLIS KTRAALGV
1087	**CD123(cg06-210)-p26- CD123(cg06-210)-HIS метка**	DEGGGGSMGSWDEFGRRLYAIEWQLYALG GTEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLREIAAVIRENLQAYRHNGGGGSGGGGS GGGGSGLEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYI QESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLS EDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPG VGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFS DDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLV KQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQ EVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGG SGGGGSMGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGG TEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVE KLREIAAVIRENLQAYRHNGGGGSGGGGSG GGGSHHHHHHHHHH
1088	**BCMA(bc40)-p26- BCMA(bc40)-HIS метка**	DEGGGGSMGSWSEFWVRLGAIRERLDALG GSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLRYTAATIRRFLQAYRHNGGGGSGGGGS GGGGSGLEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYI QESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLS EDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPG VGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFS DDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLV KQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQ EVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGG SGGGGSMGSWSEFWVRLGAIRERLDALGGS EAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEK LRYTAATIRRFLQAYRHNGGGGSGGGGSGG GGSHHHHHHHHHH
1124	**BCMA(bc98)-p26 JPE-HIS метка**	DEGGGGSMGSWSEFWARLGAIRERLDALG GSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLRYMETKATIKRFLQAYRHNGGGGDGG

		GGSGGGGSGLEKCFQTENPLECQDKGEEEL QKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAF LVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATC CQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPV NPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPP AFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLIN LVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQ EQEVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGG GGSGGGGSHHHHHHHHHH
1125	**BCMA(bc98)-p26-HIS метка**	DEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRY METKATIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGG GGSGLEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQE SQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTK KAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSED KLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVG QCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDD KFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQ KPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEV CFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSG GGGSHHHHHHHHHH
1126	**BCMA(bc98)-p26 (Q26-V229)-HIS метка**	DEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRY METKATIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGG GGSGQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAF LVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATC CQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPV NPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPP AFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLIN LVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQ EQEVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGG GGSGGGGSHHHHHHHHHH
1127	**BCMA(bc98)-p26 (K23-V229)-HIS метка**	DEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRY METKATIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGG

		GGSGKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQ NAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATA ATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHE MTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDE TYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMK QEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEK CCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAALGVGG GGSGGGGSGGGGSHHHHHHHHHH
1128	**BCMA(bc98)-p26 (G17-V229)-HIS метка**	DEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRY METKATIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGG GGSGGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLG EYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRK MAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHL CIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSL VVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVAL QTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFS GLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAAL GVGGGGSGGGGSGGGGSHHHHHHHHHH
1129	**BCMA(bc98)-p26-BCMA(bc98)-HIS метка**	DEGGGGSMGSWSEFWARLGAIRERLDALG GSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLRYMETKATIKRFLQAYRHNGGGGDGG GGSGGGGSGLEKCFQTENPLECQDKGEEEL QKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAF LVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATC CQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPV NPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPP AFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLIN LVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQ EQEVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGG GGSGGGGSMGSWSEFWARLGAIRERLDALG GSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLRYMETKATIKRFLQAYRHNGGGGDGG GGSGGGGSHHHHHHHHHH
1130	**BCMA(bc98)-p26(Q26-V229;**	DEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAEL

	Q217P)-BCMA(bc98)-HIS метка	AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRY METKATIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGG GGSGQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAF LVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATC CQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPV NPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPP AFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLIN LVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQ EQEVCFAEEGPKLISKTRAALGVGGGGSGG GGSGGGGSMGSWSEFWARLGAIRERLDALG GSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLRYMETKATIKRFLQAYRHNGGGGSGGG GSGGGGSHHHHHHHHHH
1131	**BCMA(bc98)-p26(Q26-V229; Q217P)-HIS метка**	DEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRY METKATIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGG GGSGQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAF LVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATC CQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPV NPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPP AFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLIN LVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQ EQEVCFAEEGPKLISKTRAALGVGGGGSGG GGSGGGGSHHHHHHHHHH
1132	**BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)-BCMA(bc98)-HIS метка**	DEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRY METKATIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGG GGSGQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAF LVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATC CQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPV NPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPP AFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLIN LVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQ EQEVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGG GGSGGGGSMGSWSEFWARLGAIRERLDALG

		GSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLRYMETKATIKRFLQAYRHNGGGGSGGG GSGGGGSHHHHHHHHHH
1141	**Анти-CD45 scFv(VH-VL)-p26**	QVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFS RYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTINFT PSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDT ALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVTV SGGGGSGGGGSAGGGSDIVLTQSPASLAVSL GQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQQKPG QPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTL NIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGSGTKL EIKGGGGSGGGGSGGGGSGLEKCFQTENPLE CQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKL GEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITR KMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGH LCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSS LVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVA LQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFS GLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAAL GV
1142	**Анти-CD45 scFv(VH-VL)-p26**	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTS GYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGV PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQ HSRELPFTFGSGTKLEIKGGGGSGGGGSAGG GSQVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFD FSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTIN FTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSED TALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVT VSGGGGSGGGGSGGGGSGLEKCFQTENPLE CQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKL GEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITR KMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGH LCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSS LVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVA

		LQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFS GLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAAL GV
1143	**p26-Анти-CD45 scFv(VH-VL)**	LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQ LTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLA CGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCT SSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFH KDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQIT EEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEE GQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSG QVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFS RYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTINFT PSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDT ALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVTV SGGGGSGGGGSAGGGSDIVLTQSPASLAVSL GQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQQKPG QPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTL NIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGSGTKL EIK
1144	**p26-Анти-CD45 scFv(VH-VL)**	LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQ LTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLA CGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCT SSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFH KDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQIT EEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEE GQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSG DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTS GYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGV PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQ HSRELPFTFGSGTKLEIKGGGGSGGGGSAGG GSQVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFD FSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTIN FTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSED

		TALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVT VS
1145	**Анти-CD45 scFv(VH-VL)-p26-Анти-CD45 scFv(VH-VL)**	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTS GYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGV PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQ HSRELPFTFGSGTKLEIKGGGGSGGGGSAGG GSQVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFD FSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTIN FTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSED TALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVT VSGGGGSGGGGSGGGGSGLEKCFQTENPLE CQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKL GEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITR KMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGH LCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSS LVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVA LQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFS GLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAAL GVGGGGSGGGGSGGGGSGDIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQQ KPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTD FTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGSGT KLEIKGGGGSGGGGSAGGGSQVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQ APGKGLEWIGEINPTSSTINFTPSLKDKVFISR DNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARGNY YRYGDAMDYWGQGTSVTVS
1146	**Анти-CD45 scFv(VH-VL)-p26-Анти-CD45 scFv(VH-VL)**	QVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFS RYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTINFT PSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDT ALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVTV SGGGGSGGGGSAGGGSDIVLTQSPASLAVSL GQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQQKPG QPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTL NIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGSGTKL

		EIKGGGGSGGGGSGGGGSGLEKCFQTENPLE CQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKL GEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITR KMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGH LCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSS LVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVA LQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFS GLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAAL GVGGGGSGGGGSGGGGSGQVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQA PGKGLEWIGEINPTSSTINFTPSLKDKVFISRD NAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARGNYY RYGDAMDYWGQGTSVTVSGGGGSGGGGS AGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAS KSVSTSGYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASN LESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAAT YYCQHSRELPFTFGSGTKLEIK
1147	**Анти-CD45 scFv(VH-VL)-p26-Анти-CD45 scFv(VH-VL)**	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTS GYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGV PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQ HSRELPFTFGSGTKLEIKGGGGSGGGGSAGG GSQVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFD FSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTIN FTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSED TALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVT VSGGGGSGGGGSGGGGSGLEKCFQTENPLE CQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKL GEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITR KMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGH LCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSS LVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVA LQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFS GLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAAL GVGGGGSGGGGSGGGGSGQVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQA

		PGKGLEWIGEINPTSSTINFTPSLKDKVFISRD NAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARGNYY RYGDAMDYWGQGTSVTVSGGGGSGGGGS AGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAS KSVSTSGYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASN LESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAAT YYCQHSRELPFTFGSGTKLEIK
1148	**Анти-CD45 scFv(VH-VL)-p26-Анти-CD45 scFv(VH-VL)**	QVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFS RYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTINFT PSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDT ALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVTV SGGGGSGGGGSAGGGSDIVLTQSPASLAVSL GQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQQKPG QPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTL NIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGSGTKL EIKGGGGSGGGGSGGGGSGLEKCFQTENPLE CQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKL GEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITR KMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGH LCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSS LVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVA LQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFS GLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAAL GVGGGGSGGGGSGGGGSGDIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQQ KPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTD FTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGSGT KLEIKGGGGSGGGGSAGGGSQVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQ APGKGLEWIGEINPTSSTINFTPSLKDKVFISR DNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARGNY YRYGDAMDYWGQGTSVTVS
1150	α3D Q19E-p26-cc08.HIS **не(α3D Q19E)-p26-CS1(cc08)-HIS метка**	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSGLE

		KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSY ANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGM GSWVEFNERLHAIYLRLDALGGSEAELAAFE KEIAAFESELQAYKGKGNPEVETLRRHAAGI RWQLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHHH HHHHHHH
1151	α3D Q19E-p26-cc01.HIS **none(α3D Q19E)-p26-CS1(cc01)-HIS метка**	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSGLE KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSY ANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGM GSWVEFEARLSAIYERLEALGGSEAELAAFE KEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRRHAAGI RSNLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHHHH HHHHHH
1152	α3D Q19E-p26-cc02.HIS **не(α3D Q19E)-p26-CS1(cc02)-HIS метка**	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSGLE KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSY ANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD

		LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGM GSWVEFFVRLDAIWERLEALGGSEAELAAF EKEIAAFESELQAYKGKGNPEVETLRFHAAG IRQKLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHHH HHHHHHH
1153	α3D Q19E-p26-cc09.HIS **не(α3D Q19E)-p26-CS1(cc09)-HIS метка**	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSGLE KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSY ANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGM GSWNEFKLELAFIKDWLEALGGSEAELANF EEAIAEFEAGLQGYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHH HHHHHHHH
1154	α3D Q19E-p26-cc10.HIS **не(α3D Q19E)-p26-CS1(cc10)-HIS метка**	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSGLE KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSY ANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGM GSWMEFEARLEAIWDRLEALGGSEAELAAF EKEIAAFESELQAYKGKGNPEVESLRFHAAG

		IRQHLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHHH HHHHHHH
1155	α3D Q19E-p26-cc12.HIS **не(α3D Q19E)-p26-CS1(cc12)-HIS метка**	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSGLE KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSY ANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGM GSWHHFKMHLAGIKLQLEALGGSEAELAEF EEWIADFEGALQDYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHH HHHHHHHH
1156	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.α3D(Q19E).HIS **не(α3D Q19E)-p26-не(α3D Q19E)-HIS метка**	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSGLE KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSY ANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGM GSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFE KEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHHHH HHHHHH
1157	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb03.HIS **не(α3D Q19E)-p26-**	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSGLE

	HER2(eb03)-HIS метка	KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSY ANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGM GSWAEFRWRLHAIWLQLGALGGSEAELAAF EKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAA QIKYILQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHHH HHHHHHH
1158	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb04.HIS **не(α3D Q19E)-p26-HER2(eb04)-HIS метка**	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSGLE KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSY ANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGM GSWKTFKIELAGIKLELEALGGSEAELAGFE NAIAQFESSLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHHHH HHHHHH
1159	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb05.HIS **не(α3D Q19E)-p26-HER2(eb05)-HIS метка**	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSGLE KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSY ANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD

		LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGM GSWHEFLRRLLAIEMRLYALGGSEAELAAFE KEIAAFESELQAYKGKGNPEVEHLRVRAASI RQMLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHHH HHHHHHH
1160	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb06.HIS **не(α3D Q19E)-p26-HER2(eb06)-HIS метка**	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSGLE KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSY ANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGM GSWWEFRVRLEAIDYRLKALGGSEAELAAF EKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEYLRMKAA TIRAILQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHHH HHHHHHH
1161	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS **не(α3D Q19E)-p26-HER2(eb08)-HIS метка**	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSGLE KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSY ANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGM GSWYEFRWRLHAIWLRLGALGGSEAELAAF EKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAA

		QIRYILQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHHH HHHHHHH
1162	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb09.HIS **не(α3D Q19E)-p26-HER2(eb09)-HIS метка**	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSGLE KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSY ANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGM GSWWEFNIRLHAIDYRLKALGGSEAELAAF EKEIAAFESELQAYKGKGNPEVELLREKAAQ IRAQLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHHH HHHHHHH
1163	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb10.HIS **не(α3D Q19E)-p26-HER2(eb10)-HIS метка**	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAA AIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSGLE KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSY ANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKD LCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGM GSWWEFNMRLSAIKYRLYALGGSEAELAAF EKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEILRRLAADI RERLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHHHH HHHHHH

ТАБЛИЦА: 6 типовых последовательностей ADBD CAR

SEQ ID	**Дизайн CAR**	**Последовательность CAR**

NO:		
1089	CTsp-Flag-GSлинкер-α3D(Q19E)-GSлинкер-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHNGQAGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
1090	CTsp-Flag-GSлинкер-cg06-GSлинкер-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHNGGGGSGGGGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
1091	CTsp-Flag-GSлинкер-bc40-GSлинкер-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGSWSEFWVRLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAATIRRFLQAYRHNGGGGSGGGGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
1092	CTsp-Flag-GSлинкер-af03-GSлинкер-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQAYRHNGGGGSGGGGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASMGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHNQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP

		FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
1093	CTsp-Flag- GSлинкер-af05- GSлинкер- CD8H-TM- 41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSM GSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESE LQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQAYRHNGGGGSG GGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
1133	CTsp-Flag- GSлинкер-af59- GSлинкер- CD8H-TM- 41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSM GSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESE LQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIREWLQAYRHNGGGGSG GGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
1134	CTsp-Flag- GSлинкер-af83- GSлинкер- CD8H-TM- 41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSM GSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESE LQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIREWLQAYRHNGGGGSG GGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
1135	CTsp-Flag- GSлинкер-af99- GSлинкер- CD8H-TM-	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSM GSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESE LQAYKGKGNPEVESLREHAAAIREWLQAYRHNGGGGSG GGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH

	41BB-CD3ζ	TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
1136	CTsp-Flag-GSлинкер-af101-GSлинкер-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSM GSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESE LQAYKGKGNPEVESLREHAAAIREWLQAYRHNGGGGSG GGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

Пример 2. домен D CAR Т-клеток убивает опухолевые клетки, экспрессирующие мишень домена D

[00600] Цитолитическую активность Т-клеток, экспрессирующих ADBD CAR, оценивают на панели опухолей с использованием соотношения эффекторных клеток к клеткам-мишеням в диапазоне от 1:4 до 1:64. Цитолитическую активность CD123-связывающего CAR (cg06, SEQ ID NO: 1090)); BCMA-связывающего CAR (bc40, SEQ ID NO: 1091), сравнивают с CAR без известной специфичности к мишени (α3D-Q19E, SEQ ID NO: 1089).

[00601] 10000 Т-клеток, экспрессирующих указанные CAR, инкубируют с увеличивающимся количеством $CD123^+/BCMA^-$ опухолевой мишени (MOLM13) (**ФИГ. 1A)**; $CD123^-/BCMA^+$ опухолевой мишени (H929) (**ФИГ. 1B)**; $CD123^-$ опухолевой мишени (RAJI) (**ФИГ. 1C)**; или $CD123^+/BCMA^-$ опухолевой мишени (MOLM13) (**ФИГ. 1D)**. Через 16 часов клетки промывают и оценивают активность люциферазы.

Пример 3. Связывание Адаптера ассоциируется со специфичностью связывания Адаптера и CAR.

[00602] Репортерные клетки Jurkat NFAT-люциферазы трансдуцируют CAR отрицательного контроля (α3D-Q19E, SEQ ID NO: 1089), p26-связывающим CAR (af03, SEQ ID NO: 1092) или BCMA-связывающим CAR (bc40, SEQ ID №: 1091). На **ФИГ. 2A,** клетки Jurkat, трансдуцированные CAR, инкубируют с 0,5 мкг Адаптерного белка (SEQ ID NO: 1082-1085) при 4°C в течение 20 минут, промывают и затем окрашивают анти-HIS PE (клон J095G46, 4°C в течение 20 минут). Также оценивают экспрессию CAR на основе окрашивания FLAG (клон L5) по сравнению с имитацией трансдуцированных клеток Jurkat. (**ФИГ. 2B)**.

Пример 4. Связывание Адаптера с совпадающей специфичностью

CAR:Адаптер и мишень:Адаптер приводит к лизису клеток-мишеней.

[00603] 40000 клеток $CD123^{+}BCMA^{-}$MOLM13-GFP/люцифераза инкубируют с различными Адаптерами (SEQ ID NO: 1082-1084) в присутствии или в отсутствие 20000 Т-клеток (соотношение E:T 1:2, донор D14-053017, день 7), трансдуцированных BCMA-связывающим CAR (bc40, SEQ ID NO: 1091) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывают и оценивают активность люциферазы. Долю лизиса оценивают на основе лунок MOLM13-GFP/люциферазы, культивированных в отсутствие Т-клеток или Адаптерного белка (*см.* **ФИГ. 3А)**. Контроль CD123-специфическими CAR Т-клетками (cg06, SEQ ID NO: 1090), культивированными в том же соотношении, используют в качестве положительного контроля для лизиса.

