



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 35/17 (2020.02); A61P 31/22 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2017143151, 11.05.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.05.2016

Дата регистрации:
28.04.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.05.2015 US 62/160,549

(43) Дата публикации заявки: 13.06.2019 Бюл. № 17

(45) Опубликовано: 28.04.2020 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.12.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2016/031784 (11.05.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/183153 (17.11.2016)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

О'РЕЙЛЛИ Ричард Джон (US),
ПРОКОП Сьюзан Элизабет (US),
ХАСАН Аиша Насрин (US),
ДУБРОВИНА Екатерина (US)

(73) Патентообладатель(и):

МЕМОРИАЛ СЛОАН КЕТТЕРИНГ
КЭНСЕР СЕНТЕР (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: HAQUE T. et al. "Treatment of
Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation
lymphoproliferative disease with partly HLA-
matched allogeneic cytotoxic T cells". The Lancet
2002, Vol. 360, August 10, p.436-441. KHANNA
R. et al. "Activation and adoptive transfer of
Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cells in
solid organ transplantat patients (см. прод.)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА - БАРР
ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ПОМОЩИ Т-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к медицине,
а именно к онкологии, и касается лечения
ассоциированного с вирусом Эпштейна - Барр
лимфопролиферативного заболевания (ВЭБ-
ЛПЗ), связанного с В-клетками. Для этого вводят
популяцию аллогенных Т-клеток, содержащих
ВЭБ-специфичные Т-клетки, ограниченную
аллелем человеческого лейкоцитарного антигена

(HLA), одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ. Это
обеспечивает успешное лечение указанного
заболевания, в том числе у пациентов,
резистентных к ранее проведенной
комбинированной химио-, лучевой терапии, а
также терапии анти-CD20 моноклональным
антителом. 68 з.п. ф-лы, 1 пр., 1 табл.

(56) (продолжение):

with posttransplant lymphoproliferative disease". Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1999,vol.96, pp.10391-10396. COMOLI P.
et al. "Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related

lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication". Blood, 2002, Apr 1;99(7):2592-9. RU 2506311 C2, 10.02.2014. ГУРЦЕВИЧ В.Э. "Роль вируса Эпштейна-Барр в онкогематологических заболеваниях человека". Онкогематология, 2010, т.3, по. 3, с.222-234.

R U 2 7 2 0 2 4 5 C 2

R U 2 7 2 0 2 4 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 35/17 (2015.01)
A61P 31/22 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61K 35/17 (2020.02); A61P 31/22 (2020.02)

(21)(22) Application: **2017143151, 11.05.2016**

(24) Effective date for property rights:
11.05.2016

Registration date:
28.04.2020

Priority:

(30) Convention priority:
12.05.2015 US 62/160,549

(43) Application published: **13.06.2019 Bull. № 17**

(45) Date of publication: **28.04.2020 Bull. № 13**

(85) Commencement of national phase: **12.12.2017**

(86) PCT application:
US 2016/031784 (11.05.2016)

(87) PCT publication:
WO 2016/183153 (17.11.2016)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**O'REILLY Richard John (US),
PROCKOP Susan Elizabeth (US),
HASAN Aisha Nasreen (US),
DOUBROVINA Ekaterina (US)**

(73) Proprietor(s):

**MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER
CENTER (US)**

(54) **METHODS OF TREATING EPSTEIN-BARR ASSOCIATED LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES WITH THE HELP OF T-CELL THERAPY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; oncology.

SUBSTANCE: present invention concerns treating Epstein—Barr virus-associated lymphoproliferative disease (EBV-LPD) associated with B-cells. That is ensured by introducing a population of allogenic T-cells containing EBV-specific T-cells limited by a human leukocyte antigen (HLA) allele identical to EBV-LPD

cells.

EFFECT: invention provides successful treatment of said disease, including in patients resistant to previous combined chemo-, radiation therapy, as well as anti-CD20 monoclonal antibody therapy.

69 cl, 1 ex, 1 tbl

RU 2720245 C2

RU 2720245 C2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По этой заявке испрашивается приоритет временной заявки No.62/160549, поданной 12 мая 2015 года, которая полностью включена в настоящее описание путем ссылки.

5 **Заявление о правах государства**

[0001] Настоящее изобретение было создано при государственной поддержке в рамках гранта RO1 CA 55349, выданного Национальными институтами здравоохранения. Государство обладает определенными правами на настоящее изобретение.

1. Область техники

10 [0002] В настоящем изобретении раскрыты способы лечения ВЭБ-ЛПЗ (ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр лимфопролиферативного заболевания) у являющегося человеком пациента, которому была проведена неудачная комбинированная химиотерапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ и/или лучевая терапия для
15 популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащей ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты.

