

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012110127/10, 13.08.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.08.2009 US 61/234,584;
10.05.2010 EP 10162410.4

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2013 Бюл. № 27

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 19.03.2012(86) Заявка РСТ:
EP 2010/061810 (13.08.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/020783 (24.02.2011)Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(71) Заявитель(и):

РОШЕ ГЛИКАРТ АГ (CH)

(72) Автор(ы):

**Ральф ХОССЕ (CH),
Эккехард МЁССНЕР (CH),
Микела СИЛАЧЧИ-МЕЛЬККО (CH),
Пабло УМАНА (CH)**(54) **ИММУНОКОНЬЮГАТЫ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Иммуноконъюгат, содержащий:
 - (а) по меньшей мере первый одноцепочечный эффекторный фрагмент; и
 - (б) первый и второй антигенсвязывающие фрагменты, независимо друг от друга выбранные из группы, включающей Fv и Fab,
 - в котором первый эффекторный фрагмент соединен аминоконцевой пептидной связью с первым антигенсвязывающим фрагментом; и
 - в котором второй антигенсвязывающий фрагмент соединен аминоконцевой пептидной связью либо с I) первым эффекторным фрагментом, либо с II) первым антигенсвязывающим фрагментом.
2. Иммуноконъюгат по п.1, где иммуноконъюгат состоит практически из первого эффекторного фрагмента и первого и второго антигенсвязывающих фрагментов, которые сцеплены с помощью одной или нескольких линкерных последовательностей.
3. Иммуноконъюгат по п.1 или 2, в котором первый и второй антигенсвязывающие фрагменты представляют собой молекулу Fab.
4. Иммуноконъюгат по п.3, в котором первая молекула Fab сцеплена с помощью карбоксиконцевой аминокислоты ее тяжелой или легкой цепи с аминоконцевой аминокислотой тяжелой или легкой цепи второй молекулы Fab.
5. Иммуноконъюгат по п.4, в котором вторая молекула Fab сцеплена с помощью карбоксиконцевой аминокислоты ее тяжелой или легкой цепи с аминоконцевой

аминокислотой эффекторного фрагмента.

6. Иммуноконъюгат по п.4, в котором эффекторный фрагмент сцеплен с помощью его карбоксиконцевой аминокислоты с аминоконцевой аминокислотой первой молекулы Fab.

7. Иммуноконъюгат по п.3, в котором первая молекула Fab сцеплена с помощью карбоксиконца ее тяжелой или легкой цепи с аминоконцевой аминокислотой эффекторного фрагмента.

8. Иммуноконъюгат по п.7, в котором эффекторный фрагмент сцеплен с помощью его карбоксиконцевой аминокислоты с концевой аминокислотой тяжелой или легкой цепи второй молекулы Fab.

9. Иммуноконъюгат, содержащий первый одноцепочечный эффекторный фрагмент, который сцеплен с помощью его аминоконцевой аминокислоты с одной или несколькими молекулами scFv; и

в котором первый одноцепочечный эффекторный фрагмент сцеплен с помощью его карбоксиконцевой аминокислоты с одной или несколькими молекулами scFv.

10. Иммуноконъюгат, содержащий:

а) по меньшей мере первый одноцепочечный эффекторный фрагмент; и

б) первый и второй антигенсвязывающие фрагменты, где каждый из антигенсвязывающих фрагментов содержит молекулу scFv, сцепленную с помощью ее карбоксиконцевой аминокислоты с константной областью, которая содержит константную область иммуноглобулина, независимо друг от друга выбранную из группы, включающей: CH1 IgG, C_{каппа} IgG и CH4 IgE;

в котором первый антигенсвязывающий фрагмент сцеплен с помощью карбоксиконцевой аминокислоты его константной области с аминоконцевой аминокислотой первого эффекторного фрагмента; и

в котором первый и второй антигенсвязывающие фрагменты ковалентно связаны через по меньшей мере один дисульфидный мостик.

11. Иммуноконъюгат по п.10, в котором каждый из антигенсвязывающих фрагментов содержит молекулу scFv, сцепленную с помощью ее карбоксиконцевой аминокислоты с константной областью, которая содержит CH1-домен IgG.