[00604] На **ФИГ. 3В,** 40000 клеток $CD123^{+}BCMA^{-}$MOLM13-GFP/люцифераза инкубируют с Адаптером (cg06-p26, SEQ ID NO: 1084) в присутствии или в отсутствие 20000 Т-клеток (соотношение E:T 1:2, донор D16-061317, день 7), трансдуцированных p26-связывающими CAR (Af03, SEQ ID NO: 1092) или Af05, SEQ ID NO: 1093) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывают и оценивают активность люциферазы. Долю лизиса оценивают на основе лунок MOLM13-GFP/люциферазы, культивированных в отсутствие Т-клеток или Адаптерного белка. Контроль CD123-связывающими CAR Т-клетками (cg06, SEQ ID NO: 1090), культивированными в том же соотношении, используют в качестве положительного контроля для лизиса.

[00605] На **ФИГ. 3С,** 40000 клеток $BCMA^{+}$NCI H929-GFP/люцифераза инкубируют с Адаптером (bc40-p26, SEQ ID NO: 1085) в присутствии или в отсутствие 10000 Т-клеток (соотношение E:T 1:4, донор D15-062017, день 8), ложно трансдуцированных или трансдуцированных p26-связывающими CAR (Af03, SEQ ID NO: 1092 или Af05, SEQ ID NO: 1093) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывают и оценивают активность люциферазы. Долю лизиса оценивают на основе лунок NCI-H929-GFP/люциферазы, культивированных в отсутствие Т-клеток или Адаптерного белка.

Пример 5. Связывание Адаптера с совпадением специфичности CAR:Адаптер и мишень:Адаптер управляет продуцированием цитокинов CAR Т-клетками.

[00606] Донорские Т-клетки D14-053017, трансдуцированные BCMA-связывающим CAR (bc40, SEQ ID NO: 1091), культивируют в течение ночи с различными Адаптерами (cg06-BCMA, SEQ ID NO: 1082; α3D-BCMA, SEQ ID NO: 1083; или cg06-p26, SEQ ID NO: 1084) в присутствии или отсутствии клеток $CD123^{+}BCMA^{-}$MOLM13 (25000 Т-клеток и клеток-мишеней). Культивированные супернатанты собирают и оценивают продуцирование IL-2 (**ФИГ. 4А)** и IFN-γ (**ФИГ. 4В)**. На **ФИГ. 4С** и **4D,** донорские Т-клетки D15-062017, трансдуцированные p26-связывающими CAR (Af03, SEQ ID NO: 1092 или Af05, SEQ ID NO: 1093), культивируют в течение ночи с CD123-связывающим Адаптером (cg06p26, SEQ ID NO: 1084), Адаптером в присутствии или отсутствие клеток $CD123^{+}BCMA^{-}$MOLM13 (25000 Т-клеток и клеток-мишеней). Культивированные супернатанты собирают и оценивают продуцирование IL-2 (**ФИГ. 4С)** и IFN-γ (**ФИГ. 4D)**.

Пример 6. CAR Т-клетки пролиферируют после воздействия Адаптера,

который связан CAR и связан с опухолью, экспрессирующей AD, распознаваемую Адаптером.

[00607] На **ФИГ. 5,** донорские клетки D16-062717, трансдуцированные AFP-связывающим CAR (Af03, SEQ ID NO: 1092), метят CFSE (10 минут при 0,5 мкМ), затем культивируют (25000) в присутствии CD123-связывающего Адаптера (cg06-p26, SEQ ID NO: 1084) или BCMA-связывающего Адаптера (bc40-p26, SEQ ID NO: 1085) в присутствии или в отсутствие обработанных митомицином-С клеток $CD123^{-}BCMA^{+}$NCI-H929 (25000) в течение 72 часов. Через 72 часа клетки окрашивают на CD3, затем анализируют абсолютное количество $CD3^{+}$ клеток с помощью проточной цитометрии.

Пример 7. Связывание Адаптера с совпадением специфичности передачи сигналов CAR:Адаптер и мишень:Адаптер CAR Т-клетками.

[00608] 50000 репортерных клеток, предварительно трансдуцированных BCMA-связывающим CAR (bc40, SEQ ID NO: 1091), культивируют в течение 5 часов в присутствии различных Адаптеров (cg06-BCMA, SEQ ID NO: 1082; α3D-BCMA, SEQ ID NO: 1083; или cg06-p26, SEQ ID NO: 1084) в присутствии или в отсутствие 50000 клеток $CD123^{+}BCMA^{-}$MOLM14, затем оценивают активность люциферазы (**ФИГ. 6А)**.

[00609] 50000 репортерных клеток, предварительно трансдуцированных p26-связывающим CAR (af03, SEQ ID NO: 1092), культивируют в течение 5 часов в присутствии Адаптеров (α3DQ19E-BCMA, SEQ ID: 1086; bc40-p26, SEQ ID NO: 1085) в присутствии или отсутствие 50000 клеток $BCMA^{+}$NCI-H929, затем оценивают активность люциферазы (**ФИГ. 6В)**.

[00610] **ФИГ. 6А** и **6В** показывают, что связывание Адаптера совпадающих CAR:Адаптер и мишень:Адаптер управляет передачей сигналов CAR-экспрессирующими репортерными клетками Jurkat NFAT-люцифераза.

Пример 8. Адаптеры, содержащие домен D или ScFv, управляют лизисом клеток-мишеней, опосредованным клеткой CAR:Адаптером

[00611] CD123-связывающий Адаптер с BCMA AD (SEQ ID NO: 1082) оценивают на его способность функционировать с контрольным CAR (α3DQ19E, SEQ ID NO: 1089), BCMA-связывающим CAR (bc40, SEQ ID NO: 1091)) или BCMA-специфическим scFv CAR (c11D5-3), полученным по WO 2010/104949 A2.

[00612] 40000 клеток $CD123^{+}BCMA^{-}$MOLM13-GFP/люцифераза инкубируют с Адаптером Cg06-BCMA (SEQ ID NO: 1082) в присутствии или в отсутствие 20000 Т-клеток (соотношение E:T 1:2, донор D14-062717, День 9), трансдуцированных контрольным CAR (SEQ ID NO: 1089), BCMA-связывающим CAR (SEQ ID NO: 1091) или BCMA-связывающим scFv CAR (c11D5-3) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывают и оценивают активность люциферазы. Долю лизиса оценивают на основе лунок MOLM13-GFP/люцифераза, культивированных в отсутствие Т-клеток или Адаптерного белка. Сплошные линии означают рассчитанные 3-параметрические нелинейные кривые, тогда как пунктирная линия для c11D5-3 представлена только в иллюстративных целях (**ФИГ. 7А**).

Клетки $CD123^+BCMA^-$MOLM13-GFP/люцифераза культивируют в том же эксперименте, что и на **ФИГ. 7А,** с трансдуцированными Т-клетками в отсутствие Адаптерного белка (**ФИГ. 7В).**

[00613] **ФИГ. 7А и 7В** показывают, что CD123-специфический Адаптер с антигенной детерминантой BCMA может функционировать либо с BCMA-специфическим доменом D CAR (bc40), либо с BCMA-специфическим scFv CAR (c11D5-3).

Пример 9. Использование нескольких Адаптеров, таргетирующих клетку CAR на несколько антигенных мишеней

[00614] 10^5 Jurkat NFAT-люцифераза, трансдуцированные p26-связывающим CAR (af03, SEQ ID NO: 1092), инкубируют в общей сложности с 0,5 мкг Адаптеров (SEQ ID NO: 1084, SEQ ID NO: 1085) при указанных соотношениях при 4°C в течение 20 минут, промывают и затем инкубируют с CD123-Fc и биотинилированным BCMA (0,5 мкг каждого/(4°C в течение 20 минут), промывают, затем определяют связывание с помощью Анти-Fc A488 и Стрептавидина-PE. На **ФИГ. 8А** представлен проточно-цитометрический анализ связывания CD123 и связывания BCMA с их соответствующими белками-мишенями, на **ФИГ. 8В** представлено сравнение данных проточной цитометрии по средней интенсивности флуоресценции (MFI) A488 MFI (связывание CD123, левая ось) и PE MFI (связывание BCMA, правая ось), представленных на **ФИГ.8А.**

[00615] **ФИГ. 8А и 8В** показывают, что AFP-специфичные CAR могут одновременно обладать способностью связывать CD123 и BCMA посредством инкубации с несколькими Адаптерными белками.

Пример 10. Использование Адаптеров с доменом двойного связывания для усиления передачи сигналов CAR

[00616] 50000 репортерных клеток, предварительно трансдуцированных p26-связывающим CAR (af03, SEQ ID NO: 1092), культивируют в течение 5 часов в присутствии CD123-связывающего Адаптера (cg06-p26, SEQ ID NO: 1084) или двухвалентного Адаптера (cg06-p26-cg06, SEQ ID NO: 1087) в присутствии 50000 клеток $CD123^+$ MOLM13 или CD123-дефицитных MOLM13, затем оценивают на активность люциферазы. CD123-дефицитные клетки создают с использованием технологии генной инженерии CRISPR/Cas9 (**ФИГ. 9А)**. 50000 репортерных клеток, предварительно трансдуцированных p26-связывающим CAR (af03, SEQ ID NO: 1092), культивируют в течение 5 часов в присутствии BCMA-связывающего Адаптера (bc40-p26, SEQ ID NO: 1085) или двухвалентного Адаптера ((bc40-p26-bc40, SEQ ID NO: 1088) в присутствии или в отсутствие 50000 клеток $BCMA^+$ U266, затем оценивают активность люциферазы (**ФИГ. 9В)**.

[00617] **ФИГ. 9А и 9В** показывают, что Адаптерные белки домена с двойным связыванием управляют усиленной передачей сигналов CAR-экспрессирующими клетками Jurkat по сравнению с Адаптерными белками домена с одинарным связыванием.

Пример 11. CAR Т-клетки с CD45-специфическим доменом D убивают клетки-мишени, экспрессирующие CD45

[00618] Т-клетки трансдуцируют CAR, содержащим CD45-специфичный домен D.

CD45-CAR Т-клетки, экспрессирующие CAR, включающие CD45-специфичный домен D человека, создают с использованием технологии генной инженерии CRISPR/Cas9. CD45-специфические гРНК и крРНК и Cas9 получают из коммерческих источников. Самолизирующую активность CD45-CAR Т-клеток оценивают с использованием анализов пролиферации, жизнеспособности и/или цитотоксичности клеток, например, окрашивания 7-AAD и анализа высвобождения хрома. Самолизинг CD45-CAR Т-клеток сравнивают с CD45+ контрольными CAR Т-клетками, экспрессирующими тот же CAR, содержащий CD45-специфичный домен D.

[00619] Цитолитическую активность CD45-Т-клеток, экспрессирующих CAR, содержащий CD45-специфичный домен D человека, оценивают на панели CD45+ клеток-мишеней с использованием соотношения эффекторных клеток к клеткам-мишеням в диапазоне от 1:4 до 1:64. Т-клетки CD45-CAR сравнивают с CAR без известной специфичности к мишени.

Пример 12. CD45-специфический Адаптер направляет лизис клеток-мишеней

[00620] Т-клетки CD45-CAR создают с использованием технологии генной инженерии CRISPR/Cas9. CD45-специфические гРНК и крРНК и Cas9 получают из коммерческих источников. Самолизирующую активность CD45-CAR Т-клеток оценивают с использованием анализов пролиферации, жизнеспособности и/или цитотоксичности клеток, например, окрашивания 7-AAD и анализа высвобождения хрома. Самолизирование CD45-CAR Т-клеток сравнивают с CD45+ контрольными CAR Т-клетками.

[00621] Цитолитическую активность CD45- Т-клеток, экспрессирующих CAR, содержащий CD45-специфичный домен D человека, оценивают на панели CD45+ клеток-мишеней с использованием соотношения эффекторных клеток к клеткам-мишеням в диапазоне от 1:4 до 1:64. CD45- CAR Т-клетки сравнивают с CAR без известной специфичности к мишени.

[00622] CD45+ клетки-мишени инкубируют с различными Адаптерами, содержащими CD45-специфичный домен D и p26, в присутствии или в отсутствие CD45-Т-клеток, трансдуцированных p26-связывающим CAR, в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывают и оценивают активность люциферазы. Долю лизиса оценивают на основе лунок клеток-мишеней, культивированных в отсутствие Т-клеток или Адаптерного белка. Контроль CD45-специфичных CAR Т-клеток, культивированных в том же соотношении, используют в качестве положительного контроля для лизиса.

Пример 13. Адаптер, содержащий усеченный p26, обладает улучшенной биологической активностью в анализе цитотоксичности

[00623] Анализ структуры p26 выявил N-концевой участок остатков, который, как прогнозируют, будет увеличивать потенциал агрегации и/или протеолиза. Эта N-концевая последовательность также содержит спрогнозированную пару дисульфидных связей, которая потенциально может дестабилизировать белок, если цистеины не спарены, или укрепить субоптимальную конформацию белка, если образуется дисульфидная связь. Чтобы устранить эти потенциальные нарушения развития, получают усеченные N-

концевые варианты p26. В p26(G17-V229) (SEQ ID NO: 1118) первые 16 остатков p26 удаляют для устранения дисульфидной пары цистеинов (C4-C13). В p26(K23-V229) (SEQ ID NO: 1120) первые 22 остатка p26 удаляют, чтобы дополнительно устранить начало спрогнозированного домена альбумина 3. В p26(Q26-V229) первые 25 остатков удаляют, чтобы устранить два гидрофобных остатка (YI) за пределами усечения K23 и, таким образом, привести N-конец на один уровень со спрогнозированной глобулярной областью p26. Связывание полноразмерного и усеченного p26 с FcRn оценивают с помощью ELISA. Адаптеры, содержащие полноразмерный p26 или усеченный вариант p26 (Q26-V229), связываются с FcRn pH-зависимым образом, где более высокая аффинность связывания наблюдается при pH 6,0, чем при pH 7,4.

[00624] Биологическую активность Адаптеров, содержащих полноразмерный p26 или усеченные варианты p26(G17-V229), p26(K23-V229) или p26(Q26-V229), тестируют в различных анализах цитотоксичности на основе люциферазы. Неожиданно, Адаптеры, содержащие усеченный p26, имеют более высокую биологическую активность, чем Адаптеры, содержащие полноразмерный p26.

[00625] 40000 клеток $BCMA^{+}$NALM6/люцифераза инкубируют с Адаптерами BCMA(bc98)-p26 JPE (SEQ ID NO: 1124), BCMA(bc98)-p26 (SEQ ID NO: 1125), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229) (SEQ ID NO: 1126), BCMA(bc98)-p26(K23-V229) (SEQ ID NO: 1127) или BCMA(bc98)-p26(G17-V229) (SEQ ID NO: 1128), в присутствии 10000 Т-клеток (соотношение E:T 1:4), трансдуцированных p26-связывающим CAR (Af59, SEQ ID NO: 1133) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывают и оценивают активность люциферазы. Долю лизиса оценивают на основе лунок с NALM6/люциферазой, культивированных в отсутствие Т-клеток или Адаптерного белка. Адаптеры, содержащие усеченные варианты p26, имеют более высокую биологическую активность, чем Адаптеры, содержащие полноразмерный p26. Значения EC50, измеренные для Адаптеров, являются следующими:

Адаптер	**EC50**
BCMA(bc98)-p26 JPE	1,135
BCMA(bc98)-p26	1,962
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)	0,1294
BCMA(bc98)-p26(K23-V229)	0,2232
BCMA(bc98)-p26(G17-V229)	0,367

[00626] 40000 клеток $BCMA^{+}$NCI H929/люцифераза инкубируют с Адаптерами BCMA(bc98)-p26 JPE (SEQ ID NO: 1124), BCMA(bc98)-p26 (SEQ ID NO: 1125), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229) (SEQ ID NO: 1126), BCMA(bc98)-p26(K23-V229) (SEQ ID NO: 1127) или BCMA(bc98)-p26(G17-V229) (SEQ ID NO: 1128) в присутствии 10000 Т-клеток (соотношение E:T 1:4), трансдуцированных p26-связывающим CAR (Af59, SEQ ID NO: 1133) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывают и оценивают активность люциферазы. Долю лизиса оценивают на основе лунок NCI-H929/люциферазы,

культивированных в отсутствие Т-клеток или Адаптерного белка. Адаптеры, содержащие усеченные варианты p26, имеют более высокую биологическую активность, чем Адаптеры, содержащие полноразмерный p26. Значения EC50, измеренные для Адаптеров, является следующими:

Адаптер	**EC50**
BCMA(bc98)-p26 JPE	0,367
BCMA(bc98)-p26	0,3869
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)	0,04357
BCMA(bc98)-p26(K23-V229)	0,06069
BCMA(bc98)-p26(G17-V229)	0,1318

[00627] Наличие замены Q127P в усеченном p26 не изменяет биологическую активность Адаптера. 40000 Клеток $BCMA^{+}$NCI H929/люцифераза инкубируют с Адаптерами BCMA(bc98)-p26 (SEQ ID NO: 1124), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229) (SEQ ID NO: 1126) или BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P (SEQ ID NO: 1131) в присутствии 10000 Т-клеток (соотношение E:T 1:4), трансдуцированных p26-связывающим CAR (Af59, SEQ ID NO: 1133), в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывают и оценивают активность люциферазы. Долю лизиса оценивают на основе лунок NCI-H929/люциферазы, культивированных в отсутствие Т-клеток или Адаптерного белка. Адаптеры, содержащие усеченные варианты p26, имеют более высокую биологическую активность, чем Адаптеры, содержащие полноразмерный p26. Адаптеры, содержащие усеченные варианты p26 с или без замены Q217P, обладают по существу одинаковой биологической активностью. Измеренные значения EC50 являются следующими:

Адаптер	**EC50**
BCMA(bc98)-p26	0,5243
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)	0,1142
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P	0,143

[00628] Двухвалентные Адаптеры, содержащие усеченный вариант p26, также демонстрируют лучшие результаты, чем соответствующий Адаптер, содержащий полноразмерный p26. 40000 клеток $BCMA^{+}$NCI H929/люцифераза инкубируют с Адаптерами BCMA(bc98)-p26-BCMA(bc98) (SEQ ID NO: 1129), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)-BCMA(bc98) (SEQ ID NO: 1132) или BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P-BCMA(bc98) (SEQ ID NO: 1130) в присутствии 10000 Т-клеток (соотношение E:T 1:4), трансдуцированных p26-связывающим CAR (Af59, SEQ ID NO: 1133) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывают и оценивают активность люциферазы. Долю лизиса оценивают на основе лунок NCI-H929/люциферазы, культивированных в отсутствие Т-клеток или Адаптерного белка. Адаптеры, содержащие усеченные варианты p26, имеют более высокую биологическую активность, чем Адаптеры, содержащие полноразмерный p26. Адаптеры, содержащие усеченные варианты p26 с или без замены Q217P, обладают по

существу одинаковой биологической активностью. Значения EC50, измеренные для Адаптеров, являются следующими:

Адаптер	**EC50**
BCMA(bc98)-p26-BCMA(bc98)	0,008227
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)-BCMA(bc98)	0,00256
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P-BCMA(bc98)	0,001812

Пример 14. Связывание усеченного и полноразмерного p26 с FcRn человека зависит от pH.