2. Уровень техники

[0003] Ассоциированные с вирусом Эпштейна-Барр лимфопролиферативные заболевания (ВЭБ-ЛПЗ) являются важной причиной заболеваемости и смертности реципиентов при трансплантации паренхиматозных органов, реципиентов при
20 трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и других пациентов с ослабленным иммунитетом. Для лечения ВЭБ-ЛПЗ были разработаны различные терапевтические методы, такие как химиотерапия, комбинированная химиотерапия, лучевая терапия, терапия ритуксимабом (моноклональное антитело к CD20) и клеточная иммунотерапия (см., например, Elstrom et al., 2006, Am J Transplant 6:569-576; Haque et al, 2001,
25 Transplantation 72:1399-1402; Haque et al, 2002, Lancet 360:435-442; Gandhi et al, 2007, American Journal of Transplantation 7:1293-1299; и Doubrovina, E., et al., Blood, 2012. 119: 2644-2656). В случаях, когда терапия первой линии оказалась неэффективной, часто используют терапии последующих линий. Например, для многих реципиентов при трансплантации паренхиматозных органов, особенно в случае слабовыраженного
30 заболевания, лечение первой линии представляет собой снижение дозы иммунодепрессанта, даваемой пациенту. Несколько авторов сообщали об эффективности применения ритуксимаба в виде единственного агента у пациентов, у которых отсутствовала реакция на снижение дозы иммунодепрессанта (см., например, Webber et al, 2004, Blood 104: Abstract 746; and Messahel et al, 2006, Leuk Lymphoma 47:2584-2589).
35 Если у пациентов после применения ритуксимаба отмечается рецидив, или нет реакции на ритуксимаб, то отсутствует консенсус в отношении того стоит ли повторно проводить лечение ритуксимабом в виде единственного агента, и многие центры переходят к комбинированной химиотерапии. Группа детской онкологии недавно завершила испытание низкой дозы циклофосфамида, стероидов и ритуксимаба с 2-летней
40 безрецидивной выживаемостью 71% и общей выживаемостью 83% (Gross et al., 2012, Am J Transplant 12:3069-3075). У взрослых пациентов лечение более разнообразное и включает в себя R-СНОР (схема лечения с циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином, преднизолоном и ритуксимабом) или DA-ЕРОСН (доза-регулируемая ЕРОСН, который представляет собой терапию с этапозидом, преднизолоном,
45 винкристином, циклофосфамидом и доксорубицином). У пациентов с вовлечением ЦНС (центральной нервной системой) в ВЭБ-ЛПЗ схемы включают интратекальное введение ритуксимаба, облучение или высокую дозу только метотрексата для лечения только ЦНС или в комбинации для системного и ЦНС заболевания.

[0004] ВЭБ-ЛПЗ, резистентные к предыдущей терапии, которая оказалась клинически эффективной (например, комбинированная химиотерапия, лучевая терапия или терапия ритуксимабом) сложнее лечить. Чем выше эффективность, которую предыдущая терапия продемонстрировала клинически, и чем больше терапий у пациента оказались неэффективными, тем с большей вероятностью можно ожидать сложностей с использованием терапии последующей линии. ВЭБ-ЛПЗ, которое является резистентным к предыдущей терапии, как правило, является более агрессивным. Это особенно верно в тех случаях, когда предыдущая терапия представляет собой химиотерапию или лучевую терапию, которая часто приводит или выбирает мутированные опухолевые клетки, что приводит к гораздо более агрессивному заболеванию. Терапии первой линии обычно выбирают на основе их желательной комбинации безопасности и эффективности, тогда как терапии более поздних линий обычно считаются менее желательными с точки зрения их характеристик безопасности и/или эффективности. Таким образом, существует потребность в способах лечения ВЭБ-ЛПЗ у пациентов, у которых неэффективным оказалось применение комбинированной химиотерапии и/или лучевой терапии, которые имеют желательные профили безопасности и эффективности.

[0005] Ссылки на упоминаемые здесь источники информации не должны рассматриваться как признание того, что они составляют уровень техники для настоящего изобретения.

3. Сущность изобретения

[0006] Настоящее изобретение относится к способам лечения ВЭБ-ЛПЗ (ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр лимфопролиферативного заболевания) у являющегося человеком пациента, которому была проведена неудачная комбинированная химиотерапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ и/или лучевая терапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ.

