

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2020144342, 28.08.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.11.2014 US 62/078,942;
28.08.2014 US 62/043,273(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2017110044 27.03.2017

(43) Дата публикации заявки: 18.02.2021 Бюл. № 5

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"(71) Заявитель(и):
ДЖУНО ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
ЧЭНЬ, Янь (US),
ШАМАХ, Стив (US),
ПАЗМАНЬ, Чаба (US),
ДАТТА-СИММОНЗ, Джую (US)

(54) АНТИТЕЛА И ХИМЕРНЫЕ АНТИГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, СПЕЦИФИЧНЫЕ К CD19

(57) Формула изобретения

1. Антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент, где указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент включают вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связываются с человеческим CD19, и, где:

(a) VH область включает определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 18, 19 и 20, соответственно; и VL область включает определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (CDR-L1), CDR-L2 и CDR-L3, включающие: аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 151, 26 и 118, соответственно; SEQ ID NO: 28, 156 и 116, соответственно; SEQ ID NO: 150, 22 и 120, соответственно, SEQ ID NO: 28, 153 и 158, соответственно; SEQ ID NO: 74, 94 и 103, соответственно; SEQ ID NO: 148, 94 и 103, соответственно; SEQ ID NO: 75, 95 и 104, соответственно; или SEQ ID NO: 21, 22 и 159, соответственно; или

(b) VH область включает CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 18, 81 и 145, соответственно; и область VL включает CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 147, 154 и 121, соответственно; или

(c) VH область включает CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 18, 72 и 20, соответственно; и область VL включает CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 77, 97 и 106, соответственно; или SEQ ID NO: 80, 100 и 109, соответственно; или

RU 2020144342 A

RU 2020144342 A

РУ 2020144342 А

(d) область VH включает CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 160, 161 и 162, соответственно; и область VL включает CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 163, 164 и 165, соответственно.

2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с человеческим CD19, включающие:

(а) определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленной в SEQ ID NO: 183; и определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (CDR-L1), CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (VL), представленной в SEQ ID NO: 203; или

(б) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленной в SEQ ID NO: 184; и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (VL), представленной в SEQ ID NO: 204; или

(с) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленной в SEQ ID NO: 181; и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (VL), представленной в SEQ ID NO: 201; или

(д) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленной в SEQ ID NO: 172; и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (VL), представленной в SEQ ID NO: 192; или

(е) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленной в SEQ ID NO: 62; и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (VL), представленной в SEQ ID NO: 68; или

(ф) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленной в SEQ ID NO: 166; и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (VL), представленной в SEQ ID NO: 186; или

(г) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности

R U 2 0 2 0 1 4 4 3 4 2 A

последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленной в SEQ ID NO: 175; и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (VL), представленной в SEQ ID NO: 195; или

(o) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленной в SEQ ID NO: 176; и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (VL), представленной в SEQ ID NO: 196; или

(p) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленной в SEQ ID NO: 177; и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (VL), представленной в SEQ ID NO: 197; или

(q) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленной в SEQ ID NO: 178; и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (VL), представленной в SEQ ID NO: 198; или

(r) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленной в SEQ ID NO: 179; и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (VL), представленной в SEQ ID NO: 199; или

(s) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленной в SEQ ID NO: 182; и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 содержащихся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (VL), представленной в SEQ ID NO: 202.

3. Антилого против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по п.2, где:

(а) VH область включает определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 18, 19 и 20, соответственно; и VL область включает определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (CDR-L1), CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 151, 26 и 118, соответственно; SEQ ID NO: 28, 156 и 116, соответственно; SEQ ID NO: 150, 22 и 120, соответственно; SEQ ID NO: 28, 153 и 158, соответственно; SEQ ID NO: 74, 94 и 103, соответственно; SEQ ID NO: 148, 94 и 103, соответственно; SEQ ID NO: 75, 95 и 104, соответственно; или SEQ ID NO: 21, 22 и 159, соответственно; или

R U 2 0 2 0 1 4 4 3 4 2 A

(b) VH область включает CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 18, 81 и 145, соответственно; и VL область включает CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 147, 154 и 121, соответственно; или

(c) VH область включает CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 18, 72 и 20, соответственно; и VL область включает CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 80, 100 и 109, соответственно; или

(d) VH область включает CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, включающие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 160, 161 и 162, соответственно; и VL область включает CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, включающие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 163, 164 и 165, соответственно.

4. Антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-3, где:

VH область включает последовательность идентичную по меньшей мере на 90% с аминокислотной последовательностью VH области, представленной в любой из SEQ ID NO: 62, 166-179 или 181-184; и/или

VL область включает последовательность, идентичную по меньшей мере на 90 % с аминокислотной последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO: 68, 186-199 или 201-204.

5. Антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-3, где:

VH область антитела или фрагмента включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 62, 166-179 или 181-184; и/или

VL область антитела или фрагмента включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 68, 186-199 или 201-204.

6. Антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-3, где:

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности, которые обладают по меньшей мере 90% идентичностью с аминокислотными последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 183 и 203, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности, которые обладают по меньшей мере 90% идентичностью с аминокислотными последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 184 и 204, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности, которые обладают по меньшей мере 90% идентичностью с аминокислотными последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 181 и 201, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности, которые обладают по меньшей мере 90% идентичностью с аминокислотными последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 172 и 192, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности, которые обладают по меньшей мере 90% идентичностью с аминокислотными последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 62 и 68, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности, которые обладают по меньшей мере 90% идентичностью с

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности, которые обладают по меньшей мере 90% идентичностью с аминокислотными последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 182 и 202, соответственно.

7. Антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-3, где:

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 183 и 203, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 184 и 204, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 181 и 201, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 172 и 192, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 62 и 68, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 166 и 186, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 167 и 187, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 168 и 188, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 169 и 189, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 170 и 190, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 171 и 191, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 173 и 193, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 174 и 194, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 175 и 195, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 176 и 196, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 177 и 197, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 178 и 198, соответственно;

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 179 и 199, соответственно; или

VH и VL области антитела или фрагмента включают аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 182 и 202, соответственно.

8. Антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-7, где:

антитело специфично связывается с таким же или перекрывающимся эпитопом CD19, как эпитоп, специфично связываемый референсным антителом против CD19, выбранным из группы, состоящей из FMC63 и SJ25C1; и/или антитело конкурирует за связывание с CD19 с антителом против CD19, выбранным из группы, состоящей из FMC63 и SJ25C1.

R U 2 0 2 0 1 4 4 3 4 2 A

R U 2 0 2 0 1 4 4 3 4 2 A

9. Антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-8, где антитело обладает аффинностью связывания, которая является по меньшей мере такой же высокой или по существу такой же высокой, как аффинность связывания с CD19 у референсного антитела против CD19, выбранного из группы, состоящей из FMC63 и SJ25C1.

10. Антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-9, где аффинность связывания (EC50) и/или константа диссоциации антитела с человеческим CD19 составляет или примерно составляет или меньше чем или чем примерно 100 нМ, 50 нМ, 40 нМ, 30 нМ, 25 нМ, 20 нМ, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 нМ.

11. Антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-10, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются человеческими.

12. Антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-11, где антигенсвязывающий фрагмент является одноцепочечным фрагментом.

13. Антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-12, где его антигенсвязывающий фрагмент является фрагментом, который представляет собой scFv, содержащий вариабельные области антитела, соединенные гибким линкером.

14. Антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по п.13, где scFv включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 47, 206-219 или 221-224 или последовательность, которая демонстрирует по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 47, 206-219 или 221-224.

15. Антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по п.13 или 14, где scFv включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 47, 206-219 или 221-224.

16. Конъюгат для использования в детектировании связывания антитела против CD19 или его антигенсвязывающего фрагмента с CD19, включающий антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-15 и гетерологичную молекулу или группу, выбранную из группы, состоящей из визуализирующего средства, детектируемой молекулы и радиоактивного атома.

17. Конъюгат для использования в визуализации связывания антитела против CD19 или его антигенсвязывающего фрагмента с CD19, включающий антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-15 и гетерологичную молекулу или группу, выбранную из группы, состоящей из визуализирующего средства, детектируемой молекулы и радиоактивного атома.

18. Конъюгат для использования в диагностике заболевания или нарушения, при котором экспрессируется CD19, включающий антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-15 и гетерологичную молекулу или группу, выбранную из группы, состоящей из визуализирующего средства, детектируемой молекулы и радиоактивного атома.

19. Конъюгат для использования в лечении заболевания или нарушения, при котором экспрессируется CD19, включающий антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-15 и гетерологичную молекулу или группу, выбранную из группы, состоящей из цитотоксического средства, визуализирующего средства, мультимеризационного домена, лекарственного средства, токсина и радиоактивного атома.