[00629] Связывание полноразмерного и усеченного p26 с FcRn оценивают с использованием формата ELISA, в котором лунки 96-луночного планшета покрыты Адаптером (bc40-p26 (SEQ ID NO:1085), bc98-p26(Q26-V229)-bc98 (SEQ ID NO:1132), HSA, bc40 (SEQ ID NO:197 с HIS-меткой) или не покрыты) в течение ночи при 4°C. Затем лунки блокируют PBS+1% рыбного желатина на 1 час при 22°C. Затем параллельные лунки промывают PBS+0,1% Tween при pH 6,0 или 7,4. Биотинилированный FcRn человека в PBS+1% рыбного желатина (pH 6,0 или 7,4) серийно разводят, добавляют в лунки и инкубируют в течение 1 часа при 22°C. После промывки PBS+0,1% Tween при pH 6,0 или 7,4 добавляют стрептавидин-HRP (в PBS+1% рыбного желатина при pH 6,0 или 7,4). После окончательной промывки, сигнал вырабатывают с использованием реагента TMB и количественно определяют путем прочтения абсорбции при A450. Как показано на фигуре 10, Адаптеры, содержащие полноразмерный p26 или усеченный вариант p26 (Q26-V229), связываются с FcRn в зависимости от pH, где более высокая аффинность связывания наблюдается при pH 6,0, чем при pH 7,4.

Пример 15. Адаптеры, содержащие CS1 (SLAMF7, CRACC, CD319) специфический ADBD, модулируют внутриклеточную передачу сигналов и уничтожение CS1-положительных опухолей

[00630] CS1-связывающие домены (ADBD) выделяют путем пэннинга фаговых библиотек ADBD на внеклеточном домене белка CS1 человека. Типовые CS1-связывающие ADBD сливают с p26 в биспецифическом формате с не связывающим α3DQ19E (SEQ ID NO: 1021) для создания Адаптерных белков для функционального тестирования в комбинации с клетками JNL10 (SEQ ID NO: 1133) экспрессирующими af59-CAR, или T-клетками человека, экспрессирующими af59-CAR.

Конструкции Адаптера CS1 (SLAMF7, CRACC, CD319)	**SEQ ID NO: Адаптер**	**SEQ ID NO: CS1 ADBD**	**ID клона ADBD CS1**
α3D Q19E-p26-cc08.HIS	1500	787	cc08
α3D Q19E-p26-cc01.HIS	1501	780	cc01
α3D Q19E-p26-cc02.HIS	1502	781	cc02
α3D Q19E-p26-cc09.HIS	1503	788	cc09
α3D Q19E-p26-cc10.HIS	1504	789	cc10

α3D Q19E-p26-cc12.HIS	1505	791	cc12

[00631] Среди протестированных Адаптеров, cc02 и cc08 ADBD демонстрируют наиболее мощную передачу сигналов NFAT при культивировании в присутствии клеток JNL10, экспрессирующих af59-CAR, и CS1-положительной линии опухолевых клеток MM.1S (Фигура 11A).

[00632] cc02 CS1 ADBD (SEQ ID NO: 781) сливают с p26 и либо с не связывающим α3DQ19E DD (SEQ ID NO: 1021), либо с BCMA-связывающим bc98 DD (SEQ ID NO: 201). Оценивают способность полученных Адаптеров индуцировать передачу сигналов в клетках JNL10, экспрессирующих af59-CAR, в присутствии BCMA-положительной и CS1-положительной клеточной линии MM.1S. Как показано на фигуре 11B, биспецифический Адаптер bc98-p26-cc02, способный связывать как CS1, так и BCMA, является более эффективным в своей способности передавать сигнал, чем моноспецифический BCMA-связывающий Адаптер bc98-p26-α3DQ19E и моноспецифический CS1-связывающий Адаптер α3DQ19E-p26-cc02.

[00633] af59-CAR (SEQ ID NO: 1133) трансдуцируют в нормальные Т-клетки человека и оценивают способность этих клеток убивать опухоли H929 (BCMA++, CS1+) и MM.1S (BCMA++, CS1++) с использованием указанных Адаптеров. Данные, показанные на фигурах 11C и D, показывают, что биспецифический bc98-p26-cc02 является эффективным Адаптером для уничтожения HT929 (высокая экспрессия как BCMA, так и CS1) и MM.1S (высокий уровень BCMA, низкий уровень CS1).

Пример 16. Адаптеры, содержащие HER2-связывающие ADBD, индуцируют передачу сигнала в клетки JNL10, экспрессирующие Af59-CAR, культивированные с HER2-положительными опухолевыми клетками SKBR3 α3D(Q19E)-p26-Eb(08), или Адаптеры на основе Аффитела/DARPin

[00634] HER2 (ERBB2, CD340)-связывающие домены (ADBD) выделяют путем пэннинга фаговых библиотек ADBD на внеклеточном домене белка HER2 человека. Типовые HER2-связывающие ADBD сливают с p26 в биспецифическом формате с не связывающим α3DQ19E (SEQ ID NO: 1021) для создания Адаптерных белков для функционального тестирования в комбинации с клетками JNL10, экспрессирующими af59-CAR (SEQ ID NO: 1133) или Т-клетками человека, экспрессирующими af59-CAR.

Конструкции Адаптера HER2 (erbB2)	**SEQ ID NO: конструкции Адаптера**	**SEQ ID NO: HER2 ADBD**	**ID клона ADBD**
α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS. □α3D(Q19E).HIS	**1506**	Н/Д	Н/Д
α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb03.HIS	**1507**	804	eb03
α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb04.HIS	**1508**	814	eb04
α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb05.HIS	**1509**	810	eb05
α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb06.HIS	**1510**	834	eb06

α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS	**1511**	809	eb08
α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb09.HIS	**1512**	833	eb09
α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb10.HIS	**1513**	839	eb10

[00635] Адаптеры демонстрируют ряд активностей в своей способности индуцировать передачу сигналов JNL10 NFAT при культивировании в присутствии клеток JNL10, экспрессирующих af59-CAR, и HER2-положительных опухолевых клеток SKBR3. Как показано на фигуре 12A, Адаптер, содержащий eb08, является наиболее мощным стимулятором в этом анализе.

[00636] Адаптер, содержащий eb08, затем сравнивают с другими Адаптерами, содержащими HER2-связывающие домены, полученные из аффител (zHER2(4) и zHER2(342)) или DARPин (9.29 и G3). Как показано на фигуре 12B, передача сигналов NFAT в клетках JNL10, опосредованная Адаптером, содержащим eb08, выше, чем передача сигналов, опосредованная Адаптером, содержащим zHER:4, сравнима с передачей сигналов, опосредованной Адаптером, содержащим 9,29, и меньше, чем у G3 и zHER2:342.

[00637] Способность Адаптеров, содержащих HER2-связывающий домен eb08 и eb04, индуцировать уничтожение опухоли (SKBR3), сравнивают с Адаптерами, содержащими другие HER2-связывающие домены, полученные из аффител (zHER2(4) и zHER2(342)) или DARPин (9.29 и G3). Каждый Адаптер инкубируют с нормальными Т-клетками человека, трансдуцированными af59-CAR, который связывает p26, обнаруженный в каждом Адаптере. Лизис SKBR3 количественно оценивают в 16-часовом анализе на основе люциферазы при соотношении эффектора к мишени 1:5. Результаты анализа, показанные на фигуре 12C, демонстрируют, что Адаптеры, содержащие eb08 или eb04, модулируют лизис опухоли дозозависимым образом.

Пример 17. Введение Т-клеток, трансдуцированных p26-связывающим CAR, в комбинации с BCMA-специфическим Адаптером, устраняет опухолевые клетки MM.1S in vivo

[00638] Мышам NSG (NOD-scid IL2Rg^{null}) прививают 2×10^6 клеток MM.1S, экспрессирующих GFP и люциферазу. Через 14 дней (день 0) мыши получают 5×10^6 Т-клеток, трансдуцированных CAR, содержащим BCMA-специфический домен D (bc98-CAR, SEQ ID NO: 1166) («ddBCMA-CAR») (группа 1) или 5×10^6 Т-клеток, трансдуцированных p26-связывающим CAR (Af101, SEQ ID NO: 1164) («ARC-T-клетки») (группы 2-5). Мышам, получающим клетки ARC-T, ежедневно вводят BCMA-специфический Адаптер (bc98-p26-bc98, SEQ ID NO: 1165) («sparX-BCMA») или контрольный Адаптер («SPRX-α3D») внутрибрюшинно в дозе 3 мг/кг, 1 мг/кг или 0,3 мг/кг в течение 21 дня. Впоследствии животных визуализируют с помощью IVIS для оценки опухолевой нагрузки. На фигуре 13 показан измеренный общий поток. Введение Т-клеток, трансдуцированных p26-связывающим CAR, в комбинации с BCMA-специфическим Адаптером, устраняет опухолевые клетки MM.1S in vivo по сравнению с элиминацией опухолевых клеток Т-клетками, трансдуцированными CAR, содержащим BCMA-специфический домен D. Дозы

Адаптера 0,3 мг/кг в день способны устранить измеримую опухолевую нагрузку уже через 7 дней после введения дозы, что продолжается на протяжении всего исследования.

[00639] SEQ ID NO: 1164:

MAFLWLLSCWALLGTTFGDEMGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEK EIAAFESELQAYKGKGNPEVESLREHAAAIREWLQAYRHNGGGGDGGGGSGTTTPAPR PPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (

[00640] SEQ ID NO: 1165:

MGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVE KLRYTAGTIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGGGGSGLEKCFQTENPLECQDKGEEELQK YIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATC CQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETY VPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEK CCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGSMGSWSEFWARLGAI RERLDALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAGTIKRFLQAYRHN

[00641] SEQ ID NO: 1166:

MAFLWLLSCWALLGTTFGDEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAELAAFEK EIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAGTIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

Пример 18. Т-клетки, трансдуцированные p26-связывающим CAR, демонстрируют сравнимую активность in vivo с периодическим дозированием BCMA-специфического Адаптера в диссеминированной модели BCMA+ B-клеточного лейкоза

[00642] Мышам NSG (NOD-scid IL2Rg^{null}) прививают 1×10^6 клеток NALM6-BCMA, экспрессирующих GFP и люциферазу. Через 10 дней (день 0) мышам прививают 5×10^6 Т-клеток, трансдуцированных p26-связывающим CAR (Af101, SEQ ID NO: 1164) («ARC-T-клетки»), и вводят дозу 3 мг/кг BCMA-специфического Адаптера (bc98-p26-bc98, SEQ ID NO: 1165) («SPRX-BCMA») ежедневно, через день, два раза в неделю или еженедельно в течение 21 дня. Контрольным мышам вводят 3 мг/кг Адаптера отрицательного контроля («SPRX-α3D») ежедневно в течение 21 дня. Затем животных визуализируют с помощью IVIS для оценки опухолевой нагрузки. На фигуре 14 показан измеренный общий поток. Дозы Адаптера 3 мг/кг два раза в неделю способны устранить измеримую опухолевую нагрузку уже через 7 дней после введения дозы, что продолжается на протяжении всего исследования.

[00643] Время пребывания in vivo BCMA-специфического Адаптера (bc98-p26-bc98,

SEQ ID NO: 1165) («SPRX-BCMA») на опухолевых клетках NALM6-BCMA оценивают на мышах после в/в введения Адаптера. Бедренные кости собирают в различные моменты времени после инъекции, промывают, образцы фиксируют и связывание Адаптера обнаруживают на опухолевых клетках с помощью антитела к метке. Связывание представлено в виде положительной доли на фигуре 15 слева. Также представлены типовые гистограммы для каждого момента времени (фигура 15, справа).

[00644] В настоящей заявке, различные публикации упоминаются по имени автора и дате, либо по номеру патента, либо по номеру публикации патента. Описание этих публикаций полностью включено посредством ссылки в настоящую заявку, чтобы более полно описать состояние уровня техники, известного специалистам в данной области техники на момент изобретения, описанного и заявленного в настоящем документе. Однако цитирование ссылки в настоящем документе не должно быть истолковано как признание того, что такая ссылка является известным уровнем техники для настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения лимфомы или лейкоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом

a. терапевтически эффективной дозы клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b. одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что лимфома или лейкоз содержат клетки, экспрессирующие BCMA.

3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что лимфома или лейкоз представляет собой B-клеточную лимфому или лейкоз.

4. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что лимфома или лейкоз представляет собой множественную миелому.

5. Способ доставки иммунного ответа в клетку множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом

a. терапевтически эффективной дозы клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b. одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA.

6. Способ уничтожения клетки множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом

a. терапевтически эффективной дозы клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b. одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA.

7. Способ истощения клетки множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом

a. терапевтически эффективной дозы клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b. одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что клетки представляют собой иммунные эффекторные клетки.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что клетки представляют собой T-клетки или NK-клетки.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что домен D, который

связывается с AFP p26, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1164.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что домен D, который связывается с BCMA, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что Адаптер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1165.

14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что Адаптер составлен для внутривенного введения.

15. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что Адаптер составлен для подкожного введения.

16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что клетки и Адаптер вводят одновременно.

17. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что клетки и Адаптер вводят последовательно.

18. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что клетки вводят перед Адаптером.

19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что клетки и Адаптер вводят в один и тот же день.

20. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что клетки и Адаптер вводят в разные дни.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что клетки и Адаптер вводят в течение последовательных дней.

22. Способ по п. 20, отличающийся тем, что клетки и Адаптер вводят с интервалом 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней.

23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что клетки и Адаптер вводят в разные дни.

24. Способ по любому из пп. 1-23, включающий введение от примерно 20×10^6 до примерно 500×10^6 или от примерно 50×10^6 до примерно 200×10^6 клеток, экспрессирующих CAR.

25. Способ по любому из пп. 1-23, включающий введение примерно 100×10^6 клеток, экспрессирующих CAR.

26. Способ по любому из пп. 1-24, включающий введение одной или нескольких доз от примерно 1 мкг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 5 мкг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 10 мкг/кг до примерно 2 мг/кг, от примерно 20 мкг/кг до примерно 1 мг/кг или от примерно 50 мкг/кг до примерно 0,5 мг/кг Адаптера.

27. Способ по любому из пп. 1-24, включающий введение одной или нескольких доз Адаптера от примерно 20 мкг/кг до примерно 1 мг/кг.

28. Способ по любому из пп. 1-24, включающий введение одной или нескольких доз примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,02 мг/кг, примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг,

примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг. мг/кг, примерно 0,3 мг/кг, примерно 0,4 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 0,6 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 1 мг/кг или примерно 2 мг/кг Адаптера.

29. Способ по любому из пп. 1-24, включающий введение одной или нескольких доз примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг или примерно 0,3 мг/кг Адаптера.

30. Способ по любому из пп. 1-24, включающий введение одной или нескольких доз примерно 0,4 мг, примерно 0,8 мг, примерно 1,6 мг, примерно 2,8 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 8 мг, примерно 12 мг, примерно 16 мг, примерно 20 мг, примерно 24 мг, примерно 28 мг, примерно 40 мг или примерно 80 мг Адаптера.

31. Способ по любому из пп. 1-24, включающий введение одной или нескольких доз примерно 1,6 мг, примерно 2,8 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 8 мг, примерно 12 мг, примерно 16 мг или примерно 20 мг Адаптера.

32. Способ по любому из пп. 1-31, включающий введение более одной дозы Адаптера, где более одной дозы вводят 3 раза в день, два раза в день, ежедневно, каждые два дня, два раза в неделю или еженедельно.

33. Способ по любому из пп. 1-31, включающий введение более одной дозы Адаптера, где более одной дозы вводят ежедневно.

34. Способ по любому из пп. 1-31, включающий введение более одной дозы Адаптера, где более одной дозы вводят каждые два дня.

35. Способ по любому из пп. 1-31, включающий введение более одной дозы Адаптера, где более одной дозы вводят ежедневно в течение от примерно 1 до примерно 4 недель с последующим введением через день, два раза в неделю, или еженедельно.

36. Способ по любому из пп. 1-31, включающий введение более одной дозы Адаптера, где более одной дозы вводят ежедневно в течение примерно 1 недели с последующим введением через день.

37. Способ по любому из пп. 1-31, включающий введение более одной дозы Адаптера, где более одной дозы вводят ежедневно в течение примерно 1 недели с последующим введением два раза в неделю.