12. Иммуноконъюгат по п.10, в котором каждый из антигенсвязывающих фрагментов содержит молекулу scFv, сцепленную с помощью ее карбоксиконцевой аминокислоты с константной областью, которая содержит CH4-домен IgE.

13. Иммуноконъюгат по п.10, в котором каждый из антигенсвязывающих фрагментов содержит молекулу scFv, сцепленную с помощью ее карбоксиконцевой аминокислоты с константной областью, которая содержит C_{каппа}-домен IgG.

14. Иммуноконъюгат по п.10, в котором первый антигенсвязывающий фрагмент содержит молекулу scFv, сцепленную с помощью ее карбоксиконцевой аминокислоты с константной областью, которая содержит CH1-домен IgG, и в котором второй антигенсвязывающий фрагмент содержит молекулу scFv, сцепленную с помощью ее карбоксиконцевой аминокислоты с константной областью, которая содержит C_{каппа}-домен IgG.

15. Иммуноконъюгат, содержащий:

а) по меньшей мере первый одноцепочечный эффекторный фрагмент; и

б) первый и второй антигенсвязывающие фрагменты, где каждый из антигенсвязывающих фрагментов содержит молекулу scFv, сцепленную с помощью ее карбоксиконцевой аминокислоты с CH3-доменом IgG;

в котором первый антигенсвязывающий фрагмент сцеплен с помощью его карбоксиконцевой аминокислоты с аминоконцевой аминокислотой первого

эффекторного фрагмента; и

в котором первый и второй антигенсвязывающие фрагменты ковалентно связаны через по меньшей мере один дисульфидный мостик.

16. Иммуноконъюгат по п.10 или 15, в котором константная область первого антигенсвязывающего фрагмента ковалентно связана с константной областью второго антигенсвязывающего фрагмента через по меньшей мере один дисульфидный мостик.

17. Иммуноконъюгат по п.16, в котором иммуноглобулиновый домен первого антигенсвязывающего фрагмента ковалентно связан с иммуноглобулиновым доменом второго антигенсвязывающего фрагмента через дисульфидный мостик.

18. Иммуноконъюгат по п.16, в котором по меньшей мере один дисульфидный мостик локализован на карбоксиконце иммуноглобулиновых доменов первого и второго антигенсвязывающих фрагментов.

19. Иммуноконъюгат по п.16, в котором по меньшей мере один дисульфидный мостик локализован на аминоконце доменов иммуноглобулина первого и второго антигенсвязывающих фрагментов.

20. Иммуноконъюгат по п.19, в котором по меньшей мере два дисульфидных мостика локализованы на аминоконце иммуноглобулиновых доменов первого и второго антигенсвязывающих фрагментов.

21. Иммуноконъюгат по п.10, где иммуноконъюгат содержит дополнительно второй эффекторный фрагмент, и в котором второй антигенсвязывающий фрагмент сцеплен с помощью карбоксиконцевой аминокислоты его константной области с аминоконцевой аминокислотой второго эффекторного фрагмента.

22. Иммуноконъюгат, содержащий:

а) первый и второй одноцепочечные эффекторные фрагменты; и

б) первый и второй антигенсвязывающие фрагменты, где каждый из антигенсвязывающих фрагментов содержит молекулу Fab, сцепленную с помощью карбоксиконцевой аминокислоты ее тяжелой или легкой цепи с СН3-доменом IgG1;

в котором каждый из СН3-доменов IgG1 сцеплен с помощью его карбоксиконцевой аминокислоты с аминоконцевой аминокислотой одного из эффекторных фрагментов; и

в котором первый и второй антигенсвязывающие фрагменты ковалентно связаны через по меньшей мере один дисульфидный мостик.

23. Иммуноконъюгат по п.22, в котором СН3-домены IgG1 сцеплены с помощью одного дисульфидного мостика.

24. Иммуноконъюгат по п.22 или 23, в котором по меньшей мере один дисульфидный мостик локализован на карбоксиконцах СН3-доменов IgG1 первого и второго антигенсвязывающих фрагментов.

25. Иммуноконъюгат по п.22 или 23, в котором по меньшей мере один дисульфидный мостик локализован на аминоконцах СН3-доменов IgG1 первого и второго антигенсвязывающих фрагментов.