[0007] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения ВЭБ-ЛПЗ у являющегося человеком пациента, включающим введение этому являющемуся человеком пациенту популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты; где этому являющемуся человеком пациенту была проведена неудачная комбинированная химиотерапию для лечения ВЭБ-ЛПЗ, и где эта популяция аллогенных Т-лимфоцитов ограничена аллелем человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ. (Популяция аллогенных Т-клеток является человеческой.) В некоторых вариантах осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к комбинированной химиотерапии для лечения ВЭБ-ЛПЗ. В некоторых вариантах осуществления изобретения являющемуся человеком пациенту была прекращена комбинированная химиотерапия из-за непереносимости этой комбинированной химиотерапии. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неэффективной для являющегося человеком пациента, включает терапию циклофосфамидом и преднизолоном. В еще одном конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неэффективной для являющегося человеком пациента, включает низкодозовую схему лечения циклофосфамидом и преднизолоном. В другом конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неэффективной для являющегося человеком пациента, включает терапию циклофосфамидом и метилпреднизолоном. В еще одном конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неэффективной для являющегося человеком пациента, включает низкодозовую схему

лечения циклофосфамидом и метилпреднизолоном.

[0008] В конкретных вариантах осуществления изобретения для являющегося человеком пациента также оказались неэффективными несколько различных комбинированных химиотерапий для лечения ВЭБ-ЛПЗ. В конкретном варианте осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к нескольким различным комбинированным химиотерапиям для лечения ВЭБ-ЛПЗ. В другом конкретном варианте осуществления изобретения являющемуся человеком пациенту было прекращено проведение нескольких различных комбинированных химиотерапий из-за непереносимости этих нескольких различных комбинированных химиотерапий. В конкретном варианте осуществления изобретения по меньшей мере одна из нескольких различных комбинированных химиотерапий, которые оказались неэффективными для являющегося человеком пациента, включает терапию циклофосфамидом и преднизолоном. В еще одном конкретном варианте осуществления изобретения по меньшей мере одна из нескольких различных комбинированных химиотерапий, которые оказались неэффективными для являющегося человеком пациента, включает низкодозовую схему лечения циклофосфамидом и преднизолоном. В другом конкретном варианте осуществления изобретения по меньшей мере одна из нескольких различных комбинированных химиотерапий, которые оказались неэффективными для являющегося человеком пациента, включает терапию циклофосфамидом и метилпреднизолоном. В еще одном конкретном варианте осуществления по меньшей мере одна из нескольких различных комбинированных химиотерапий, которые оказались неэффективными для являющегося человеком пациента, включает низкодозовую схему лечения циклофосфамидом и метилпреднизолоном.

[0009] В конкретных вариантах осуществления изобретения для являющегося человеком пациента, для которого оказалась неэффективной комбинированная химиотерапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ (или нескольких различных комбинированных химиотерапий), также оказалась неэффективной лучевая терапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ. В конкретном варианте осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к лучевой терапии для лечения ВЭБ-ЛПЗ. В другом конкретном варианте осуществления изобретения являющемуся человеком пациенту было прекращено проведение лучевой терапии из-за непереносимости лучевой терапии.

[0010] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения ВЭБ-ЛПЗ у являющегося человеком пациента, включающим введение этому являющемуся человеком пациенту популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты; где этому являющемуся человеком пациенту была проведена неудачная лучевая терапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ, и где эта популяция аллогенных Т-лимфоцитов ограничена аллелем человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ. В некоторых вариантах осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к лучевой терапии для лечения ВЭБ-ЛПЗ. В некоторых вариантах осуществления изобретения являющемуся человеком пациенту была прекращена лучевая терапия из-за непереносимости лучевой терапии.

[0011] В различных вариантах осуществления, где ВЭБ-ЛПЗ представляет собой заболевание клеток линии В-клеток, кроме неэффективной комбинированной химиотерапии (или нескольких различных комбинированных химиотерапий) и/или лучевой терапии, как описано выше, являющемуся человеком пациенту также была проведена неудачная терапия анти-CD20 моноклональным антителом для лечения ВЭБ-ЛПЗ. В некоторых вариантах осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к терапии анти-CD20-моноклональным антителом для лечения ВЭБ-

ЛПЗ. В некоторых вариантах осуществления изобретения являющемуся человеком пациенту была прекращена терапия анти-CD20 моноклональным антителом из-за непереносимости терапии анти-CD20 моноклональным антителом. В конкретном варианте осуществления изобретения анти-CD20 моноклональное антитело представляет собой ритуксимаб.