38. Способ по любому из пп. 1-31, включающий введение более одной дозы Адаптера, где более одной дозы вводят ежедневно в течение примерно 1 недели с последующим введением еженедельно.

39. Способ по любому из пп. 1-38, включающий введение Адаптера в различных дозах.

40. Способ по любому из п. 36, включающий введение одной или нескольких ударных доз Адаптера от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг с последующим введением одной или нескольких поддерживающих доз от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг.

41. Способ по любому из п. 39, включающий введение одной или нескольких ударных доз Адаптера от примерно 4 мг до примерно 200 мг с последующим введением

одной или нескольких поддерживающих доз от примерно 0,4 мг до примерно 10 мг.

42. Способ по любому из пп. 40 или 41, отличающийся тем, что одну или несколько ударных доз вводят в течение периода от примерно 1 дня до примерно 3 недель.

43. Способ по любому из пп. 40 или 41, отличающийся тем, что одну или несколько ударных доз вводят в течение периода от примерно 1 дня до примерно 1 недели.

44. Способ по любому из пп. 40 или 41, отличающийся тем, что одну или несколько ударных доз вводят в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней или примерно 1 недели.

45. Способ лечения лимфомы или лейкоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом

a. терапевтически эффективной дозы клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b. одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что лимфома или лейкоз содержит клетки, экспрессирующие BCMA.

47. Способ по п. 45 или п. 46, отличающийся тем, что лимфома или лейкоз представляет собой B-клеточную лимфому или лейкоз.

48. Способ по п. 45 или п. 46, отличающийся тем, что лимфома или лейкоз представляют собой множественную миелому.

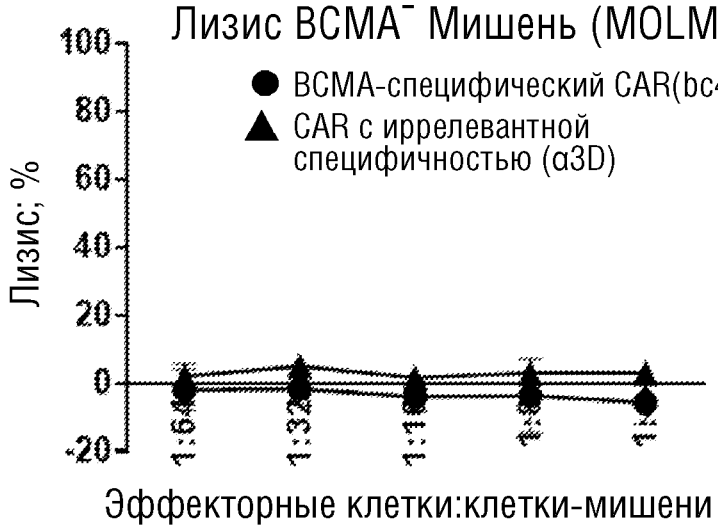
49. Способ доставки иммунного ответа в клетку множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA, где субъекту была введена терапевтически эффективная доза клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен, и (iii) внутриклеточный домен.

50. Способ уничтожения клетки множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA, где субъекту была введена терапевтически эффективная доза клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

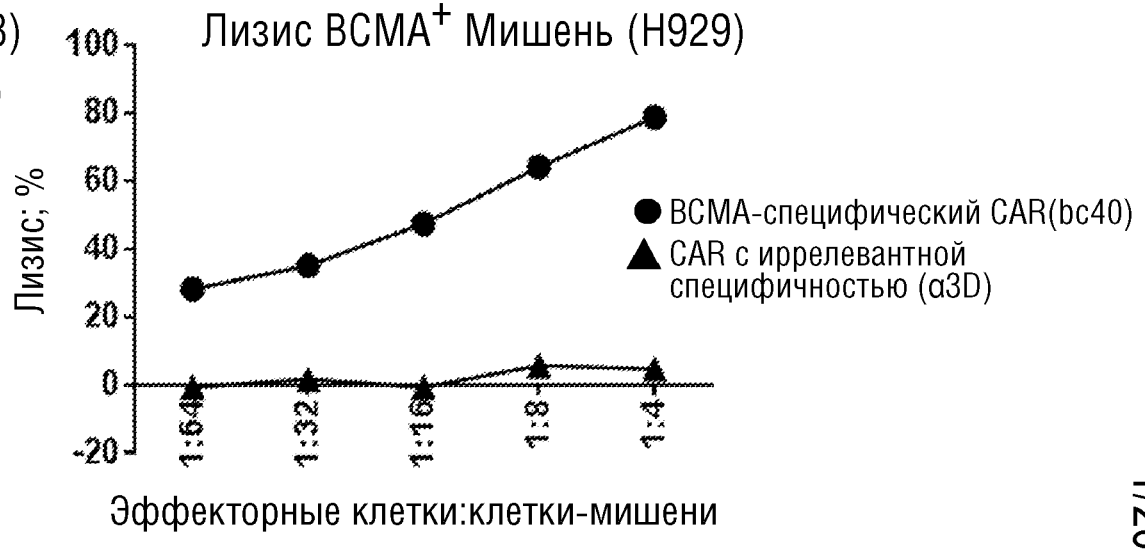
51. Способ истощения клеток множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной или нескольких терапевтически эффективных доз Адаптера, содержащего (i) AFP p26 или его вариант и (ii) домен D, который связывается с BCMA, где субъекту была введена терапевтически эффективная доза клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) домен D, который связывается с AFP p26 или его вариантом, (ii) трансмембранный домен и (iii)

внутриклеточный домен.

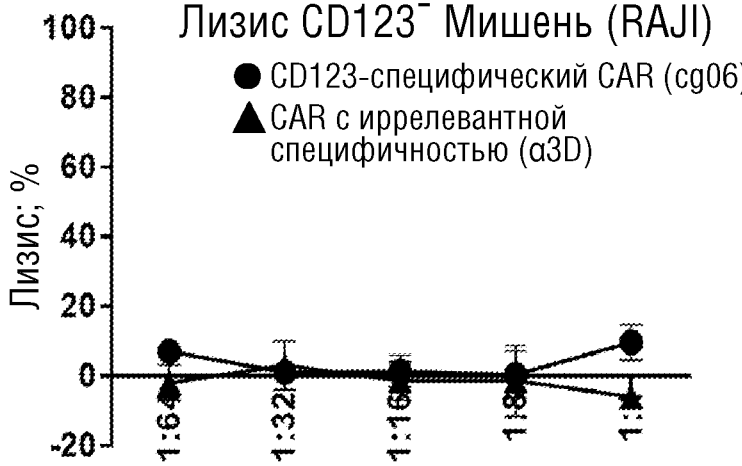
ФИГ.1А



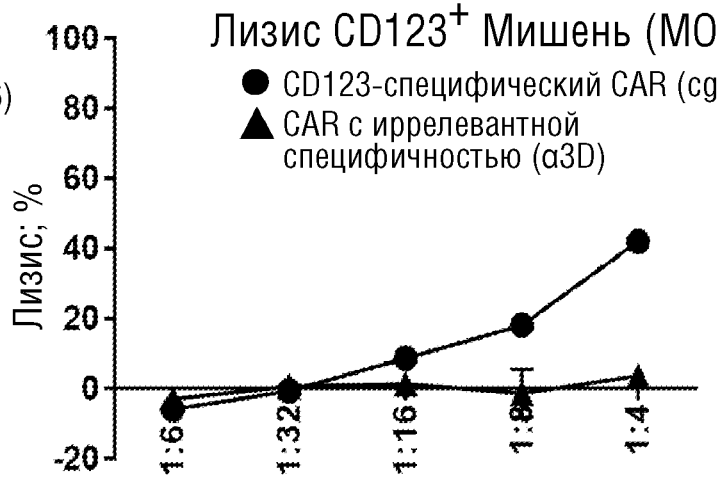
ФИГ.1В



ФИГ.1С

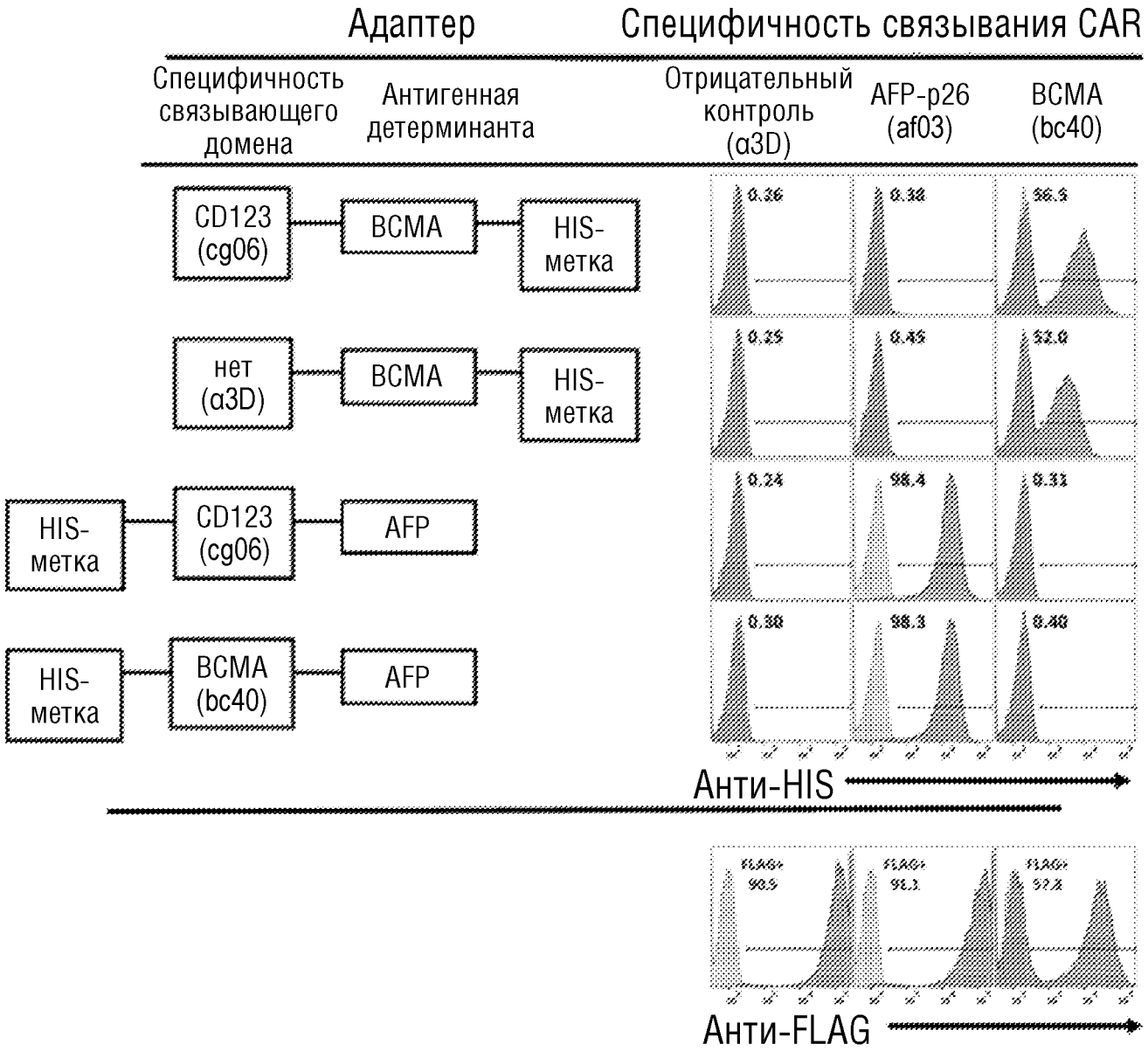


ФИГ.1D



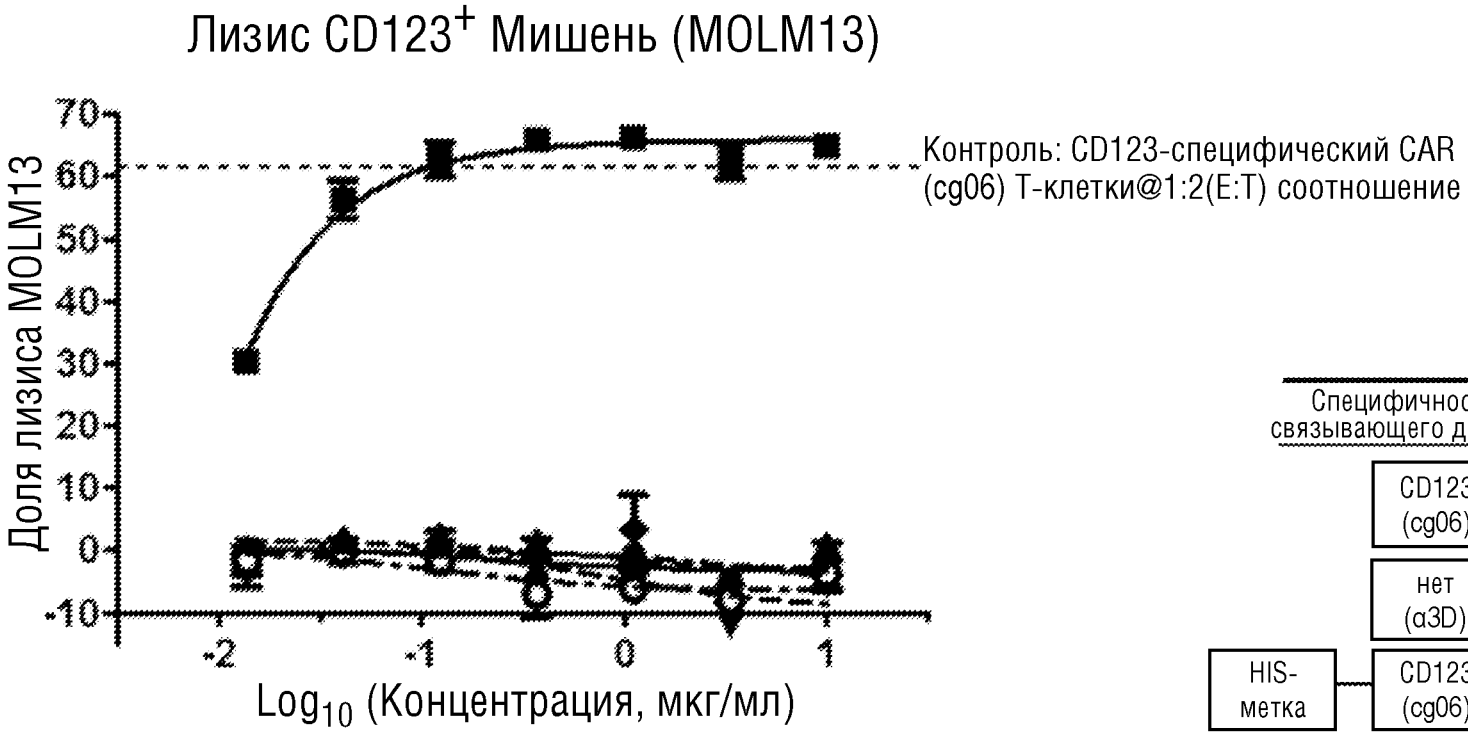
579381

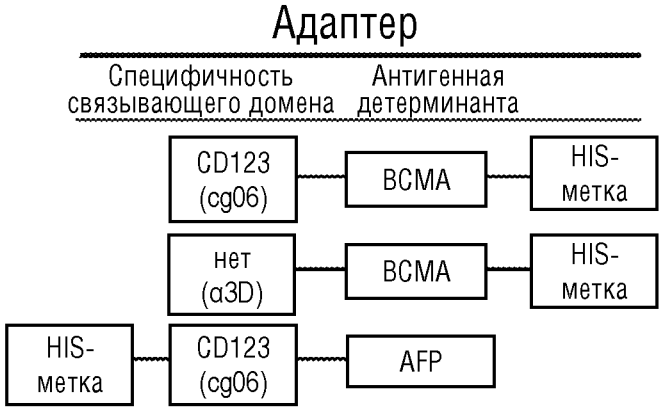
ФИГ.2А


Адаптер
Специфичность связывания CAR
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
Отрицательный контроль (α3D)
AFP-p26 (af03)
BCMA (bc40)
CD123 (cg06)
BCMA
HIS-метка
нет (α3D)
BCMA
HIS-метка
HIS-метка
CD123 (cg06)
AFP
HIS-метка
BCMA (bc40)
AFP
0.36
0.38
96.5
0.35
0.45
52.0
0.24
98.4
0.31
0.30
98.3
0.40
Анти-HIS
Анти-FLAG

