

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

(21)(22) Заявка: 2018145961, 06.06.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

07.06.2016 US 62/346,854;

09.12.2016 US 62/432,299

(43) Дата публикации заявки: 14.07.2020 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.01.2019

(86) Заявка РСТ:

US 2017/036075 (06.06.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2017/214092 (14.12.2017)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(71) Заявитель(и):

МАКРОДЖЕНИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

БОНВИНИ, Эцио (US),**КЁНИГ, Скотт (US),****ДЖОНСОН, Лесли С. (US),****МУР, Пол А. (US),****АЛДЕРСОН, Ральф, Ф. (US),****УИГГИНТОН, Джон Марк (US)**(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Применение первой связывающей молекулы и второй связывающей молекулы для лечения рака или связанного с патогеном заболевания, при этом:

(1) указанная первая связывающая молекула способна иммуноспецифично связываться с PD-1 или природным лигандом PD-1, и

(2) указанная вторая связывающая молекула способна опосредовать перенаправленное уничтожение клетки-мишени, причем указанная клетка-мишень представляет собой:

(а) раковую клетку, которая экспрессирует раковый антиген; или

(б) инфицированную патогеном клетку, которая экспрессирует связанный с патогеном антиген.

2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что:

(А) указанная первая связывающая молекула способна ингибировать связывание PD-1 с природным лигандом PD-1; и

(В) указанная вторая связывающая молекула содержит:

(1) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с молекулой клеточной поверхности эффекторной клетки; и

(2) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с указанным раковым антигеном, или эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с указанным связанным с патогеном антигеном.

3. Применение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что:
указанная первая связывающая молекула содержит диатело, scFv, антитело или TandAb;
указанная вторая связывающая молекула содержит биспецифичное диатело, CAR, BiTe или биспецифичное антитело; и
указанное диатело необязательно состоит из двух полипептидных цепей, трех полипептидных цепей, четырех полипептидных цепей или пяти полипептидных цепей.

4. Применение по п. 3, отличающееся тем, что:
указанная первая связывающая молекула, и/или указанная вторая связывающая молекула, содержит домен CH2-CH3 и необязательно содержит один или более из шарнирного домена, домена CL или домена CH1;
указанный домен CH2-CH3, шарнирный домен, домен CL или домен CH1 необязательно происходят из антитела IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4;
указанный домен CH2-CH3 необязательно содержит одну или более замен аминокислот, выбранных из: L234A, L235A, D265A, N297Q и N297G;
указанный CH2-CH3 домен необязательно содержит две или более замен аминокислот, выбранных из: T250Q, M252Y, S254T, T256E, K288D, T307Q, V308P, A378V, M428L, N434A, H435K и Y436I;
указанный домен CH2-CH3 необязательно содержит замену аминокислоты T366W или замены аминокислот T366S, L368A и Y407V; и/или
указанный шарнирный домен необязательно содержит замену аминокислоты S228P.

5. Применение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что указанная первая связывающая молекула содержит первый эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с PD-1.

6. Применение по п. 5, отличающееся тем, что указанный первый эпитопсвязывающий домен содержит:

шесть CDR, приведенных в последовательности SEQ ID NO: 106 и 108, 106 и 109, 106 и 110, 107 и 108, 107 и 109 или 107 и 110; или

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 106, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 108, домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 106, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 109, домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 106, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 110, домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 107, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 108, домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 107, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 109, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 107, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 110.

7. Применение по п. 6, отличающееся тем, что указанный эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с PD-1, содержит шесть CDR, приведенных в последовательности SEQ ID NO: 106 и 109; или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 106, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 109.

8. Применение по п. 7, отличающееся тем, что указанная первая связывающая молекула представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 186, и легкую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 187.

9. Применение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что указанная первая связывающая молекула содержит второй эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с эпитопом молекулы, которая не является PD-1 или природным лигандом PD-1.

10. Применение по п. 9, отличающееся тем, что указанный второй эпитопсвязывающий домен является частью антитела, способного иммуноспецифично связываться с эпитопом CD 137, LAG-3, OX40, TIGIT, TIM-3 или VISTA.

11. Применение по п. 10, отличающееся тем, что указанный второй эпитопсвязывающий домен является частью антитела, способного иммуноспецифично связываться с эпитопом LAG-3, и содержит:

шесть CDR домена VL антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 274, и домена VH антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 275; или

домен VL антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 274, и домен VH антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 275.