26. Иммуноконъюгат по п.25, в котором по меньшей мере два дисульфидных мостика локализованы на аминоконцах СН3-доменов IgG1 первого и второго антигенсвязывающих фрагментов

27. Иммуноконъюгат по пп.1, 9, 10, 12 и 22, в котором сайты протеолитического расщепления локализованы между антигенсвязывающими фрагментами и эффекторными фрагментами.

28. Иммуноконъюгат по пп.1, 9, 10, 12 и 22, в котором переменные области первого и второго антигенсвязывающих фрагментов являются специфическими для одного и того же антигена.

29. Иммуноконъюгат по пп.1, 9, 10, 12 и 22, в котором переменные области первого

и второго антигенсвязывающих фрагментов являются специфическими для разных антигенов.

30. Иммуноконъюгат по п.28, в котором первый и второй антигенсвязывающие фрагменты являются специфическими в отношении экстрадомена В фибронектина (EDB).

31. Иммуноконъюгат по п.29, в котором первый или второй антигенсвязывающий фрагмент является специфическим для экстра-домена В фибронектина (EDB).

32. Иммуноконъюгат по п.30 или 31, в котором один или два антигенсвязывающих фрагмента, которые являются специфическими для EDB, конкурируют с моноклональным антителом L19 за связывание с эпитопом EDB.

33. Иммуноконъюгат по п.30, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 95.

34. Иммуноконъюгат по п.30, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 108.

35. Иммуноконъюгат по п.34, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 108.

36. Иммуноконъюгат по п.30, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 104.

37. Иммуноконъюгат по п.30, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 117.

38. Иммуноконъюгат по п.37, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 117.

39. Иммуноконъюгат по п.30, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 105.

40. Иммуноконъюгат по п.30, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая на 80% идентична SEQ ID NO: 118.

41. Иммуноконъюгат по п.40, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 118.

42. Иммуноконъюгат по п.30, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 106.

43. Иммуноконъюгат по п.30, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая на 80% идентична SEQ ID NO: 119.

44. Иммуноконъюгат по п.43, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 119.

45. Иммуноконъюгат по п.30, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 107.

46. Иммуноконъюгат по п.30, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая на 80% идентична SEQ ID NO: 120.

47. Иммуноконъюгат по п.46, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 120.

48. Иммуноконъюгат по п.30 или 31, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 96.

49. Иммуноконъюгат по п.30 или 31, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая на 80% идентична SEQ ID NO: 109.

50. Иммуноконъюгат по п.49, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 109.

51. Иммуноконъюгат по одному из пп.33-47, где иммуноконъюгат содержит также полипептидную последовательность SEQ ID NO: 96.

52. Иммуноконъюгат по п.28, в котором первый и второй антигенсвязывающие фрагменты являются специфическими для A1-домена тенасцина (TNC-A1).

53. Иммуноконъюгат по п.29, в котором первый или второй антигенсвязывающий фрагмент является специфическим для A1-домена тенасцина (TNC-A1).

54. Иммуноконъюгат по п.52 или 53, в котором один или два антигенсвязывающих фрагмента, которые являются специфическими для TNC-A1, конкурируют с моноклональным антителом F16 за связывание с эпитопом TNC-A1.

55. Иммуноконъюгат по п.52, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 99.

56. Иммуноконъюгат по п.52, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая на 80% идентична SEQ ID NO: 112.

57. Иммуноконъюгат по п.56, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 112.

58. Иммуноконъюгат по п.52, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 100.

59. Иммуноконъюгат по п.52, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая на 80% идентична SEQ ID NO: 113.

60. Иммуноконъюгат по п.59, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 113.

61. Иммуноконъюгат по п.52 или 53, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 101.

62. Иммуноконъюгат по п.52 или 53, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая на 80% идентична SEQ ID NO: 114.

63. Иммуноконъюгат по п.62, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 114.

64. Иммуноконъюгат по п.58, где иммуноконъюгат содержит также полипептидную последовательность SEQ ID NO: 101.

65. Иммуноконъюгат по п.52, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 215.

66. Иммуноконъюгат по п.52, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая на 80% идентична SEQ ID NO: 216.

67. Иммуноконъюгат по п.66, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO:

216.

68. Иммуноконъюгат по п.52 или 53, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 235.