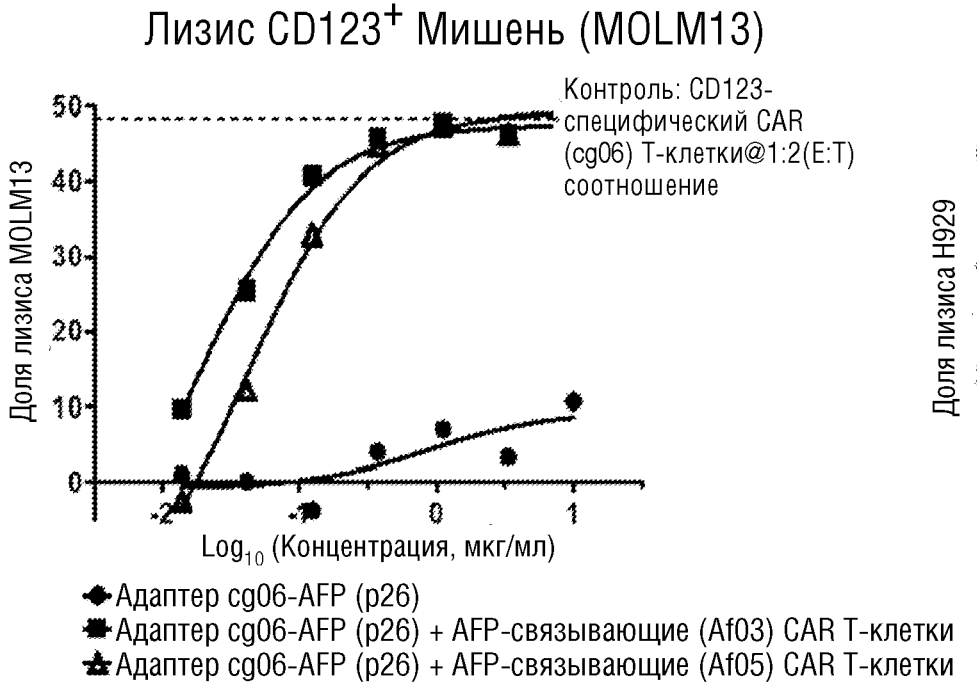
ФИГ.2В

ФИГ.3А

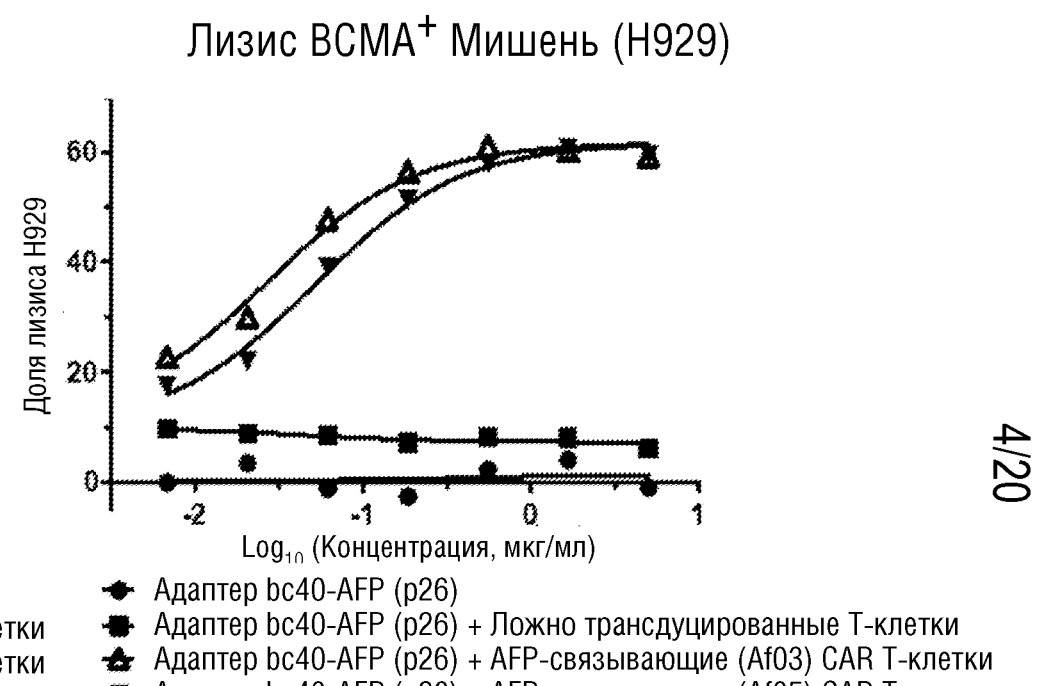

Лизис CD123+ Мишень (MOLM13)
Доля лизиса MOLM13
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-2
-1
0
1
Log10 (Концентрация, мкг/мл)
Контроль: CD123-специфический CAR (cg06) Т-клетки@1:2(E:T) соотношение
Адаптер cg06-BCMA
Адаптер cg06-BCMA + BCMA-связывающие (bc40) CAR Т-клетки
Адаптер α3D-BCMA
Адаптер α3D-BCMA + BCMA-связывающие (bc40) CAR Т-клетки
Адаптер cg06-AFP (p26)
Адаптер cg06-AFP (p26) + BCMA-связывающие (bc40) CAR Т-клетки

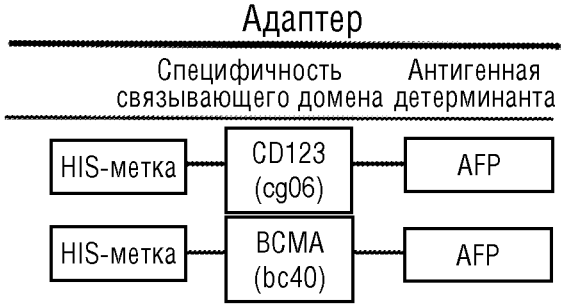

Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
CD123 (cg06)
BCMA
HIS-метка
нет (α3D)
BCMA
HIS-метка
HIS-метка
CD123 (cg06)
AFP

ФИГ.3В

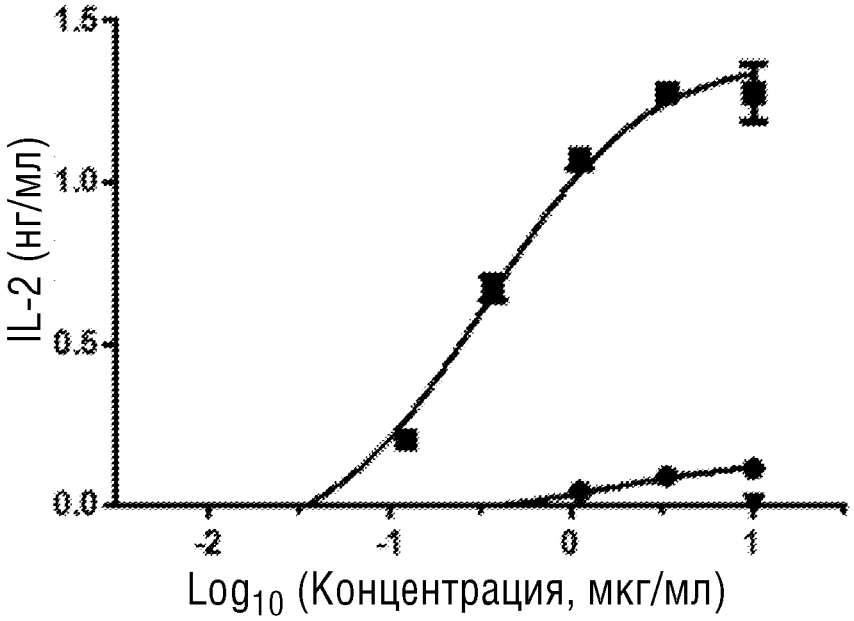

Лизис CD123+ Мишень (MOLM13)
Контроль: CD123-специфический CAR (cg06) Т-клетки@1:2(E:T) соотношение
Доля лизиса MOLM13
50
40
30
20
10
0
-2
-1
0
1
Log10 (Концентрация, мкг/мл)
Адаптер cg06-AFP (p26)
Адаптер cg06-AFP (p26) + AFP-связывающие (Af03) CAR Т-клетки
Адаптер cg06-AFP (p26) + AFP-связывающие (Af05) CAR Т-клетки

ФИГ.3С


Лизис BCMA+ Мишень (H929)
Доля лизиса H929
60
40
20
0
-2
-1
0
1
Log10 (Концентрация, мкг/мл)
Адаптер bc40-AFP (p26)
Адаптер bc40-AFP (p26) + Ложно трансдуцированные Т-клетки
Адаптер bc40-AFP (p26) + AFP-связывающие (Af03) CAR Т-клетки
Адаптер bc40-AFP (p26) + AFP-связывающие (Af05) CAR Т-клетки


Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
HIS-метка
CD123 (cg06)
AFP
HIS-метка
BCMA (bc40)
AFP

ФИГ.4А

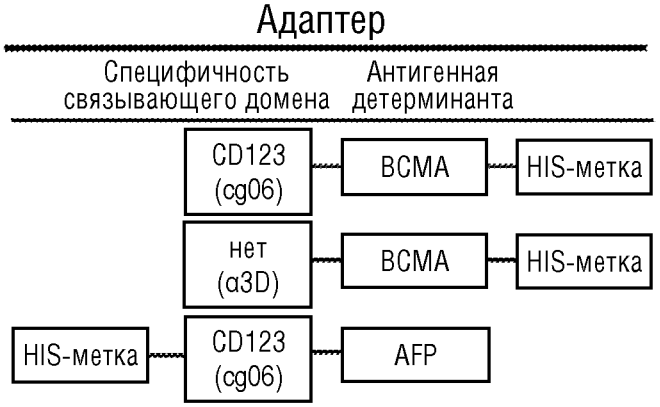


Адаптер cg06-BCMA
Адаптер cg06-BCMA + MOLM13
Адаптер α3D-BCMA
Адаптер α3D-BCMA + MOLM13
Адаптер cg06-AFP (p26)
Адаптер cg06-AFP (p26) + MOLM13

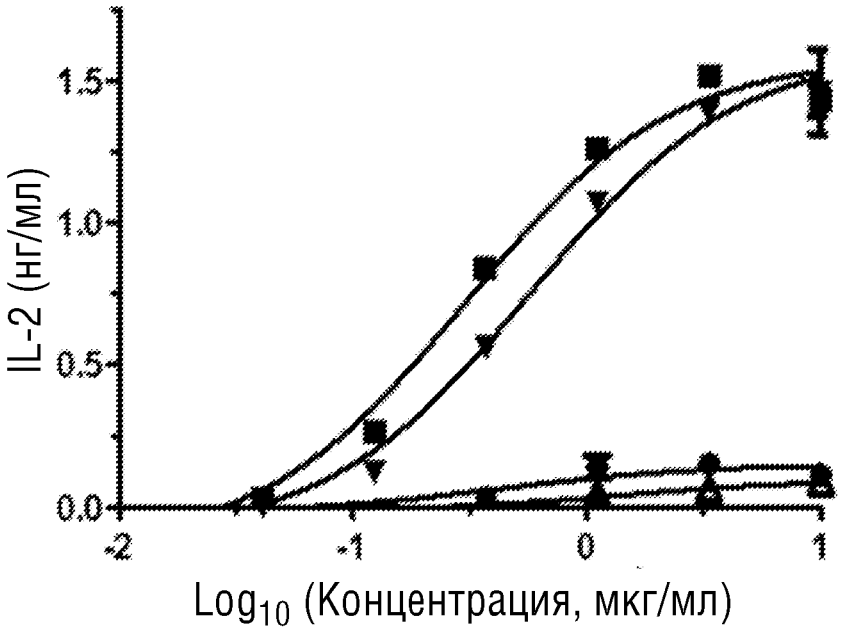
BCMA-специфические (bc40) CAR T-клетки

ФИГ.4В

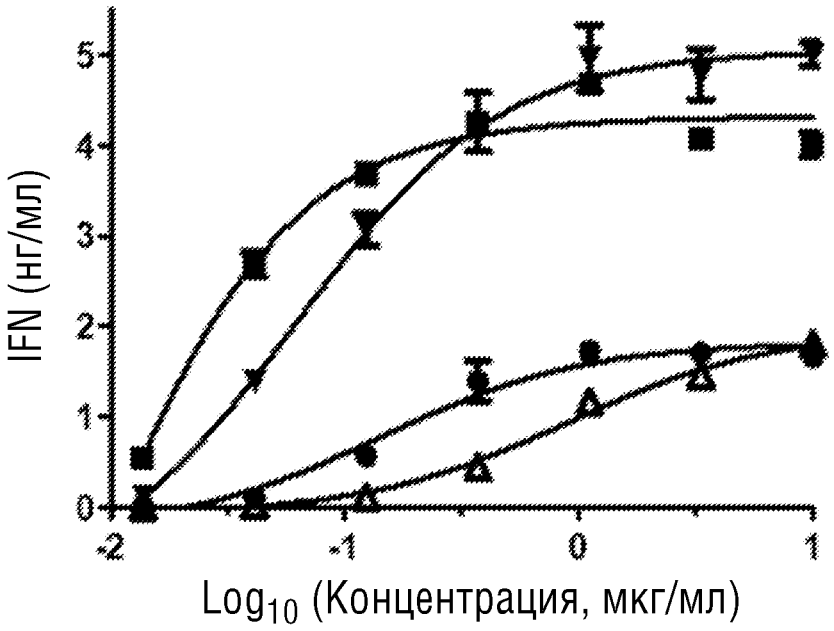




ФИГ.4C



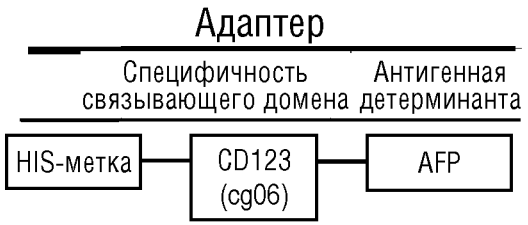
ФИГ.4D



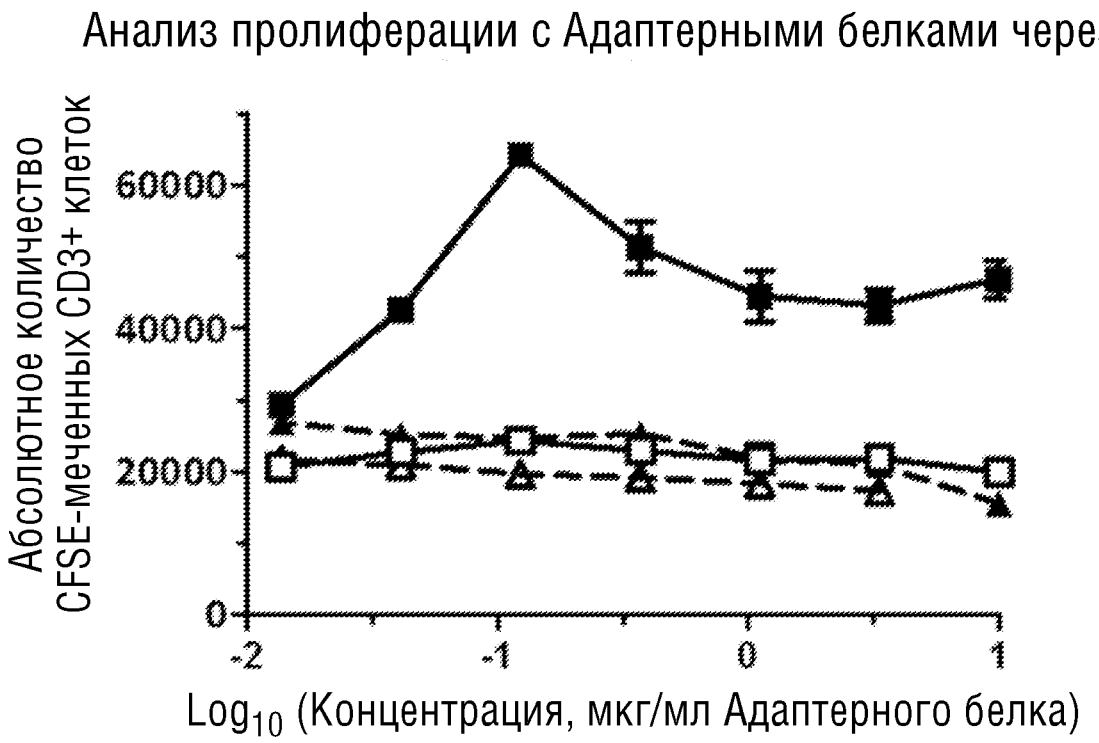
Адаптер cg06-AFP (p26)
Адаптер cg06-AFP (p26) + MOLM13
Адаптер cg06-AFP (p26)
Адаптер cg06-AFP (p26) + MOLM13

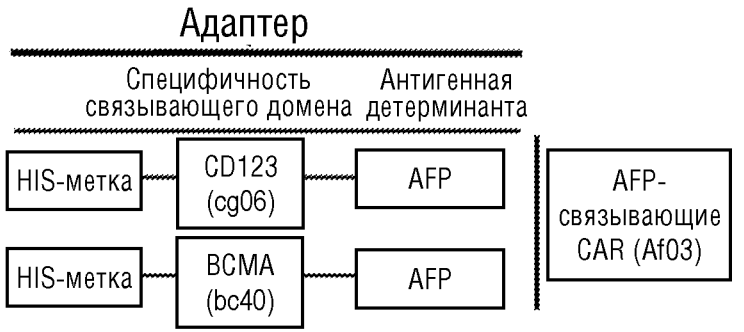
AFP-p26 специфические (Af03) CAR Т-клетки