12. Применение по п. 11, отличающееся тем, что указанная первая связывающая молекула представляет собой биспецифичное диатело, содержащее полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 274, и полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 275.

13. Применение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что указанная вторая связывающая молекула содержит:

эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с эпитопом связанного с патогеном антигена, и

указанный связанный с патогеном антиген выбран из группы, состоящей из: белка инфицированной вирусом простого герпеса клетки (ICP) 47, gD вируса простого герпеса, LMP-1 вируса Эпштейна-Барр, LMP-2A вируса Эпштейна-Барр, LMP-2B вируса Эпштейна-Барр, гликопротеина оболочки вируса иммунодефицита человека, gp160 вируса иммунодефицита человека, gp120 вируса иммунодефицита человека, gp41 вируса иммунодефицита человека, E6 вируса папилломы человека, E7 вируса папилломы человека, gp64 вируса Т-клеточного лейкоза человека, gp46 вируса Т-клеточного лейкоза человека и gp21 вируса Т-клеточного лейкоза человека.

14. Применение по п. 13, отличающееся тем, что указанный связанный с патогеном антиген представляет собой gp120 вируса иммунодефицита человека или gp41 вируса иммунодефицита человека и указанный эпитопсвязывающий домен, способный иммуноспецифично связываться с эпитопом связанного с патогеном антигена, содержит:

шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 267 и 268 или 269 и 270; или

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 267, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 268, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 269, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 270.

15. Применение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что указанная вторая связывающая молекула содержит:

эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с эпитопом ракового антигена, и

указанный раковый антиген выбран из группы, состоящей из: 19.9, 4.2, A33, ADAM-9, AN6, ALCAM, B1, B7-H3, BAGE, бета-катенина, антигенов группы крови ALe^b/Le^y, антигена лимфомы Беркитта 38.13, C14, CA125, карбоксипептидазы М, CD5, CD19, CD20, CD22, CD23, CD25, CD27, CD28, CD33, CD36, CD40/CD154, CD45, CD56, CD46, CD52, CD56, CD79a/CD79b, CD103, CD123, CD317, CDK4, CEA, CEACAM5/CEACAM6, CO17-1A, CO-43, CO-514, CTA-1, CTLA-4, цитокератина 8, D1.1, D156-22, DR5, ряда E₁, EGFR, рецептора эфрина, Erb, GAGE, ганглиозида GD2/GD3/GM2, GICA 19-9, gp100,

Gp37, gp75, gpA33, HER2/neu, HMFG, E6 вируса папилломы человека/E7 вируса папилломы человека, HMW-MAA, I-антигена, IL13R α 2, интегрин β 6, JAM-3, KID3, KID31, общего антигена карциномы KS 1/4, L6, L20, LEA, LUCA-2, M1:22:25:8, M18, M39, MAGE, MART, мезотелина, MUC-1, MUM-1, Myl, N-ацетилглюкозаминилтрансферазы, неогликопротеина, NS-10, OFA-1, OFA-2, онкостатина M, p15, p97, PEM, PEMA, PIPA, PSA, PSMA, простатической кислой фосфатазы, R₂₄, ROR1, сфинголипида, SSEA-1, SSEA-3, SSEA-4, sTn, пептида, происходящего из T-рецептора, T_{5A}7, TAG-72, TL5, рецептора ФНО, рецептора ФНО- γ , TRA-1-85, рецептора трансферрина, 5T4, TSTA, VEGF, рецептора VEGF, VEP8, VEP9, VIM-D5 и гаптена Y, Le^y.

16. Применение по п. 15, отличающееся тем, что:

указанный раковый антиген выбран из группы, состоящей из: B7-H3, CD123, gpA33, CD19, 5T4 и IL13R α 2, и

указанный эпитопсвязывающий домен, способный иммуноспецифично связываться с эпитопом ракового антигена, содержит:

шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 213 и 214, 215 и 217, 215 и 218, 216 и 217, 216 и 218, 219 и 220, 221 и 225, 221 и 226, 221 и 227, 221 и 228, 221 и 229, 221 и 230, 222 и 225, 222 и 226, 222 и 227, 222 и 228, 222 и 229, 222 и 230, 223 и 225, 223 и 226, 223 и 227, 223 и 228, 223 и 229, 223 и 230, 224 и 225, 224 и 226, 224 и 227, 224 и 228, 224 и 229, 224 и 230, 231 и 232, 247 и 248, 263 и 264, 265 и 266, 257 и 258, 259 и 260 или 261 и 262; или