20. Химерный антигенный рецептор (CAR) для использования в лечении заболевания или нарушения, при котором экспрессируется CD19, включающий внеклеточную часть, включающую антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-15, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен,

R U 2 0 2 0 1 4 4 3 4 2 A

включающий иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM).

21. Химерный антигенный рецептор по п.20, где внеклеточная часть, включающая антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент включают scFv.

22. Химерный антигенный рецептор по п.20 или 21, где внутриклеточный сигнальный домен включает сигнальный домен CD3-дзэта (CD3 ζ) цепи.

23. Химерный антигенный рецептор по любому из пп. 20-22, включающий трансмембранный домен между внеклеточной частью и внутриклеточным сигнальным доменом.

24. Химерный антигенный рецептор по п.23, где трансмембранный домен включает трансмембранную часть CD28.

25. Химерный антигенный рецептор по любому из пп. 20-24, где внутриклеточный сигнальный домен включает внутриклеточный сигнальный домен Т-клеточной костимуляторной молекулы.

26. Химерный антигенный рецептор по п.25, где Т-клеточная костимуляторная молекула выбрана из группы, состоящей из CD28 и 41BB.

27. Нуклеиновая кислота, кодирующая антитело против CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-15.

28. Нуклеиновая кислота, кодирующая химерный антигенный рецептор по любому из пп. 20-26.

29. Сконструированная лимфоидная клетка для экспрессии химерного антигенного рецептора против CD19, отличающаяся тем, что сконструированная клетка включает химерный антигенный рецептор по любому из пп. 20-26.

30. Сконструированная лимфоидная клетка по п.29, которая является Т-клеткой.

31. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или нарушения, при котором экспрессируется CD19, включающая эффективное количество антитела против CD19 или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-15 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

32. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или нарушения, при котором экспрессируется CD19, включающая эффективное количество конъюгата по п.19 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

33. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или нарушения, при котором экспрессируется CD19, включающая эффективное количество сконструированной лимфоидной клетки по п.29 или 30 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

34. Способ лечения заболевания или нарушения, при котором экспрессируется CD19, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп. 31-33 субъекту, имеющему заболевание или нарушение, при котором экспрессируется CD19.

35. Способ по п.34, в котором заболевание или нарушение является В-клеточным злокачественным заболеванием.

36. Способ по п.35, в котором В-клеточное злокачественное заболевание выбрано из группы, состоящей из В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), пролимфоцитарных лейкозов, волосатоклеточных лейкозов, общих острых лимфоцитарных лейкозов, ноль-клеточных острых лимфобластных лейкозов, неходжкинских лимфом, диффузных В-крупноклеточных лимфом (ДВККЛ), множественных миелом, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки, лимфомы из клеток мантийной зоны, индолентной В-клеточной лимфомы или лимфомы Ходжкина.

37. Применение композиции по любому из пп. 31-33 в лечении заболевания или нарушения, при котором экспрессируется CD19.

38. Применение композиции по любому из пп. 31-33 для производства лекарственного

средства для лечения заболевания или нарушения, при котором экспрессируется CD19.

39. Применение по п.37, где заболевание или нарушение является В-клеточным злокачественным заболеванием.

40. Применение по п.39, где В-клеточное злокачественное заболевание выбрано из группы, состоящей из В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), пролимфоцитарных лейкозов, волосатоклеточных лейкозов, общих острых лимфоцитарных лейкозов, ноль-клеточных острых лимфобластных лейкозов, неходжкинских лимфом, диффузных В-крупноклеточных лимфом (ДВКЛ), множественных миелом, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки, лимфомы из клеток мантийной зоны, индолентной В-клеточной лимфомы или лимфомы Ходжкина.

41. Применение по п.38, где заболевание или нарушение является В-клеточным злокачественным заболеванием.

42. Применение по п.41, где В-клеточное злокачественное заболевание выбрано из группы, состоящей из В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), пролимфоцитарных лейкозов, волосатоклеточных лейкозов, общих острых лимфоцитарных лейкозов, ноль-клеточных острых лимфобластных лейкозов, неходжкинских лимфом, диффузных В-крупноклеточных лимфом (ДВКЛ), множественных миелом, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки, лимфомы из клеток мантийной зоны, индолентной В-клеточной лимфомы или лимфомы Ходжкина.