AFP-p26 специфические (Af05) CAR Т-клетки

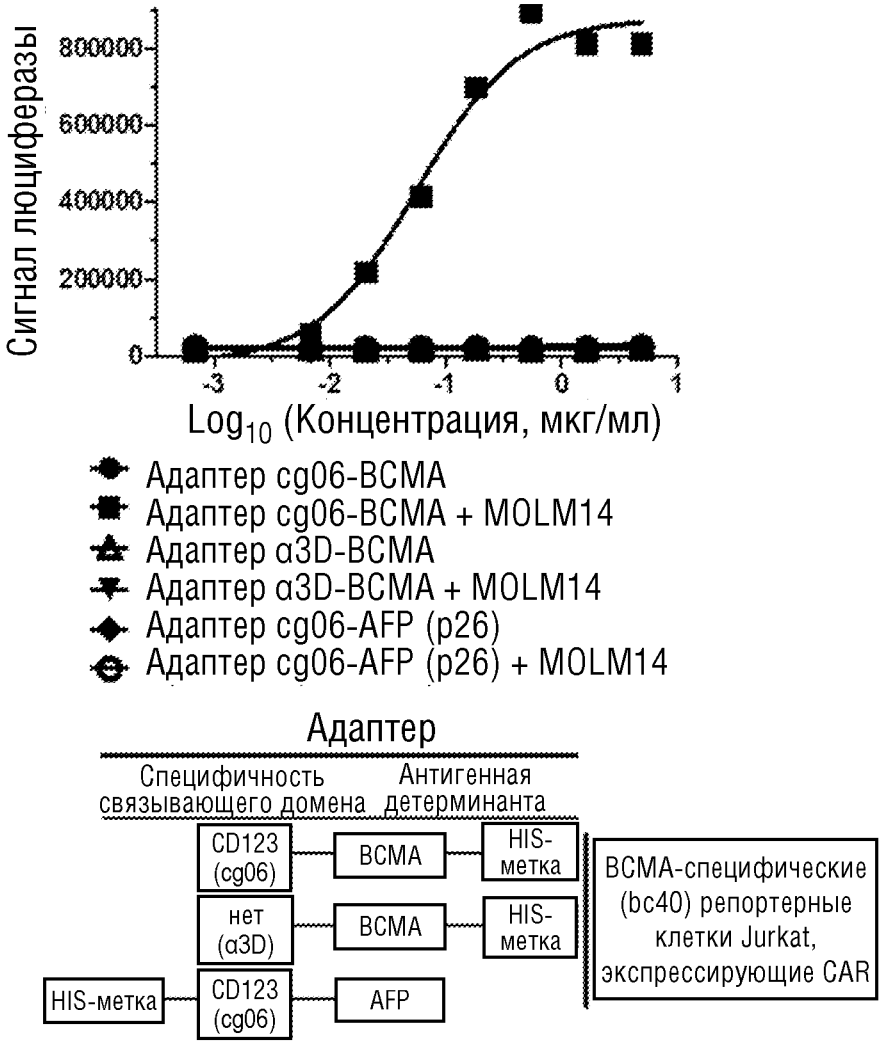


ФИГ.5

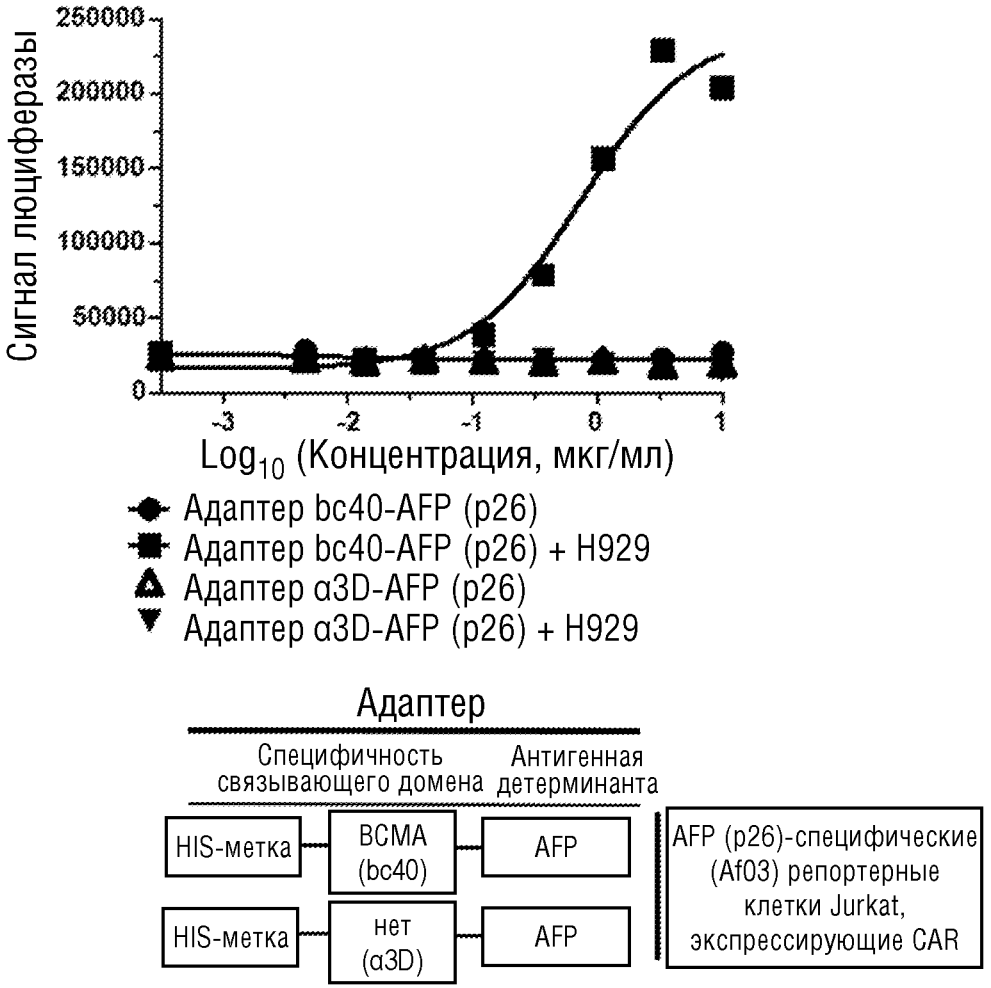

Анализ пролиферации с Адаптерными белками через 72 часа
Абсолютное количество CFSE-меченных CD3+ клеток
60000
40000
20000
0
-2
-1
0
1
Log10 (Концентрация, мкг/мл Адаптерного белка)
Адаптер cg06-AFP (p26)
Адаптер cg06-AFP (p26) + BCMA+ H929 клетки
Адаптер bc40-AFP (p26)
Адаптер bc40-AFP (p26) + BCMA+ H929 клетки


Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
HIS-метка
CD123 (cg06)
AFP
HIS-метка
BCMA (bc40)
AFP
AFP-связывающие CAR (Af03)

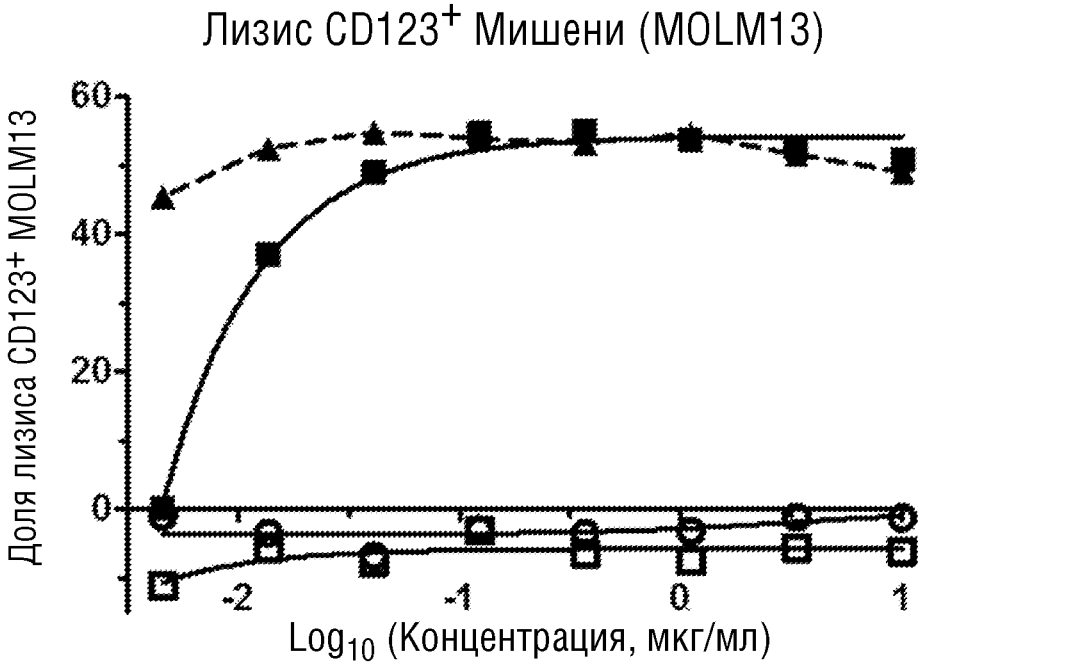
ФИГ.6А


Сигнал люциферазы
800000
600000
400000
200000
0
-3
-2
-1
0
1
Log10 (Концентрация, мкг/мл)
Адаптер cg06-BCMA
Адаптер cg06-BCMA + MOLM14
Адаптер α3D-BCMA
Адаптер α3D-BCMA + MOLM14
Адаптер cg06-AFP (p26)
Адаптер cg06-AFP (p26) + MOLM14
Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
CD123 (cg06)
BCMA
HIS-метка
нет (α3D)
BCMA
HIS-метка
HIS-метка
CD123 (cg06)
AFP
BCMA-специфические (bc40) репортерные клетки Jurkat, экспрессирующие CAR

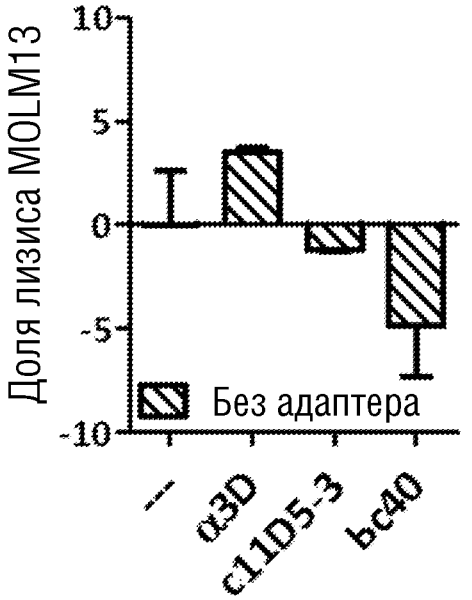
ФИГ.6В

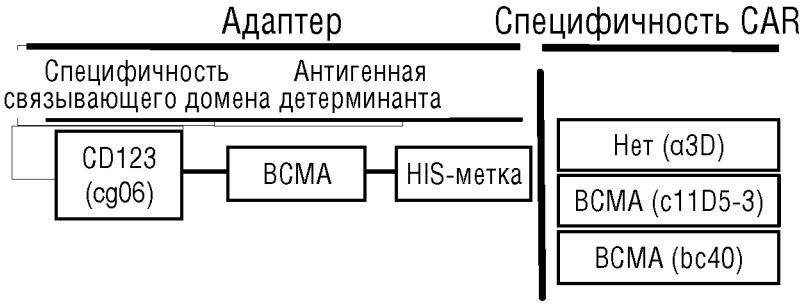

Сигнал люциферазы
250000
200000
150000
100000
50000
0
-3
-2
-1
0
1
Log10 (Концентрация, мкг/мл)
Адаптер bc40-AFP (p26)
Адаптер bc40-AFP (p26) + H929
Адаптер α3D-AFP (p26)
Адаптер α3D-AFP (p26) + H929
Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
HIS-метка
BCMA (bc40)
AFP
HIS-метка
нет (α3D)
AFP
AFP (p26)-специфические (Af03) репортерные клетки Jurkat, экспрессирующие CAR

ФИГ.7А

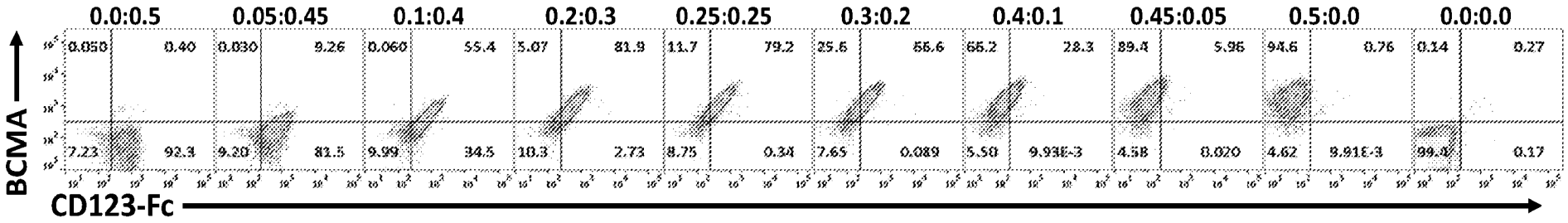

Лизис CD123+ Мишени (MOLM13)
Доля лизиса CD123+ MOLM13
60
40
20
0
-2
-1
0
1
Log10 (Концентрация, мкг/мл)
Адаптер cg06-BCMA
Адаптер cg06-BCMA + неспецифические (α3D) CAR Т-клетки
Адаптер cg06-BCMA + BCMA-специфич. scFv (c11D5-3) CAR Т-клетки
Адаптер cg06-BCMA + CAR Т-клетки с BCMA-специфическим доменом (bc40)

ФИГ.7В

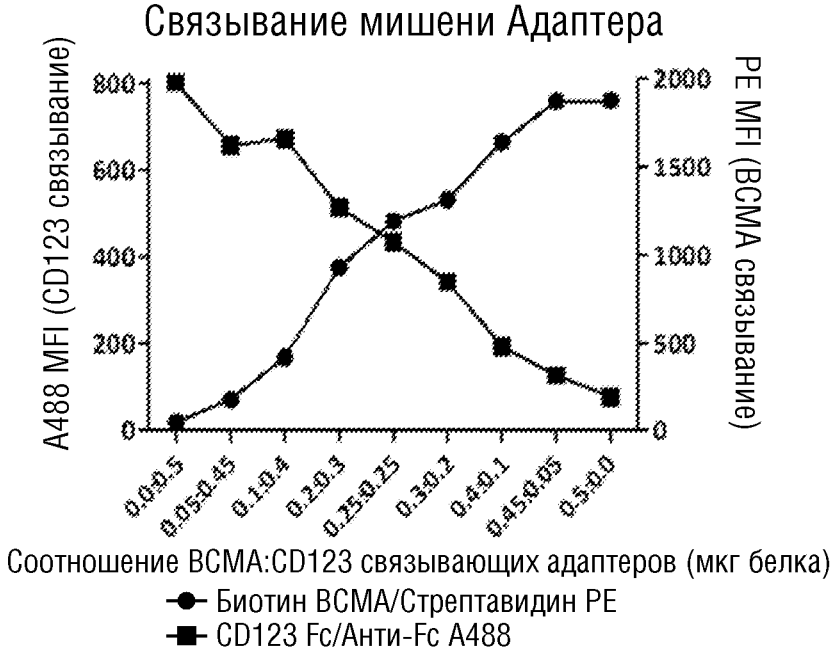

Доля лизиса MOLM13
10
5
0
-5
-10
Без адаптера
—
α3D
c11D5-3
bc40

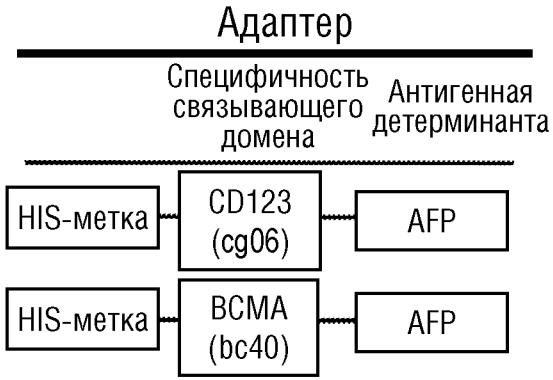

Адаптер
Специфичность CAR
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
CD123 (cg06)
BCMA
HIS-метка
Нет (α3D)
BCMA (c11D5-3)
BCMA (bc40)

ФИГ.8A

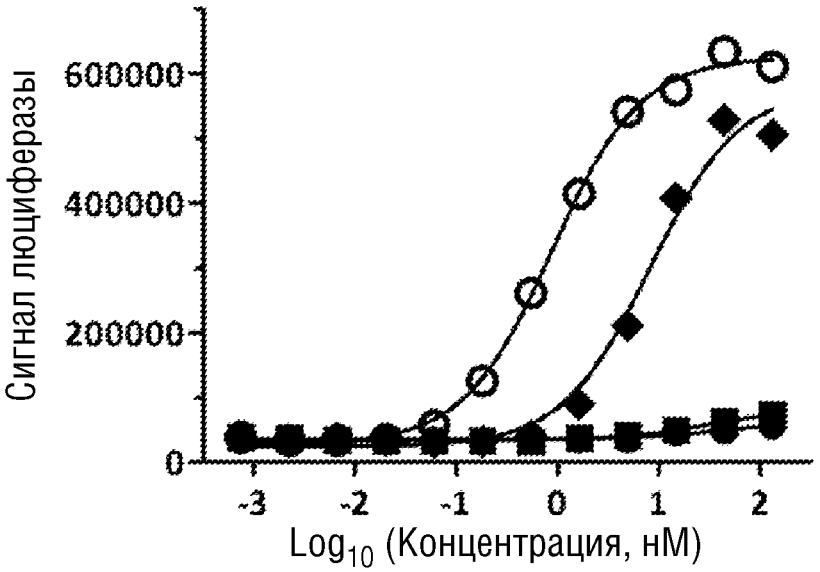

Соотношение BCMA:CD123 связывающих адаптеров (мкг белка)
0.0:0.5
0.05:0.45
0.1:0.4
0.2:0.3
0.25:0.25
0.3:0.2
0.4:0.1
0.45:0.05
0.5:0.0
0.0:0.0
BCMA
CD123-Fc
0.050
0.40
0.030
9.26
0.060
55.4
5.07
81.9
11.7
79.2
25.6
66.6
66.2
28.3
89.4
5.96
94.6
0.76
0.14
0.27
7.23
92.3
9.20
81.5
9.99
34.5
10.3
2.73
8.75
0.34
7.65
0.089
5.50
9.93E-3
4.58
0.020
4.62
9.91E-3
99.4
0.17