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 213, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 214,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 215, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 217,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 215, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 218,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 216, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 217,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 216, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 218,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 219, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 220,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 221, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 225,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 221, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 226,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 221, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 227,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 221, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 228,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 221, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 229,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 221, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 230,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 222, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 225,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 222, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 226,

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 222, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 227,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 222, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 228,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 222, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 229,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 222, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 230,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 223, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 225,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 223, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 226,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 223, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 227,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 223, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 228,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 223, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 229,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 223, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 230,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 224, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 225,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 224, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 226,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 224, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 227,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 224, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 228,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 224, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 229,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 224, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 230,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 231, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 232,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 247, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 248,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 263, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 264,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 265, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 266,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 257, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 258,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 259, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 260, или

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 261, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 262.

17. Применение по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что:

указанная вторая связывающая молекула содержит эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с эпитопом молекулы клеточной поверхности эффекторной клетки; и

указанная молекула клеточной поверхности эффекторной клетки выбрана из группы, состоящей из: CD2, CD3, CD8, CD 16, TCR и NKG2D.

18. Применение по п. 17, отличающееся тем, что указанная молекула клеточной поверхности представляет собой CD3 и указанный эпитопсвязывающий домен содержит: шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 192 и 193 или 194 и 193; или

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 192, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193, или

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 194, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193.

19. Применение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что указанная вторая связывающая молекула представляет собой биспецифичное диатело.

20. Применение по п. 19, отличающееся тем, что указанное биспецифичное диатело содержит первую полипептидную цепь, содержащую полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 271, вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 272, и третью полипептидную цепь, содержащую полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 273.

21. Применение по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что:

(А) указанная первая связывающая молекула представляет собой антитело или биспецифичное диатело, содержащее первый эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с PD-1, и указанный первый эпитопсвязывающий домен содержит шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 106 и 109, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 106, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 109; и

(В) указанная вторая связывающая молекула представляет собой биспецифичное диатело, содержащее:

(1) (а) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с раковым антигеном B7-H3 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 222 и 226, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 222, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 226; и

(b) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с CD3 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 192 и 193, или 194 и 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 192, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 194, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193; или

(2) (а) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с раковым антигеном CD123 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 263 и 264, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 263, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 264; и

(b) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с CD3 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 192 и 193, или 194 и 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 192, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 194, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193; или

(3) (а) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с раковым антигеном gpA33 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 247 и 248, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 247, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 248; и

(b) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с CD3 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 192 и 193, или 194 и 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 192, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 194, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193; или

(4) (a) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с антигеном вируса иммунодефицита человека и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 267 и 268, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 267, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 268; и

(b) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с CD3 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 192 и 193, или 194 и 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 192, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 194, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193; или

(5) (a) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с антигеном вируса иммунодефицита человека и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 269 и 270, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 269, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 270; и

(b) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с CD3 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 192 и 193, или 194 и 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 192, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 194, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193.

22. Применение по п. 21, отличающееся тем, что указанная первая связывающая молекула представляет собой:

(1) антитело, содержащее тяжелую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 186, и легкую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 187; или

(2) биспецифичное диатело, содержащее второй эпитопсвязывающий домен, который содержит:

(a) шесть CDR домена VL антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 274, и домена VH антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 275, или

(b) домен VL антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 274, и домен VH антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 275; или

(3) биспецифичное диатело, содержащее полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 274, и полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 275.

23. Применение по п. 21 или 22, отличающееся тем, что указанная вторая связывающая молекула содержит первую полипептидную цепь, содержащую полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 271, вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 272, и третью полипептидную цепь, содержащую полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 273.

ID NO: 109, домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 107, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 108, домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 107, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 109, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 107, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 110.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, отличающаяся тем, что указанный эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с PD-1, содержит шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 106 и 109; или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 106, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 109.

31. Фармацевтическая композиция по п. 30, отличающаяся тем, что указанная первая связывающая молекула представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 186, и легкую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 187.

32. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 24-30, отличающаяся тем, что указанная первая связывающая молекула содержит второй эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с эпитопом молекулы, которая не является PD-1 или природным лигандом PD-1.

33. Фармацевтическая композиция по п. 32, отличающаяся тем, что указанный второй эпитопсвязывающий домен является частью антитела, способного иммуноспецифично связываться с эпитопом CD 137, LAG-3, OX40, TIGIT, TIM-3 или VISTA.