69. Иммуноконъюгат по п.52 или 53, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая на 80% идентична SEQ ID NO: 236.

70. Иммуноконъюгат по п.69, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 236.

71. Иммуноконъюгат по одному из пп.65-67, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 235.

72. Иммуноконъюгат по п.52 или 53, где иммуноконъюгат содержит последовательность вариательной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 15.

73. Иммуноконъюгат по п.52 или 53, где иммуноконъюгат содержит последовательность вариательной области легкой цепи SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 11.

74. Иммуноконъюгат по п.72, где иммуноконъюгат содержит также последовательность вариательной области легкой цепи SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 11.

75. Иммуноконъюгат по п.72, в котором последовательность вариательной области тяжелой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 16.

76. Иммуноконъюгат по п.75, в котором последовательность вариательной области тяжелой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью, SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 16.

77. Иммуноконъюгат по п.73, в котором последовательность вариательной области легкой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 12.

78. Иммуноконъюгат по п.77, в котором последовательность вариательной области легкой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью, SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 12.

79. Иммуноконъюгат по п.28, в котором первый и второй антигенсвязывающие фрагменты являются специфическими для A2-домена теназина (TNC-A2).

80. Иммуноконъюгат по п.29, в котором первый или второй антигенсвязывающий фрагмент является специфическим для A2-домена теназина (TNC-A2).

81. Иммуноконъюгат по п.79 или 80, где иммуноконъюгат содержит последовательность вариательной области тяжелой цепи, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 203 и SEQ ID NO: 207.

82. Иммуноконъюгат по п.79 или 80, где иммуноконъюгат содержит последовательность вариательной области легкой цепи, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5; SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 201 и SEQ ID NO: 205.

83. Иммуноконъюгат по п.81, где иммуноконъюгат содержит также последовательность вариательной области легкой цепи, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5; SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 205.

84. Иммуноконъюгат по п.81, в котором последовательность вариательной области тяжелой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей

RU 2012110127 A

RU 2012110127 A

мере на 80% идентична последовательности, выбранной из группы, включающей SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 204 и SEQ ID NO: 208.

85. Иммуноконъюгат по п.84, в котором последовательность вариабельной области тяжелой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, включающей SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 204 и SEQ ID NO: 208.

86. Иммуноконъюгат по п.82, в котором последовательность вариабельной области легкой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности, выбранной из группы, включающей SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 202 и SEQ ID NO: 206.

87. Иммуноконъюгат по п.86, в котором последовательность вариабельной области легкой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, включающей SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 202 и SEQ ID NO: 206.

88. Иммуноконъюгат по п.79, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 241 и SEQ ID NO: 243.

89. Иммуноконъюгат по п.79, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидом, который по меньшей мере на 80% идентичен последовательности, выбранной из группы, включающей SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 242 и SEQ ID NO: 244.

90. Иммуноконъюгат по п.89, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, включающей SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 242 и SEQ ID NO: 244.

91. Иммуноконъюгат по п.79 или 80, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 247 и SEQ ID NO: 249.

92. Иммуноконъюгат по п.79 или 80, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности, выбранной из группы, включающей SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 248 и SEQ ID NO: 250.

93. Иммуноконъюгат по п.92, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, включающей SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 248 и SEQ ID NO: 250.

94. Иммуноконъюгат по п.88, где иммуноконъюгат содержит также полипептидную последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 247 и SEQ ID NO: 249.

95. Иммуноконъюгат по п.28, в котором первый и второй антигенсвязывающие фрагменты являются специфическими для белка активации фибробластов (FAP).

96. Иммуноконъюгат по п.29, в котором первый или второй антигенсвязывающий фрагмент является специфическим для белка активации фибробластов (FAP).

97. Иммуноконъюгат по п.95 или 96, где иммуноконъюгат содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи, выбранную из группы, включающей: SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 159, SEQ ID

NO: 163, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 171 и SEQ ID NO: 175.

98. Иммуноконъюгат по п.95 или 96, где иммуноконъюгат содержит последовательность вариабельной области легкой цепи, выбранную из группы, включающей: SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 169 и SEQ ID NO: 173.