ФИГ.8B

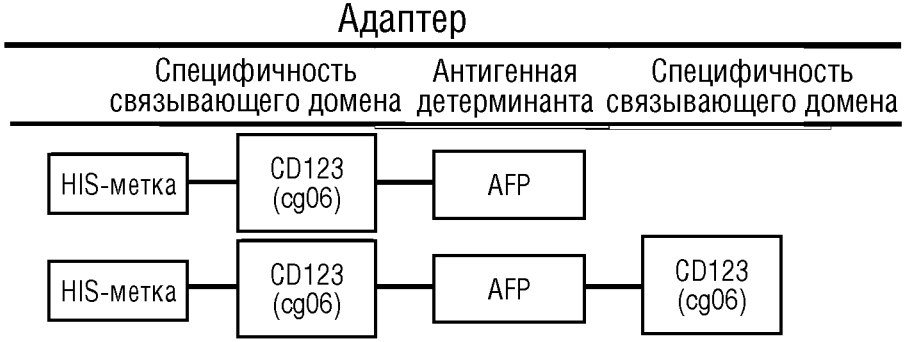

Связывание мишени Адаптера
A488 MFI (CD123 связывание)
PE MFI (BCMA связывание)
800
600
400
200
0
2000
1500
1000
500
0
0.0:0.5
0.05:0.45
0.1:0.4
0.2:0.3
0.25:0.25
0.3:0.2
0.4:0.1
0.45:0.05
0.5:0.0
Соотношение BCMA:CD123 связывающих адаптеров (мкг белка)
Биотин BCMA/Стрептавидин PE
CD123 Fc/Анти-Fc A488


Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
HIS-метка
CD123 (cg06)
AFP
HIS-метка
BCMA (bc40)
AFP

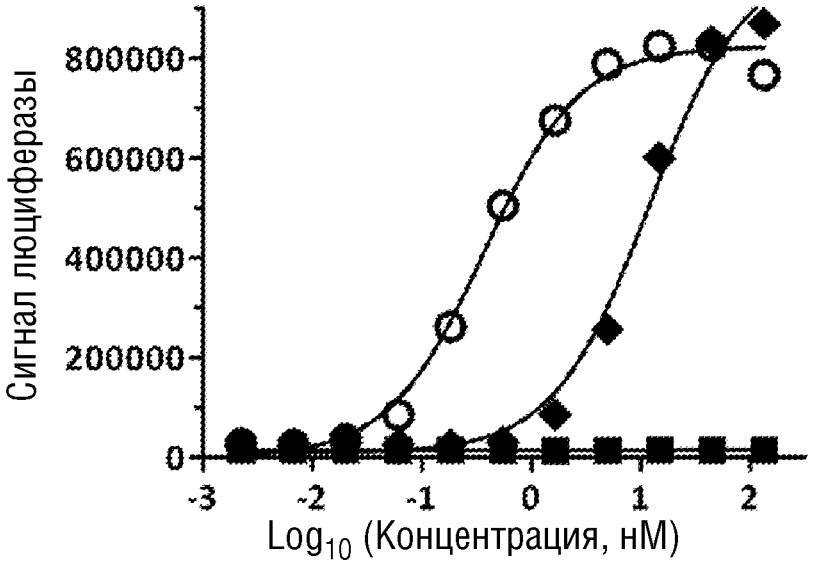
ФИГ.9А



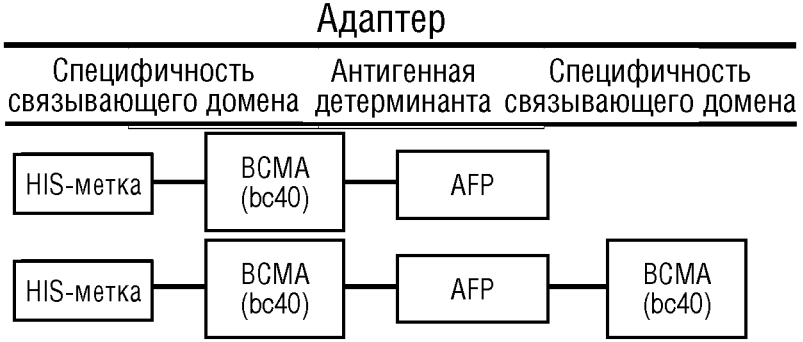
- Адаптер cg06-AFP (p26) + MOLM13 (CD123$^{-/-}$)
- Адаптер cg06-AFP (p26) + MOLM13
- Адаптер cg06-AFP-cg06 + MOLM13 (CD123$^{-/-}$)
- Адаптер cg06-AFP-cg06 + MOLM13



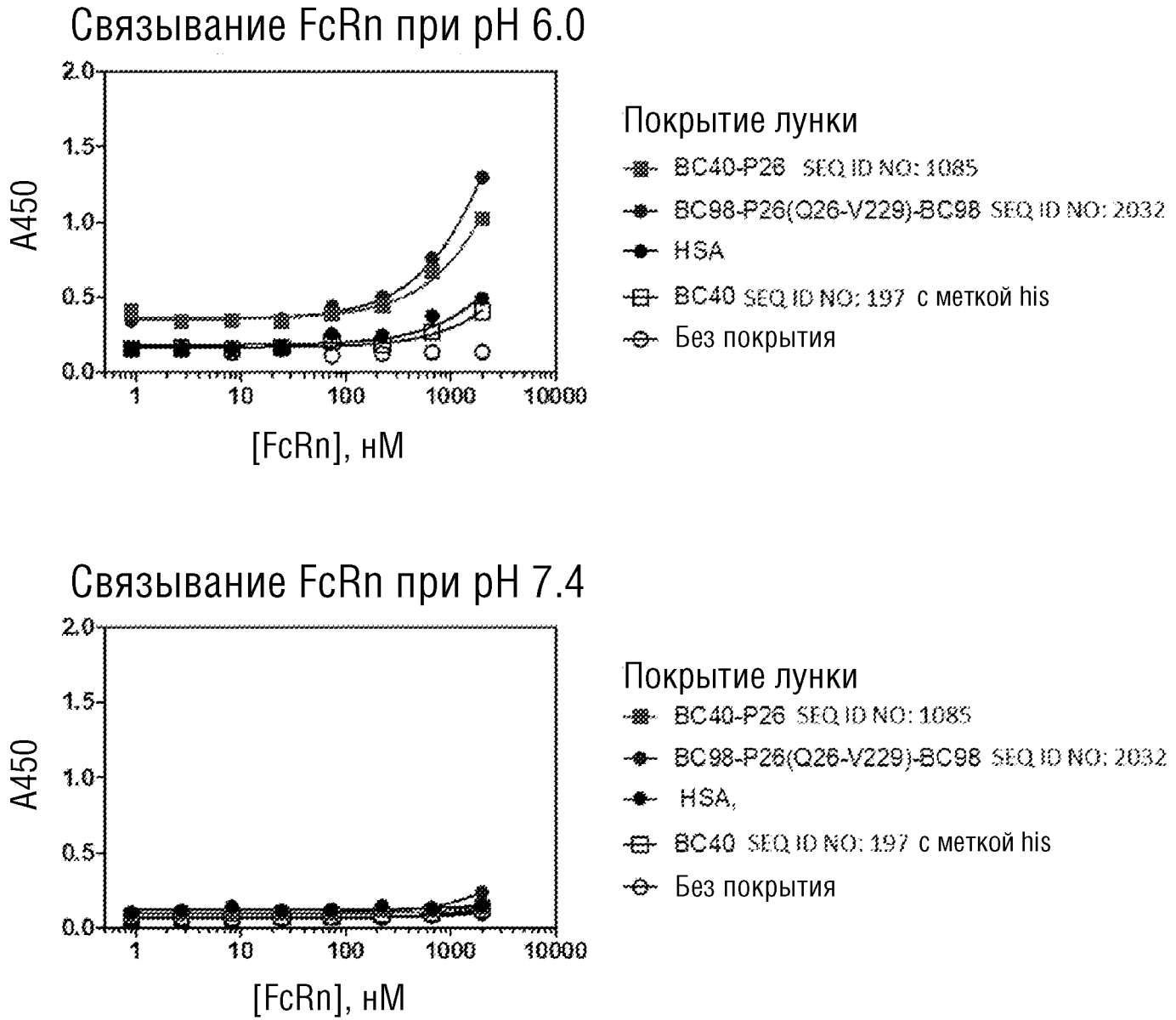
ФИГ.9В



- Адаптер bc40-AFP (p26)
- Адаптер bc40-AFP (p26) + U266
- Адаптер bc40-AFP-bc40
- Адаптер bc40-AFP-bc40 + U266

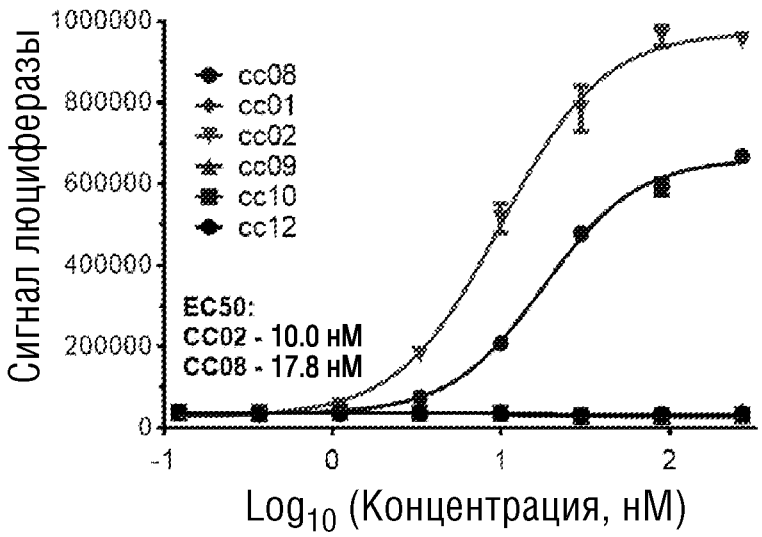


ФИГ.10


Связывание FcRn при pH 6.0
A450
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1
10
100
1000
10000
[FcRn], нМ
Покрытие лунки
BC40-P26 SEQ ID NO: 1085
BC98-P26(Q26-V229)-BC98 SEQ ID NO: 2032
HSA
BC40 SEQ ID NO: 197 с меткой his
Без покрытия
Связывание FcRn при pH 7.4
A450
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1
10
100
1000
10000
[FcRn], нМ
Покрытие лунки
BC40-P26 SEQ ID NO: 1085
BC98-P26(Q26-V229)-BC98 SEQ ID NO: 2032
HSA,
BC40 SEQ ID NO: 197 с меткой his
Без покрытия

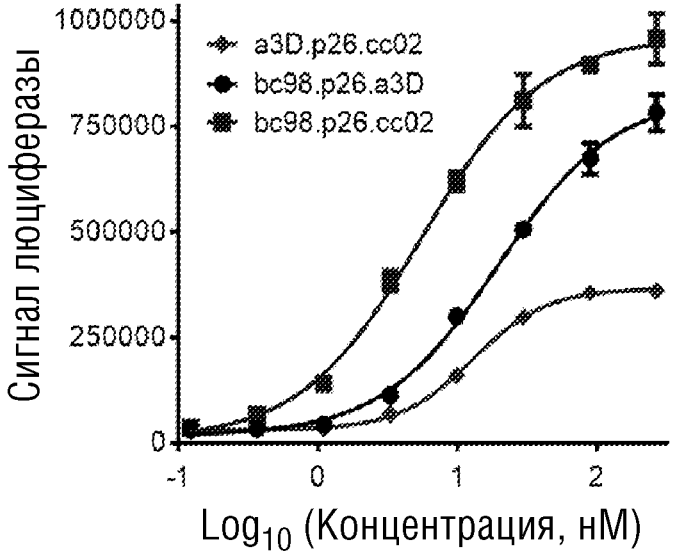
ФИГ.11А

Анализ люциферазы
JNL10 клетки, экспрессирующие Af59-CAR,
культивированные с клетками MM.1S (SLAM7+) +
адаптеры α3D-p26-ccXX

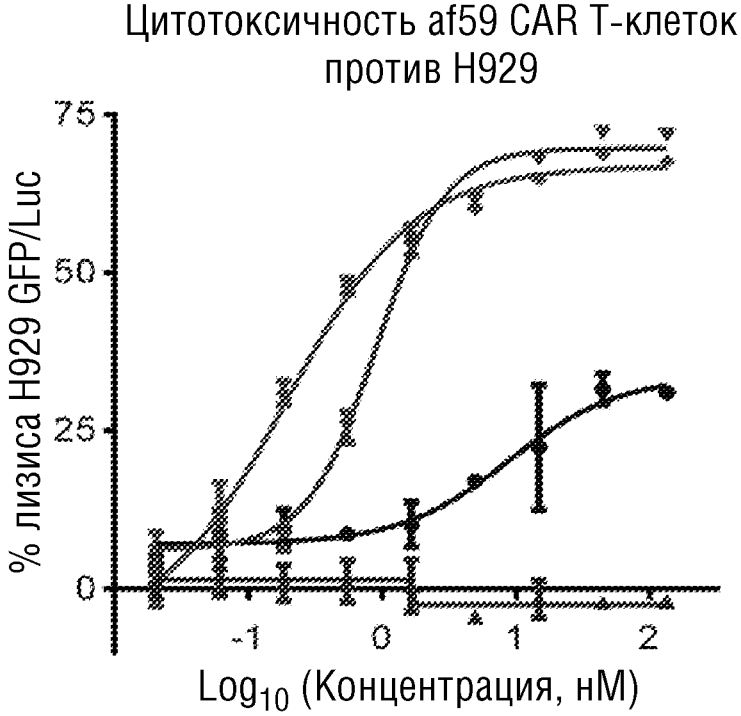


ФИГ.11В

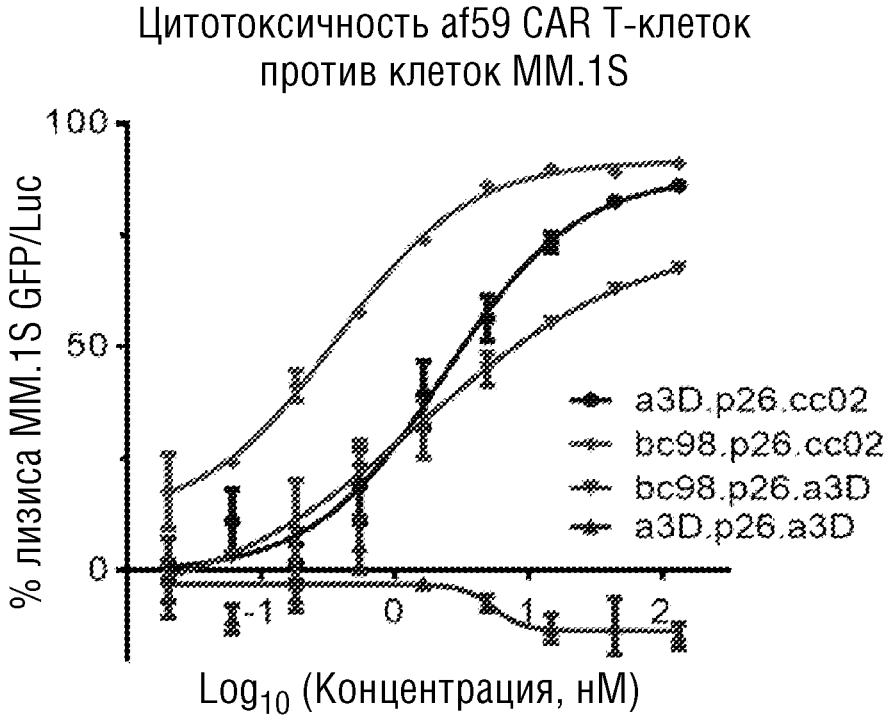
Анализ люциферазы
JNL10 клетки, экспрессирующие af59-CAR,
культивированные с клетками MM.1S (SLAM7+) +
адаптер cc02/b98