34. Фармацевтическая композиция по п. 33, отличающаяся тем, что указанный второй эпитопсвязывающий домен является частью антитела, способного иммуноспецифично связываться с эпитопом LAG-3, и содержит:

шесть CDR домена VL антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 274, и в домене VH антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 275; или

домен VL антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 274, и домен VH антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 275.

35. Фармацевтическая композиция по п. 34, отличающаяся тем, что указанная первая связывающая молекула представляет собой биспецифичное антитело, содержащее полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 274, и полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 275.

36. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 24-35, отличающаяся тем, что указанная вторая связывающая молекула содержит:

эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с эпитопом связанного с патогеном антигена, и

указанный связанный с патогеном антиген выбран из группы, состоящей из: белка инфицированной вирусом простого герпеса клетки (ICP) 47, gD вируса простого герпеса, LMP-1 вируса Эпштейна-Барр, LMP-2A вируса Эпштейна-Барр, LMP-2B вируса Эпштейна-Барр, гликопротеина оболочки вируса иммунодефицита человека, gp160 вируса иммунодефицита человека, gp120 вируса иммунодефицита человека, gp41 вируса иммунодефицита человека, E6 вируса папилломы человека, E7 вируса папилломы человека, gp64 вируса Т-клеточного лейкоза человека, gp46 вируса Т-клеточного лейкоза человека и gp21 вируса Т-клеточного лейкоза человека.

37. Фармацевтическая композиция по п. 36, отличающаяся тем, что указанный связанный с патогеном антиген представляет собой gp120 вируса иммунодефицита

человека или gp41 вируса иммунодефицита человека и эпитопсвязывающий домен, способный иммуноспецифично связываться с эпитопом связанного с патогеном антигена, содержит:

шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 267 и 268 или 269 и 270; или

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 267, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 268, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 269, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 270.

38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 24-35, отличающаяся тем, что указанная вторая связывающая молекула содержит:

эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с эпитопом ракового антигена, и

указанный раковый антиген выбран из группы, состоящей из: 19.9, 4.2, A33, ADAM-9, АН6, ALCAM, B1, B7-H3, BAGE, бета-катенина, антигенов группы крови ALe^b/Le^y, антигена лимфомы Беркитта 38.13, C14, CA125, карбоксипептидазы М, CD5, CD19, CD20, CD22, CD23, CD25, CD27, CD28, CD33, CD36, CD40/CD154, CD45, CD56, CD46, CD52, CD56, CD79a/CD79b, CD103, CD123, CD317, CDK4, CEA, CEACAM5/CEACAM6, CO17-1A, CO-43, CO-514, CTA-1, CTLA-4, цитокератина 8, D1.1, D₁56-22, DR5, ряда E₁, EGFR, рецептора эфрина, Erb, GAGE, ганглиозида GD2/GD3/GM2, GICA 19-9, gp100, Grp37, gp75, gpA33, HER2/neu, HMFG, E6 вируса папилломы человека/E7 вируса папилломы человека, HMW-MAA, I-антигена, IL13Rα2, интегрин β6, JAM-3, KID3, KID31, общего антигена карциномы KS 1/4, L6, L20, LEA, LUCA-2, M1:22:25:8, M18, M39, MAGE, MART, мезотелина, MUC-1, MUM-1, Myl, N-ацетилглюкозаминилтрансферазы, неогликопротеина, NS-10, OFA-1, OFA-2, онкостатина М, p15, p97, PEM, PEMA, PIPA, PSA, PSMA, простатической кислой фосфатазы, R₂₄, ROR1, сфинголипида, SSEA-1, SSEA-3, SSEA-4, sTn, пептида, происходящего из Т-рецептора, T₅A₇, TAG-72, TL5, рецептора ФНО, рецептора ФНО-γ, TRA-1-85, рецептора трансферрина, 5T4, TSTA, VEGF, рецептора VEGF, VEP8, VEP9, VIM-D5 и гаптена Y, Le^y.