[0012] В конкретных вариантах осуществления изобретения в дополнение к ограничению аллелем HLA, одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ, популяция аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты, имеет по меньшей мере 2 из 8 аллелей HLA одинаковых с клетками ВЭБ-ЛПЗ. В конкретном варианте осуществления изобретения 8 аллелей HLA представляют собой два аллеля HLA-A, два аллеля HLA-B, два аллеля HLA-C и два аллеля HLA-DR.

[0013] В конкретных вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, дополнительно включают перед стадией введения стадию определения по меньшей мере одного аллеля HLA клеток ВЭБ-ЛПЗ с помощью типирования с высоким разрешением.

[0014] В различных вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ дополнительно включают перед стадией введения стадию получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro*.

[0015] В конкретных вариантах осуществления изобретения этап получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* включает сенсibilизацию аллогенных Т-лимфоцитов к одному или нескольким антигенам ВЭБ.

[0016] В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* включает сенсibilизацию аллогенных Т-лимфоцитов с использованием ВЭБ-трансформированных В-клеток. В конкретном варианте осуществления изобретения стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* включает сенсibilизацию аллогенных Т-лимфоцитов с использованием В-клеток, трансформированных ВЭБ штамма B95.8.

[0017] В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* включает сенсibilизацию аллогенных Т-лимфоцитов с использованием дендритных клеток, активированных цитокинами моноцитов или мононуклеарных клеток периферической крови. В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия сенсibilизации аллогенных Т-лимфоцитов с использованием дендритных клеток, активированных цитокинами моноцитов или мононуклеарных клеток периферической крови включает нагрузку дендритных клеток, активированных цитокинами моноцитов или мононуклеарных клеток периферической крови по меньшей мере одним иммуногенным пептидом, полученным из одного или нескольких антигенов ВЭБ. В конкретных вариантах осуществления изобретения этап сенсibilизации аллогенных Т-лимфоцитов с использованием дендритных клеток, активированных цитокинами моноцитов или мононуклеарных клеток периферической крови включает нагрузку дендритных клеток, активированных цитокинами моноцитов или мононуклеарных клеток периферической крови пулом перекрывающихся пептидов, полученных из одного или нескольких антигенов ВЭБ.

[0018] В некоторых вариантах осуществления стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* включает сенсibilизацию аллогенных Т-лимфоцитов с использованием искусственных антиген-презентирующих клеток (ИАПК). В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия сенсibilизации аллогенных Т-лимфоцитов с использованием ИАПК включает нагрузку ИАПК по меньшей мере одним иммуногенным пептидом, полученным из одного или нескольких антигенов

ВЭБ. В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия сенсibilизации аллогенных Т-лимфоцитов с использованием ИАПК включает нагрузку ИАПК пулом перекрывающихся пептидов, полученных из одного или нескольких антигенов ВЭБ. В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия сенсibilизации аллогенных Т-лимфоцитов с использованием ИАПК включает конструирование ИАПК для экспрессии по меньшей мере одного иммуногенного пептида или белка ВЭБ в ИАПК.

[0019] В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* дополнительно включает после сенсibilизации криоконсервацию аллогенных Т-лимфоцитов.

[0020] В конкретных вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, дополнительно включают перед стадией введения стадии оттаивания криоконсервированных сенсibilизированных антигеном ВЭБ аллогенных Т-лимфоцитов и размножения аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* для получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов.

[0021] В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, дополнительно включают перед стадией введения стадию оттаивания криоконсервированной формы популяции аллогенных Т-лимфоцитов.

[0022] В различных вариантах осуществления изобретения популяцию аллогенных Т-лимфоцитов получают из линии Т-лимфоцитов. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, дополнительно включают перед стадией введения стадию выбора линии Т-лимфоцитов из банка множества криоконсервированных линий Т-лимфоцитов. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, дополнительно включают перед стадией введения стадию оттаивания криоконсервированной формы линии Т-лимфоцитов. В конкретных вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, дополнительно включают перед стадией введения стадию размножения линии Т-лимфоцитов *in vitro*.

[0023] В конкретных вариантах осуществления изобретения, ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты, вводимые в соответствии с описанными здесь способами, распознают антиген ВЭБ, который представляет собой EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, LMP1 или LMP2.