99. Иммуноконъюгат по п.97, где иммуноконъюгат содержит также последовательность вариабельной области легкой цепи, выбранную из группы, включающей: SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 169 и SEQ ID NO: 173.

100. Иммуноконъюгат по п.97, в котором последовательность вариабельной области тяжелой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности, выбранной из группы, включающей: SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 172 и SEQ ID NO: 176.

101. Иммуноконъюгат по п.100, в котором последовательность вариабельной области тяжелой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, включающей: SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 172 и SEQ ID NO: 176.

102. Иммуноконъюгат по п.98, в котором последовательность вариабельной области легкой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности, выбранной из группы, включающей: SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 170 и SEQ ID NO: 174.

103. Иммуноконъюгат по п.102, в котором последовательность вариабельной области легкой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, включающей: SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 158, SEQ ID

NO: 162, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 170 и SEQ ID NO: 174.

104. Иммуноконъюгат по п.95, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225 и SEQ ID NO: 227.

105. Иммуноконъюгат по п.95, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидом, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности, выбранной из группы, включающей SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228.

106. Иммуноконъюгат по п.105, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая выбрана из группы, включающей SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228.

107. Иммуноконъюгат по п.95 или 96, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233 и SEQ ID NO: 237.

108. Иммуноконъюгат по п.95 или 96, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности, выбранной из группы, включающей SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 234 и SEQ ID NO: 238.

109. Иммуноконъюгат по п.108, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая выбрана из группы, включающей SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 234 и SEQ ID NO: 238.

110. Иммуноконъюгат по п.95, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 221, и полипептидную последовательность SEQ ID NO: 231.

111. Иммуноконъюгат по п.95, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225 и SEQ ID NO: 227, и полипептидную последовательность SEQ ID NO: 229.

112. Иммуноконъюгат по п.95, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 213 и полипептидную последовательность SEQ ID NO: 233.

113. Иммуноконъюгат по п.95, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 217 и полипептидную последовательность SEQ ID NO: 237.

114. Иммуноконъюгат по п.28, в котором первый и второй антигенсвязывающие фрагменты являются специфическими для меланомного хондроитин-сульфатного протеогликана (MCSP).

115. Иммуноконъюгат по п.29, в котором первый или второй антигенсвязывающий фрагмент является специфическим для меланомного хондроитин-сульфатного протеогликана (MCSP).

116. Иммуноконъюгат по п.114 или 115, где иммуноконъюгат содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 257 или SEQ ID NO: 261.

117. Иммуноконъюгат по п.114 или 115, где иммуноконъюгат содержит последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO:

A
2
0
1
2
1
1
0
1
1
2
7
A
R
U

R
U
2
0
1
2
1
1
0
1
2
7
A

271.

118. Иммуноконъюгат по п.116, где иммуноконъюгат содержит также последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 271.

119. Иммуноконъюгат по п.116, в котором последовательность вариабельной области тяжелой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности SEQ ID NO: 258 или SEQ ID NO: 262.

120. Иммуноконъюгат по п.119, в котором последовательность вариабельной области тяжелой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 258 или SEQ ID NO: 262.

121. Иммуноконъюгат по п.117, в котором последовательность вариабельной области легкой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности SEQ ID NO: 260 или SEQ ID NO: 272.

122. Иммуноконъюгат по п.121, в котором последовательность вариабельной области легкой цепи кодируется полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 260 или SEQ ID NO: 272.

123. Иммуноконъюгат по п.114, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 251 или SEQ ID NO: 255.

124. Иммуноконъюгат по п.114, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидом, который по меньшей мере на 80% идентичен SEQ ID NO: 252 или SEQ ID NO: 256.

125. Иммуноконъюгат по п.124, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 252 или SEQ ID NO: 256.

126. Иммуноконъюгат по п.114 или 115, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность SEQ ID NO: 253 или SEQ ID NO: 265.

127. Иммуноконъюгат по п.114 или 115, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 254 или SEQ ID NO: 266.

128. Иммуноконъюгат по п.127, где иммуноконъюгат содержит полипептидную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 254 или SEQ ID NO: 266.

129. Иммуноконъюгат по одному из пп.123-125, где иммуноконъюгат содержит также полипептидную последовательность SEQ ID NO: 253 или SEQ ID NO: 265.