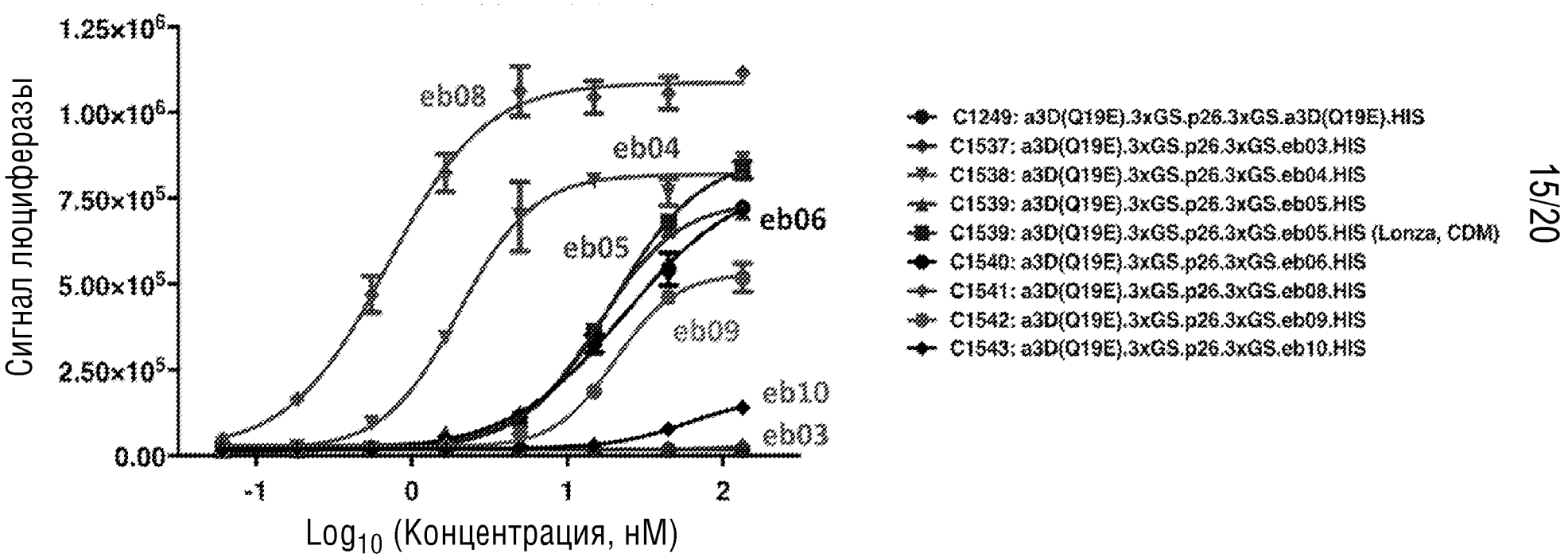
ФИГ.11C



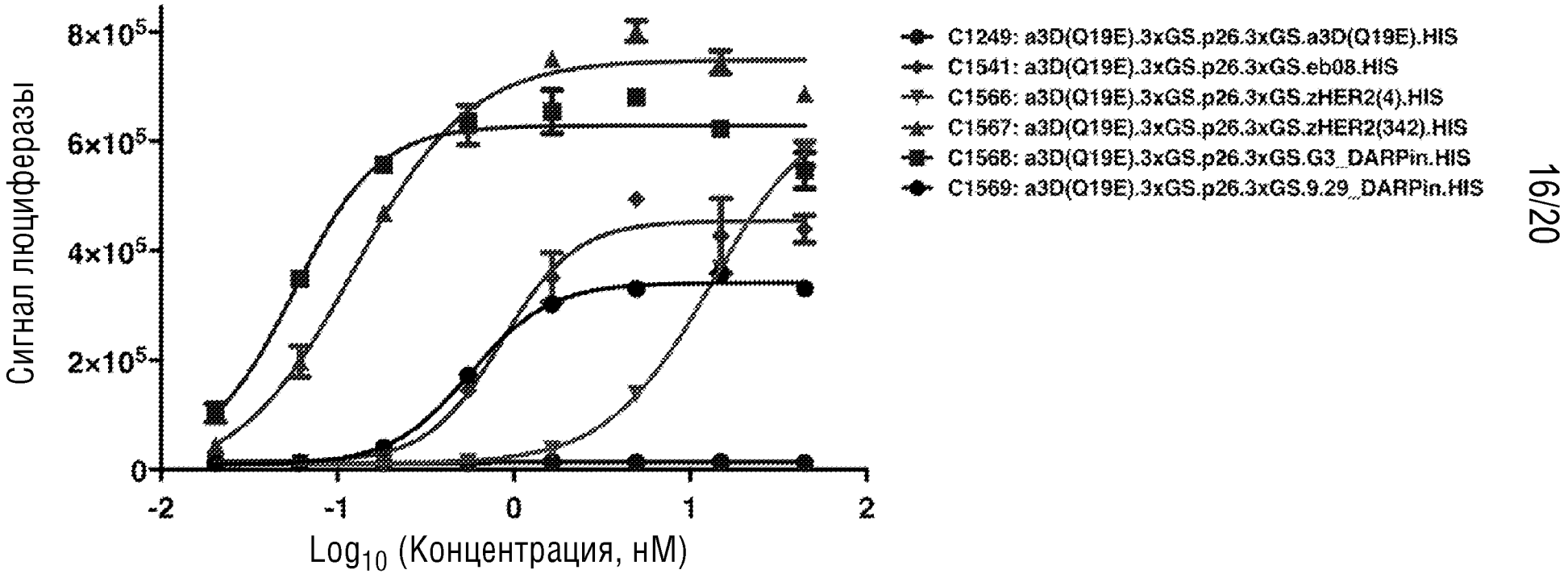
ФИГ.11D



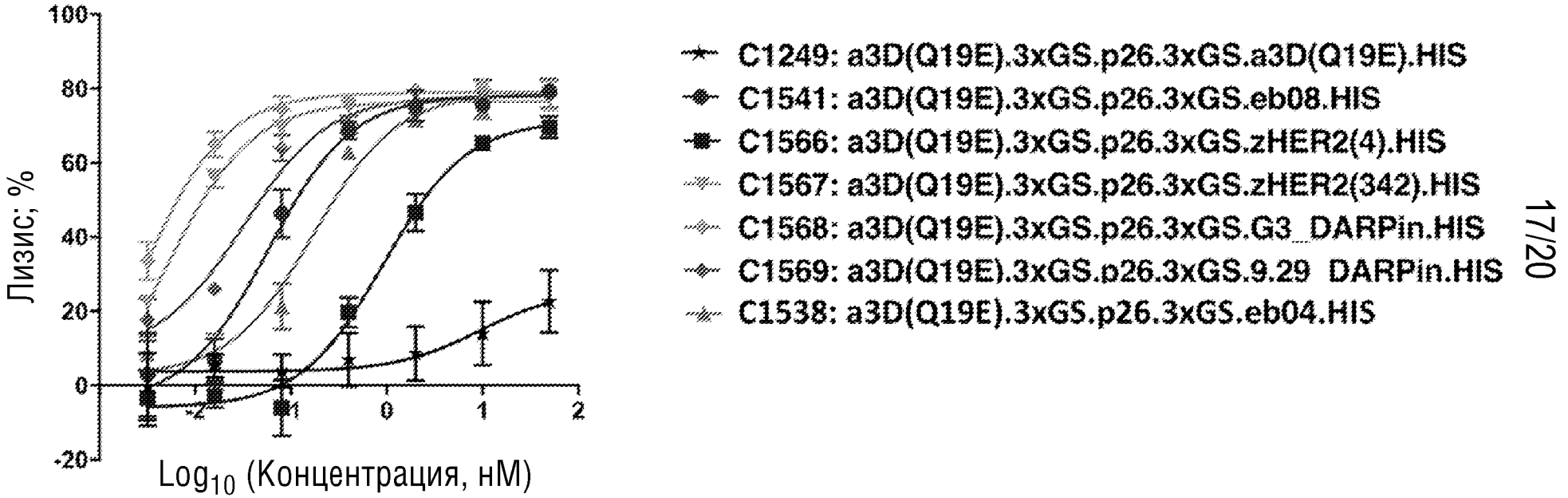
ФИГ.12А


7/12/18: Активность люциферазы JNL10 клеток, экспрессирующих Af59-CAR, культивированных с клетками SKBR3 и адаптерами α3D(Q19E)-p26-eb(xx)
Сигнал люциферазы
1.25x10^6
1.00x10^6
7.50x10^5
5.00x10^5
2.50x10^5
0.00
-1
0
1
2
Log10 (Концентрация, нМ)
eb08
eb04
eb06
eb05
eb09
eb10
eb03
C1249: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.a3D(Q19E).HIS
C1537: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb03.HIS
C1538: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb04.HIS
C1539: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb05.HIS
C1539: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb05.HIS (Lonza, CDM)
C1540: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb06.HIS
C1541: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS
C1542: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb09.HIS
C1543: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb10.HIS

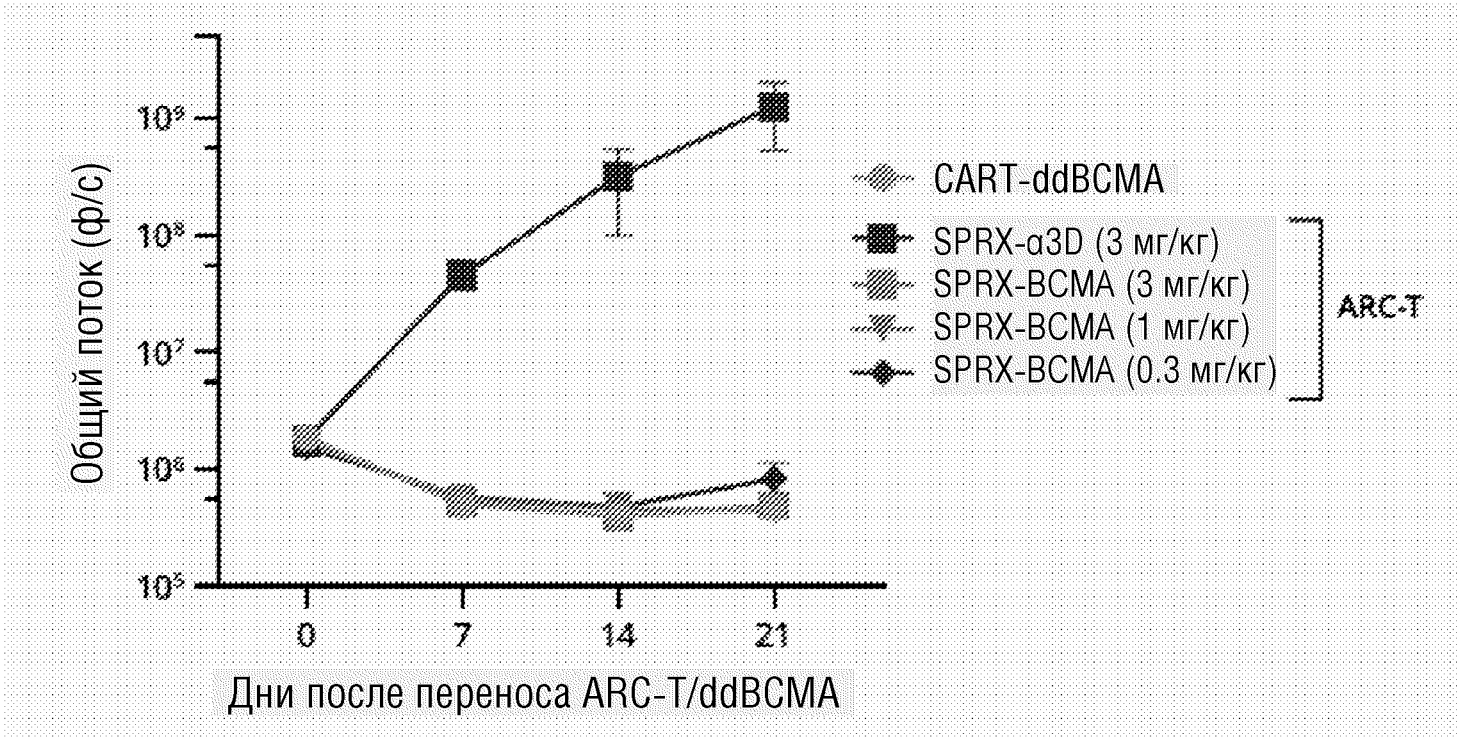
ФИГ.12B


Сигнал люциферазы
8×10^5
6×10^5
4×10^5
2×10^5
0
-2
-1
0
1
2
Log10 (Концентрация, нМ)
C1249: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.a3D(Q19E).HIS
C1541: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS
C1566: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.zHER2(4).HIS
C1567: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.zHER2(342).HIS
C1568: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.G3_DARPin.HIS
C1569: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.9.29_DARPin.HIS

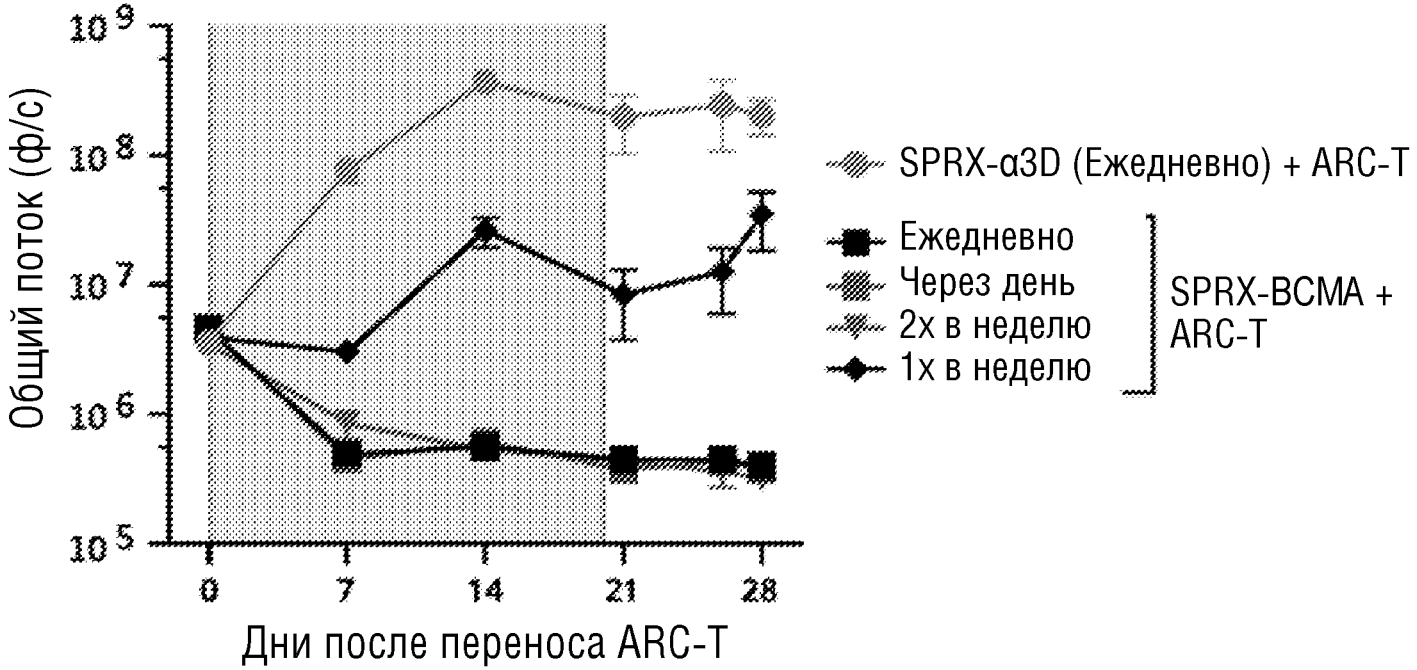
ФИГ.12C


100
80
60
40
20
0
-20
Лизис; %
-2
-1
0
1
2
Log10 (Концентрация, нМ)
C1249: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.a3D(Q19E).HIS
C1541: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS
C1566: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.zHER2(4).HIS
C1567: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.zHER2(342).HIS
C1568: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.G3_DARPin.HIS
C1569: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.9.29_DARPin.HIS
C1538: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb04.HIS

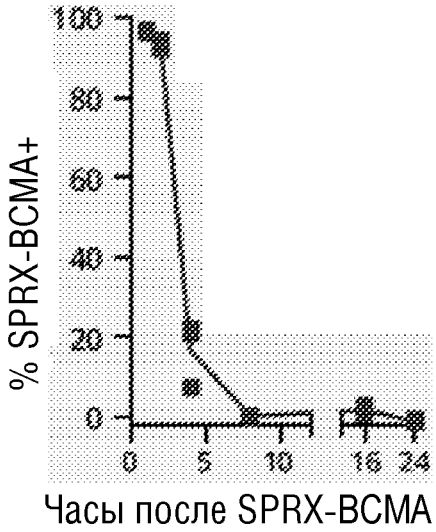
ФИГ.13

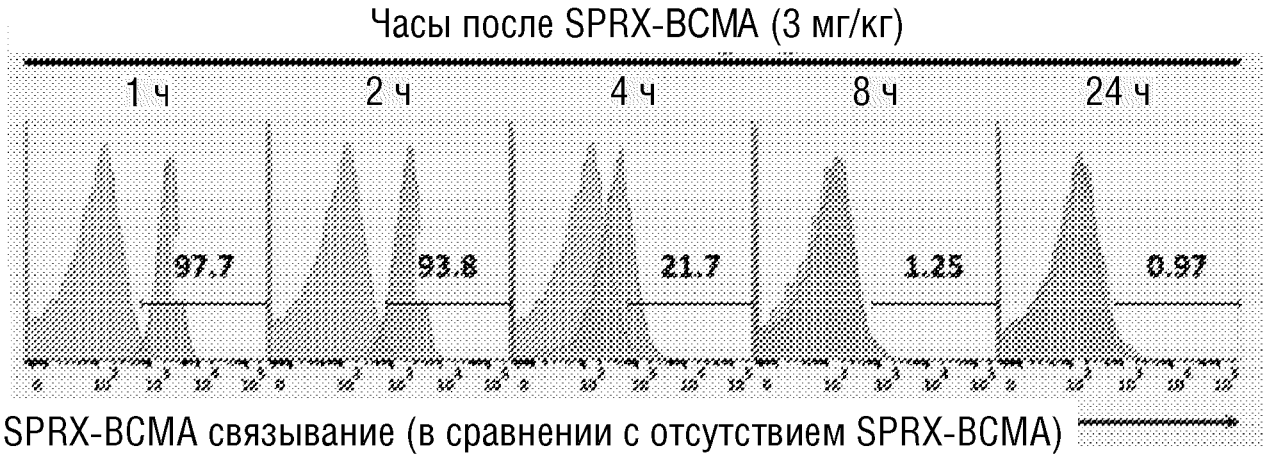

Общий поток (ф/с)
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
0
7
14
21
Дни после переноса ARC-T/ddBCMA
CART-ddBCMA
SPRX-α3D (3 мг/кг)
SPRX-BCMA (3 мг/кг)
SPRX-BCMA (1 мг/кг)
SPRX-BCMA (0.3 мг/кг)
ARC-T

ФИГ.14


Общий поток (ф/с)
10 9
10 8
10 7
10 6
10 5
0
7
14
21
28
Дни после переноса ARC-T
SPRX-α3D (Ежедневно) + ARC-T
Ежедневно
Через день
2х в неделю
1х в неделю
SPRX-BCMA + ARC-T

ФИГ.15


100
80
60
40
20
0
% SPRX-BCMA+
0
5
10
16
24
Часы после SPRX-BCMA


Часы после SPRX-BCMA (3 мг/кг)
1 ч
2 ч
4 ч
8 ч
24 ч
97.7
93.8
21.7
1.25
0.97
SPRX-BCMA связывание (в сравнении с отсутствием SPRX-BCMA)