[0024] В некоторых вариантах осуществления изобретения введение осуществляют путем инфузии популяции аллогенных Т-лимфоцитов. В некоторых вариантах осуществления изобретения инфузия представляет собой болюсную внутривенную инфузию. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение включает введение являющемуся человеком пациенту по меньшей мере примерно 1×10^5 Т-лимфоцитов из популяции аллогенных Т-лимфоцитов на кг на дозу в неделю. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение включает введение являющемуся человеком пациенту от 1×10^6 до примерно 2×10^6 Т-лимфоцитов из популяции аллогенных Т-лимфоцитов на кг на дозу в неделю. В конкретном варианте осуществления изобретения введение включает введение являющемуся человеком пациенту примерно 1×10^6 Т-лимфоцитов из популяции аллогенных Т-лимфоцитов на кг на дозу в неделю. В другом конкретном варианте осуществления изобретения введение включает введение являющемуся человеком пациенту примерно 2×10^6 Т-лимфоцитов из популяции аллогенных Т-лимфоцитов на кг на дозу в неделю.

[0025] В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, включают введение являющемуся человеком пациенту по

меньшей мере 2 доз популяции аллогенных Т-лимфоцитов. В конкретных вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, включают введение являющемуся человеком пациенту 2, 3, 4, 5 или 6 доз популяции аллогенных Т-лимфоцитов.

5 [0026] В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, включают введение первого цикла одной дозы в неделю популяции аллогенных Т-лимфоцитов в течение 3 последовательных недель с
10 последующим отмывочным периодом, в течение которого не вводится никаких доз популяция аллогенных Т-лимфоцитов, а затем второго цикла одной дозы в неделю популяции аллогенных Т-лимфоцитов в течение 3 последовательных недель. В
15 конкретных вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, включают введение двух, трех, четырех, пяти или шести циклов одной дозы в неделю популяции аллогенных Т-лимфоцитов в течение 3 последовательных недель, причем каждый цикл отделяется отмывочным периодом, в течение которого
20 не вводится никаких доз популяции аллогенных Т-лимфоцитов. В конкретном варианте осуществления изобретения отмывочный период составляет примерно три недели.

[0027] В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ дополнительно включают после введения являющемуся человеком пациенту популяции аллогенных Т-лимфоцитов, введение являющемуся человеком пациенту
25 второй популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты; где вторая популяция аллогенных Т-лимфоцитов ограничена другим аллелем HLA, одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ. В конкретном варианте осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ включают введение первого цикла одной дозы в неделю популяции аллогенных Т-лимфоцитов в течение 3 последовательных недель
30 с последующим отмывочным периодом, в течение которого не вводится никаких доз популяции аллогенных Т-лимфоцитов, с последующим вторым циклом одной дозы в неделю второй популяции аллогенных Т-лимфоцитов в течение 3 последовательных недель. В еще одном конкретном варианте осуществления изобретения отмывочный период составляет примерно три недели.

30 [0028] В некоторых вариантах осуществления изобретения у являющегося человеком пациента отсутствует ответ, имеет место неполный ответ или субоптимальный ответ после введения популяции аллогенных Т-лимфоцитов и до введения второй популяции аллогенных Т-лимфоцитов.

[0029] Являющийся человеком пациент может быть любым человеком, имеющим
35 ВЭБ-ЛПЗ, и которому была проведена неудачная комбинированная химиотерапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ (а в некоторых вариантах осуществления изобретения также была проведена неудачная терапия анти-CD20 моноклональным антителом) и/или лучевая терапия (и в некоторых вариантах осуществления изобретения также была проведена
40 неудачная терапия анти-CD20 моноклональным антителом).

[0030] В конкретном варианте осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ представляет собой ВЭБ-положительную лимфому. В конкретных вариантах осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ, подлежащее лечению в соответствии с описанным здесь способом, находится в центральной нервной системе человека. В конкретном варианте осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ, подлежащее лечению в соответствии с описанным
45 здесь способом, находится в головном мозге являющегося человеком пациента.

[0031] В некоторых вариантах осуществления изобретения являющийся человеком пациент был реципиентом при трансплантации паренхиматозного органа от донора трансплантата. В некоторых вариантах осуществления изобретения являющийся

человеком пациент был реципиентом нескольких трансплантатов органов (например, трансплантатов сердца и легких, трансплантатов почек и поджелудочной железы). Трансплантат паренхиматозного органа может представлять собой без ограничений трансплантат почки, трансплантат печени, трансплантат сердца, трансплантат
5 кишечника, трансплантат поджелудочной железы, трансплантат легкого или их комбинацию. В конкретном варианте осуществления изобретения трансплантат паренхиматозного органа представляет собой трансплантат почки. В другом конкретном варианте осуществления изобретения трансплантат паренхиматозного
10 органа представляет собой трансплантат печени. В некоторых вариантах осуществления изобретения являющийся человеком пациент был реципиентом при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от донора трансплантата. ТГСК может представлять собой трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых
клеток периферической крови или трансплантацию пуповинной крови. В конкретных вариантах осуществления изобретения популяция аллогенных Т-лимфоцитов получена
15 от донора, отличного от донора трансплантата.