130. Иммуноконъюгат по пп.1, 9, 10, 15 и 22, в котором вариабельные области первого и второго антигенсвязывающих фрагментов являются специфическими для находящегося на клеточной поверхности антигена раковой клетки или инфицированной вирусом клетки или для молекулы внеклеточного матрикса (ECM), экспрессируемой в опухоли.

131. Иммуноконъюгат по п.130, в котором находящийся на клеточной поверхности антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген или вирусный антиген.

132. Иммуноконъюгат по пп.1, 9, 10 и 15, где иммуноконъюгат содержит только один эффекторный фрагмент; и этот эффекторный фрагмент представляет собой цитокин.

133. Иммуноконъюгат по п.132, в котором цитокин выбран из группы, включающей: интерлейкин-2 (IL-2), колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), интерферон-α (INF-α) и интерлейкин-12 (IL-12).

134. Иммуноконъюгат по п.133, в котором цитокин представляет собой IL-2.

135. Иммуноконъюгат по п.133, в котором цитокин представляет собой IL-12.

136. Иммуноконъюгат по п.132, в котором цитокин вызывает цитотоксический ответ

у клеток, несущих рецептор для указанного цитокина.

137. Иммуноконъюгат по п.132, в котором цитокин вызывает пролиферативный ответ у клеток, несущих рецептор для указанного цитокина.

138. Иммуноконъюгат по пп.1, 10, 15 и 22, где иммуноконъюгат содержит два эффекторных фрагмента; и указанные эффекторные фрагменты представляют собой цитокины.

139. Иммуноконъюгат по п.138, в котором каждый из цитокинов независимо друг от друга выбран из группы, включающей: IL-2, GM-CSF, INF- α и IL-12.

140. Иммуноконъюгат по п.139, в котором оба цитокина представляют собой IL-2.

141. Иммуноконъюгат по п.139, в котором оба цитокина представляют собой IL-12.

142. Иммуноконъюгат по п.138, в котором цитокины вызывают цитотоксический ответ у клеток, несущих рецепторы для указанных цитокинов.

143. Иммуноконъюгат по п.138, в котором цитокины вызывают пролиферативный ответ у клеток, несущих рецепторы для указанных цитокинов.

144. Иммуноконъюгат по пп.1, 9, 10, 15 и 22, где связывание иммуноконъюгата с рецептором эффекторного фрагмента характеризуется значением константы диссоциации (K_D), превышающим по меньшей мере в 2 раза значение для контрольного эффекторного фрагмента.

145. Иммуноконъюгат по пп.1, 9, 10, 15 и 22, где иммуноконъюгат ингибирует увеличение объема опухоли *in vivo* по меньшей мере на 30% в конце периода обработки.

146. Выделенный полинуклеотид, кодирующий фрагмент иммуноконъюгата по п.1 или 2, где полинуклеотид кодирует тяжелые цепи первого и второго антигенсвязывающих фрагментов и первый эффекторный фрагмент.

147. Выделенный полинуклеотид, кодирующий фрагмент иммуноконъюгата по п.1 или 2, где полинуклеотид кодирует легкие цепи первого и второго антигенсвязывающих фрагментов и первый эффекторный фрагмент.

148. Выделенный полинуклеотид, кодирующий фрагмент иммуноконъюгата по п.1 или 2, где полинуклеотид кодирует одну легкую цепь первого антигенсвязывающего фрагмента, одну тяжелую цепь второго антигенсвязывающего фрагмента и первый эффекторный фрагмент.

149. Выделенный полинуклеотид, кодирующий фрагмент иммуноконъюгата по одному из пп.3-8, где полинуклеотид кодирует тяжелые цепи и первой, и второй молекул Fab и эффекторный фрагмент.

150. Выделенный полинуклеотид, кодирующий фрагмент иммуноконъюгата по одному из пп.3-8, где полинуклеотид кодирует легкие цепи и первой, и второй молекул Fab и эффекторный фрагмент.

151. Выделенный полинуклеотид, кодирующий фрагмент иммуноконъюгата по одному из пп.3-8, где полинуклеотид кодирует одну легкую цепь первой молекулы Fab, одну тяжелую цепь второй молекулы Fab и эффекторный фрагмент.