39. Фармацевтическая композиция по п. 38, отличающаяся тем, что: указанный раковый антиген выбран из группы, состоящей из: B7-H3, CD123, gpA33, CD19, 5T4 и IL13Rα2, и

указанный эпитопсвязывающий домен, способный к иммуноспецифичному связыванию с эпитопом ракового антигена, содержит:

шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 213 и 214, 215 и 217, 215 и 218, 216 и 217, 216 и 218, 219 и 220, 221 и 225, 221 и 226, 221 и 227, 221 и 228, 221 и 229, 221 и 230, 222 и 225, 222 и 226, 222 и 227, 222 и 228, 222 и 229, 222 и 230, 223 и 225, 223 и 226, 223 и 227, 223 и 228, 223 и 229, 223 и 230, 224 и 225, 224 и 226, 224 и 227, 224 и 228, 224 и 229, 224 и 230, 231 и 232, 247 и 248, 263 и 264, 265 и 266, 257 и 258, 259 и 260 или 261 и 262; или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 213, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 214,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 215, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 217,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 215, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 218,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 216, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 217,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 216, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 218,

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

RU 2018145961 A

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 231, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 232,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 247, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 248,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 263, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 264,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 265, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 266,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 257, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 258,

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 259, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 260, или

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 261, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 262.

40. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 24-39, отличающаяся тем, что: указанная вторая связывающая молекула содержит эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с эпитопом молекулы клеточной поверхности эффекторной клетки; и

указанная молекула клеточной поверхности эффекторной клетки выбрана из группы, состоящей из: CD2, CD3, CD8, CD 16, TCR и NKG2D.

41. Фармацевтическая композиция по п. 40, отличающаяся тем, что указанная молекула клеточной поверхности представляет собой CD3 и указанный эпитопсвязывающий домен содержит:

шесть CDR, имеющих последовательность SEQ ID NO: 192 и 193 или 194 и 193; или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 192, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193, или

домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 194, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193.

42. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 24-41, отличающаяся тем, что указанная вторая связывающая молекула представляет собой биспецифичное диатело.

43. Фармацевтическая композиция по п. 42, отличающаяся тем, что указанное биспецифичное диатело содержит первую полипептидную цепь, содержащую полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 271, вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 272, и третью полипептидную цепь, содержащую полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 273.

44. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 24-41, отличающаяся тем, что:

(А) указанная первая связывающая молекула представляет собой антитело или биспецифичное диатело, содержащее первый эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с PD-1, и указанный первый эпитопсвязывающий домен содержит шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 106 и 109, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 106, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 109; и

(В) указанная вторая связывающая молекула представляет собой биспецифичное диатело, содержащее:

(1) (а) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с раковым антигеном B7-H3 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 222 и 226, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 222, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 226; и

(b) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться

с CD3 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 192 и 193, или 194 и 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 192, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 194, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193; или

(2) (a) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с раковым антигеном CD123 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 263 и 264, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 263, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 264; и

(b) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с CD3 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 192 и 193, или 194 и 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 192, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 194, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193; или

(3) (a) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с раковым антигеном gpA33 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 247 и 248, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 247, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 248; и

(b) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с CD3 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 192 и 193, или 194 и 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 192, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 194, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193; или

(4) (a) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с антигеном вируса иммунодефицита человека и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 267 и 268, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 267, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 268; и

(b) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с CD3 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 192 и 193, или 194 и 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 192, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 194, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193; или

(5) (a) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с антигеном вируса иммунодефицита человека и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 269 и 270, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 269, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 270; и

(b) эпитопсвязывающий домен антитела, способного иммуноспецифично связываться с CD3 и содержащего шесть CDR, представленных в последовательности SEQ ID NO: 192 и 193, или 194 и 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 192, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193, или домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 194, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 193.

45. Фармацевтическая композиция по п. 44, отличающаяся тем, что указанная первая связывающая молекула представляет собой:

(1) антитело, содержащее тяжелую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO:

186, и легкую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 187; или

(2) биспецифичное диатело, содержащее второй эпитопсвязывающий домен, который содержит:

(а) шесть CDR домена VL антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 274, и домена VH антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 275, или

(б) домен VL антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 274, и домен VH антитела, способного иммуноспецифично связываться с LAG-3, указанный домен представлен в полипептиде SEQ ID NO: 275; или

(3) биспецифичное диатело, содержащее полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 274, и полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 275.

46. Фармацевтическая композиция по п. 44 или п. 45, отличающаяся тем, что указанная вторая связывающая молекула содержит первую полипептидную цепь, содержащую полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 271, вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 272, и третью полипептидную цепь, содержащую полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 273.

47. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 24-46, в котором указанные связывающие молекулы отделены друг от друга в одном или более контейнерах.