4. Подробное описание

[0032] Настоящее изобретение относится к способам лечения ВЭБ-ЛПЗ (ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр лимфопролиферативного заболевания) у являющегося человеком пациента, которому была проведена неудачная
20 комбинированная химиотерапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ и/или лучевая терапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ. Настоящее изобретение относится к способу Т-клеточной терапии, который эффективен при лечении ВЭБ-ЛПЗ, которое является резистентным к комбинированной химиотерапии или лучевой терапии, и, таким образом, находит применение в качестве терапии поздней линии с низкой токсичностью.

[0033] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения ВЭБ-ЛПЗ у являющегося человеком пациента, включающим введение являющемуся человеком пациенту популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты; где этому являющемуся человеком пациенту была проведена
25 неудачная комбинированная химиотерапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ, и где эта популяция аллогенных Т-лимфоцитов ограничена аллелем человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ. В некоторых вариантах осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к комбинированной химиотерапии для
30 лечения ВЭБ-ЛПЗ. В некоторых вариантах осуществления изобретения являющемуся человеком пациенту была прекращена комбинированная химиотерапия из-за непереносимости этой комбинированной химиотерапии. В конкретных вариантах осуществления изобретения являющемуся человеком пациенту было прекращено
35 проведение нескольких различных комбинированных химиотерапий из-за непереносимости этих нескольких различных комбинированных химиотерапий для лечения ВЭБ-ЛПЗ. В конкретном варианте осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к нескольким различным комбинированным химиотерапиям
40 для лечения ВЭБ-ЛПЗ. В другом конкретном варианте осуществления изобретения являющемуся человеком пациенту было прекращено проведение нескольких различных комбинированных химиотерапий из-за непереносимости этих нескольких различных комбинированных химиотерапий. В конкретных вариантах осуществления изобретения являющемуся человеком пациенту также была прекращена лучевая терапия для лечения
45 ВЭБ-ЛПЗ. В конкретном варианте осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к лучевой терапии для лечения ВЭБ-ЛПЗ. В другом конкретном варианте осуществления изобретения являющемуся человеком пациенту была прекращена лучевая

терапия из-за непереносимости лучевой терапии.

[0034] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения ВЭБ-ЛПЗ у являющегося человеком пациента, включающим введение являющемуся человеком пациенту популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты; где этому являющемуся человеком пациенту была проведена неудачная лучевая терапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ, и где эта популяция аллогенных Т-лимфоцитов ограничена аллелем HLA, одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ. В некоторых вариантах осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к лучевой терапии для лечения ВЭБ-ЛПЗ. В некоторых вариантах осуществления изобретения являющемуся человеком пациенту была прекращена лучевая терапия из-за непереносимости лучевой терапии.

[0035] В различных вариантах осуществления изобретения, где ВЭБ-ЛПЗ представляет собой заболевание клеток линии В-клеток, кроме неэффективной комбинированной химиотерапии (или нескольких различных комбинированных химиотерапий) и/или лучевой терапии, как описано выше, являющемуся человеком пациенту также была проведена неудачная терапия анти-CD20 моноклональным антителом (например, ритуксимабом) для лечения ВЭБ-ЛПЗ. В некоторых вариантах осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к терапии анти-CD20 моноклональным антителом для лечения ВЭБ-ЛПЗ. В некоторых вариантах осуществления изобретения являющемуся человеком пациенту была прекращена терапия анти-CD20 моноклональным антителом из-за непереносимости терапии анти-CD20 моноклональным антителом.

[0036] Считается, что у являющегося человеком пациента терапия (например, комбинированная химиотерапия, лучевая терапия и/или терапия анти-CD20 моноклональным антителом) ВЭБ-ЛПЗ оказалась неудачной, если это ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к терапии и/или если этому являющемуся человеком пациенту терапия была прекращена из-за непереносимости этой терапии (например, из-за токсичности терапии с учетом возраста или состояния пациента). ВЭБ-ЛПЗ считается резистентным к терапии (например, комбинированной химиотерапии, лучевой терапии или терапии анти-CD20 моноклональным антителом), если со стороны ВЭБ-ЛПЗ отсутствует ответ или имеет место неполный ответ (ответ, который меньше, чем полная ремиссия), или оно прогрессирует, или имеют место рецидивы после терапии. Полная ремиссия представляет собой полное исчезновение всех клинических и радиологических симптомов заболевания, при необходимости подтвержденных биопсией пораженных тканей, которое продолжают по меньшей мере три недели после завершения терапии.