152. Выделенный полинуклеотид, кодирующий иммуноконъюгат по п.9.

153. Выделенный полинуклеотид, кодирующий фрагмент иммуноконъюгата по одному из пп.10-20, где иммуноконъюгат содержит только один эффекторный фрагмент; и где полинуклеотид кодирует один из антигенсвязывающих фрагментов и эффекторный фрагмент.

154. Выделенный полинуклеотид, кодирующий фрагмент иммуноконъюгата по одному из пп.10-21, где иммуноконъюгат содержит два эффекторных фрагмента; и где полинуклеотид кодирует один из антигенсвязывающих фрагментов и один из эффекторных фрагментов.

155. Выделенный полинуклеотид, кодирующий фрагмент иммуноконъюгата по одному из пп.22-26, где полинуклеотид содержит последовательность, которая кодирует

вариабельную область тяжелой цепи первого антигенсвязывающего фрагмента и первый эффекторный фрагмент.

156. Выделенный полинуклеотид, кодирующий фрагмент иммуноконъюгата по одному из пп.22-26, где полинуклеотид содержит последовательность, которая кодирует вариабельную область легкой цепи первого антигенсвязывающего фрагмента и первый эффекторный фрагмент.

157. Кассета экспрессии, содержащая полинуклеотидную последовательность по одному из пп.46-156.

158. Экспрессионный вектор, который содержит кассету экспрессии по п.157.

159. Клетка-хозяин, содержащая экспрессионный вектор по п.158.

160. Клетка-хозяин по п.159, отличающаяся также тем, что представляет собой прокариотическую клетку-хозяина.

161. Клетка-хозяин по п.159, отличающаяся также тем, что представляет собой эукариотическую клетку-хозяина.

162. Способ получения иммуноконъюгата по одному из пп.1-145, заключающийся в том, что культивируют клетку-хозяина по одному из пп.159-161 в условиях, пригодных для экспрессии иммуноконъюгата.

163. Способ усиления пролиферации и дифференцировки активированных Т-лимфоцитов, заключающийся в том, что приводят в контакт активированный Т-лимфоцит с взятым в эффективном количестве иммуноконъюгатом по одному из пп.1-145.

164. Способ по п.163, в котором иммуноконъюгат индуцирует активность цитотоксической Т-клетки (CTL).

165. Способ усиления пролиферации и дифференцировки активированных В-лимфоцитов, заключающийся в том, что приводят в контакт активированный В-лимфоцит с взятым в эффективном количестве иммуноконъюгатом по одному из пп.1-134, 136-140 или 142-145.

166. Способ усиления пролиферации и дифференцировки естественных клеток-киллеров (NK), заключающийся в том, что приводят в контакт NK-клетку с взятым в эффективном количестве иммуноконъюгатом по одному из пп.1-145.

167. Способ по п.166, в котором иммуноконъюгат индуцирует противоопухолевую цитотоксичность лимфокинактированных NK-клеток (LAK).

168. Способ по одному из пп.163-167, в котором по меньшей мере один эффекторный фрагмент иммуноконъюгата представляет собой IL-2.

169. Способ усиления пролиферации и дифференцировки гранулоцита, моноцита или дендритной клетки, заключающийся в том, что приводят в контакт гранулоцит, моноцит или дендритную клетку с взятым в эффективном количестве иммуноконъюгатом по одному из пп.1-133, 137-139 или 143-145.

170. Способ по п.169, в котором по меньшей мере один эффекторный фрагмент иммуноконъюгата представляет собой GM-CSF.

171. Способ усиления дифференцировки Т-лимфоцитов, заключающийся в том, что приводят в контакт Т-лимфоцит с взятым в эффективном количестве иммуноконъюгатом по одному из пп.1-145.

172. Способ по одному из пп.163, 166 или 171, в котором по меньшей мере один эффекторный фрагмент иммуноконъюгата представляет собой IL-12.

173. Способ ингибирования репликации вирусов, заключающийся в том, что приводят в контакт инфицированную вирусом клетку с взятым в эффективном количестве иммуноконъюгатом по одному из пп.1-133, 138, 139, 144 или 145.

174. Способ повышающей регуляции экспрессии главного комплекса гистосовместимости I (ГКС I), заключающийся в том, что приводят в контакт клетку

с взятым в эффективном количестве иммуноконъюгатом по одному из пп.1-133, 138, 139, 144 или 145.