4.1 Комбинированная химиотерапия, лучевая терапия и анти-CD20 антитела

[0037] Комбинированная химиотерапия включает терапевтическое применение в течение одного периода лечения двух или более различных химиотерапевтических агентов для лечения рака. Химиотерапевтический агент представляет собой противораковое цитотоксическое химическое лекарственное средство, как правило, малую молекулу, синтетическое органическое химическое соединение и отличается от других типов противораковых агентов, таких как биополимеры и клетки. Таким образом, химиотерапевтические агенты не являются нуклеиновыми кислотами, белками (например, антителами) или иммунными клетками (например, Т-лимфоцитами). Комбинированную химиотерапию часто проводят таким образом, чтобы минимизировать потенциальную устойчивость рака (например, ВЭБ-ЛПЗ) к терапии. Это связано с тем, что раковые клетки могут мутировать, становясь резистентными к одному химиотерапевтическому агенту, но, использование различных

химиотерапевтических агентов, затрудняет для раковой опухоли мутировать таким образом, чтобы выработать резистентность к комбинации. Таким образом, считается, что резистентное к комбинированной химиотерапии ВЭБ-ЛПЗ тяжелее лечить, чем ВЭБ-ЛПЗ, резистентное к одному агенту.

- 5 [0038] Настоящее изобретение относится к лечению являющегося человеком пациента с ВЭБ-ЛПЗ, которому была проведена неудачная комбинированная химиотерапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ. Комбинированная химиотерапия, которая оказалась неэффективной для являющегося человеком пациента, может представлять собой любую химиотерапия известную в данной области техники для лечения ЛПЗ (лимфопролиферативного
- 10 заболевания). Примеры комбинированной химиотерапии включают без ограничений (комбинации химиотерапевтических агентов в круглых скобках): 7+3 (7 дней цитарабина плюс 3 дня антрациклинового антибиотика, даунорубицина или идарубицина), ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), BACOD (блеомицин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, дексаметазон), BEACOPP (блеомицин, этопозид,
- 15 доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон), доза-эскалационный BEACOPP, CBV (циклофосфамид, кармустин, этопозид), COP (циклофосфамид, винкристин и преднизон или преднизолон), СНОЕР (циклофосфамид, доксорубицин, этопозид, винкристин, преднизон), СЕОР (циклофосфамид, этопозид, винкристин, преднизон), СЕРР (циклофосфамид, этопозид, прокарбазин, преднизон),
- 20 ChlVPP (хлорамбуцил, винкристин, прокарбазин, преднизон, этопозид, винбластин, доксорубицин), СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон), DСЕР (дексаметазон, циклофосфамид, этопозид, платиновый агент), DНАР (дексаметазон, цитарабин, платиновый агент), DICE (дексаметазон, ифосфамид, цисплатин, этопозид), DT-PACE (дексаметазон, талидомид, платиновый агент, доксорубицин, циклофосфамид,
- 25 этопозид), EPOCH (этопозид, преднизон, винкристин, циклофосфамид, доксорубицин), DA-EPOCH (доза-регулируемый EPOCH), ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, цитарабин, цисплатин), FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), FM (флударабин, митоксантрон), FLAG (флударабин, цитарабин, G-CSF), FLAG-IDA (флударабин, цитарабин, идарубицин, G-CSF), FLAG-MITO (митоксантрон, флударабин, цитарабин, G-CSF), FLAMSA (флударабин, цитарабин, амсакрин), FLAMSA-BU
- 30 (флударабин, цитарабин, амсакрин, бусульфан), FLAMSA-MEL (флударабин, цитарабин, амсакрин, мелфалан), GVD (гемцитабин, винорелбин, пэгилированный липосомальный доксорубицин), GEMOX (гемцитабин, оксалиплатин), IAC (идарубицин × 3 дня плюс цитарабин × 7 дней), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), IVAC (этопозид,
- 35 цитарабин, ифосфамид), m-BACOD (метотрексат, блеомицин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, дексаметазон), МОСР-В (метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизон, блеомицин), MINE (месна, ифосфамид, новантрон, этопозид), МОРР (мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон), MVP (митомицин, виндезин, цисплатин), PACE (платиновый агент,
- 40 доксорубицин, циклофосфамид, этопозид), РЕВ (цисплатин, этопозид, блеомицин), РОМР (6-меркаптопурин, винкристин, метотрексат, преднизон), ProMACE-МОРР (метотрексат, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, винкристин, прокарбазин, преднизон), ProMACE-CytaBOM (преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, цитарабин, блеомицин, винкристин, метотрексат, лейковорин), RVD (леналидомид,
- 45 бортезомиб, дексаметазон), Stanford V (доксорубицин, мехлорэтамин, блеомицин, винбластин, винкристин, этопозид, преднизон), Thal/Dex (талидомид, дексаметазон), VAD (винкристин, доксорубицин, дексаметазон), VAMP (винкристин, аметоптерин, 6-меркаптопурин и преднизон, или винкристин, доксорубицин, метотрексат и преднизон,