175. Способ по одному из пп.173 или 174, в котором по меньшей мере один эффекторный фрагмент иммуноконъюгата представляет собой IFN- α .

176. Способ индукции гибели клеток, заключающийся в том, что обрабатывают клетку взятым в эффективном количестве иммуноконъюгатом по одному из пп.1-132, 136, 138, 142, 144 или 145.

177. Способ по п.176, в котором иммуноконъюгат является специфическим для EDB.

178. Способ по п.176, в котором иммуноконъюгат является специфическим для TMC-A1.

179. Способ по п.176, в котором иммуноконъюгат является специфическим для TNC-A2.

180. Способ по п.176, в котором иммуноконъюгат является специфическим для MCSP.

181. Способ по п.176, в котором эффекторный фрагмент иммуноконъюгата выбирают из группы, включающей: IL-2, фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и фактор некроза опухоли- β (TNF- β).

182. Способ по п.181, в котором эффекторный фрагмент представляет собой IL-2.

183. Способ индукции хемотаксиса клетки-мишени, заключающийся в том, что обрабатывают клетку-мишень взятым в эффективном количестве иммуноконъюгатом по одному из пп.1-132, 138, 144 или 145.

184. Способ по п.183, в котором эффекторный фрагмент иммуноконъюгата выбирают из группы, включающей: интерлейкин-8 (IL-8), воспалительный белок макрофагов-1 α (MIP-1 α), воспалительный белок макрофагов-1 β (MIP-1 β) и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β).

185. Способ по пп.163, 165, 166, 169, 171, 173, 174, 176, 183, в котором обрабатывают клетку *in vivo*.

186. Способ лечения болезни у индивидуума, заключающийся в том, что вводят индивидууму в терапевтически эффективном количестве композицию, которая содержит иммуноконъюгат по одному из пп.1-145.

187. Способ по п.186, в котором болезнь представляет собой рак.

188. Способ по п.186 или 187, в котором иммуноконъюгат является специфическим для EDB.

189. Способ по п.186 или 187, в котором является специфическим для TNC-A1.

190. Способ по п.186 или 187, в котором является специфическим для TNC-A2.

191. Способ по п.186 или 187, в котором является специфическим для FAP.

192. Способ по п.186 или 187, в котором является специфическим для MCSP.

193. Способ по п.186, в котором иммуноконъюгат содержит IL-2.

194. Способ по п.186, в котором композицию вводят внутривенно, внутрикожно, внутриартериально, внутрибрюшинно, внутрь повреждения, внутрь черепа, внутрисуставно, внутрь предстательной железы, внутрь селезенки, внутрь почки, внутриплеврально, внутритрахеально, внутрь носа, в стекловидное тело, внутривагинально, внутривагинально, местно, внутрь опухоли, внутримышечно, подкожно, подконъюнктивально, внутрь пузыря, мукозально, внутривнутрикардиально, внутривнутрипупочно, внутрь глаза, орально, местно, локально, путем ингаляции, инъекции, инфузии, длительной инфузии, локальной перфузии с промывкой клеток-мишеней непосредственно, с помощью катетера, с помощью лаважа, в виде крема или в составе липидной композиции.

195. Композиция, содержащая иммуноконъюгат по одному из пп.1-145 и фармацевтический носитель.

196. Иммуноконъюгат по пп.1, 9, 10, 15, 22 или композиция по п.195, предназначенные

для приготовления лекарственного средства для лечения болезни у пациента, который нуждается в этом.

197. Имуноконъюгат по п.196, где болезнь представляет собой рак.

198. Применение имуноконъюгата по одному из пп.1-145 или композиции по п.195 для приготовления лекарственного средства для лечения болезни у пациента, который нуждается в этом.

199. Применение по п.198, в котором болезнь представляет собой рак.

200. Имуноконъюгат по пп.1, 9, 10, 15, 22, предназначенный для лечения болезни у пациента, который нуждается в этом.

201. Имуноконъюгат по п.200, где болезнь представляет собой рак.

R U 2 0 1 2 1 1 0 1 1 2 7 A

R U 2 0 1 2 1 1 0 1 2 7 A