или винкристин, доксорубицин и метилпреднизолон), VAPES-B (винкристин, доксорубицин, преднизон, этопозид, циклофосфамид, блеомицин), VD-PACE (бортезомиб, дексаметазон, платиновый агент, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид) и VTD-PACE (бортезомиб, талидомид, дексаметазон, платиновый агент, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид).

[0039] В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой терапию циклофосфамидом и преднизолоном. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой низкодозовую схему лечения циклофосфамидом и преднизолоном. Низкодозовая схема лечения циклофосфамидом и преднизолоном представляет собой схему лечения, при которой менее чем примерно 900 мг/м^2 циклофосфамида на дозу в сутки внутривенно вводят в количестве менее 8 доз, и менее 2 мг/кг преднизона на дозу перорально вводят дважды в сутки. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия представляет собой низкодозовую схему лечения циклофосфамидом и преднизолоном, описанную в Gross et al., 2012, Am J Transplant 12: 3069-3075, следующим образом: проводится в общей сложности шесть циклов терапии, и эти циклы проводят каждые 3 недели; 600 мг/м^2 циклофосфамида внутривенно вводят в первые сутки каждого цикла, а 1 мг/кг преднизона перорально вводят два раза в сутки в дни с 1 по 5 каждого цикла.

[0040] В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой терапию циклофосфамидом и метилпреднизолоном. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой низкодозовую схему лечения циклофосфамидом и метилпреднизолоном. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия представляет собой низкодозовую схему лечения циклофосфамидом и метилпреднизолоном, описанную в Gross et al., 2012, Am J Transplant 12: 3069-3075 следующим образом: проводится в общей сложности шесть циклов терапии, и эти циклы проводят каждые 3 недели; 600 мг/м^2 циклофосфамида внутривенно вводят в первые сутки каждого цикла, а составляет $0,8 \text{ мг/кг}$ метилпреднизолона внутривенно вводят каждые 12 ч в дни с 1 по 5 каждого цикла.

[0041] В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой терапию циклофосфамидом, преднизолоном и метилпреднизолоном. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой терапию гемцитабином и винорелбином. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой терапию метотрексатом и темозоломидом. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой терапию метотрексатом, темозоломидом и цитарабином. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет

собой терапию преднизолом и циклофосфамидом. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой терапию винкристином и циклофосфамидом. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой терапию доксорубицином, винкристином, преднизолом и метотрексатом. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой терапию винбластином, ломустинном и цитарабином. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой COP. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой BEACOPP. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой CHOP. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой терапию циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином, преднизолом, цитарабином, метотрексатом и дексаметазоном. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой IVAC. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой ESHAP. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой терапию мелфаланом и дексаметазоном. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой ProMACE-CytaBOM. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой CHOP. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, представляет собой DA-EPOCH.

[0042] В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, включает любую из комбинаций химиотерапевтических агентов или химиотерапевтических схем лечения, описанных выше. В конкретном варианте осуществления изобретения комбинированная химиотерапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, в основном состоит из любой комбинации химиотерапевтических агентов или химиотерапевтических схем лечения, описанных выше.

[0043] В конкретном варианте осуществления изобретения, когда для являющегося человеком пациента оказались неудачными несколько различных комбинированных химиотерапий для лечения ВЭБ-ЛПЗ, по меньшей мере одна из нескольких различных комбинированных химиотерапий представляет собой любую из комбинаций химиотерапевтических агентов или химиотерапевтических схем лечения, описанных выше. В конкретном варианте осуществления изобретения, когда для являющегося

человеком пациента оказались неудачными несколько различных комбинированных химиотерапий для лечения ВЭБ-ЛПЗ, по меньшей мере, одна из нескольких различных комбинированных химиотерапий включает любую из комбинаций химиотерапевтических агентов или химиотерапевтических схем лечения, описанных выше. В конкретном варианте осуществления изобретения, когда для являющегося человеком пациента оказались неудачными несколько различных комбинированных химиотерапий для лечения ВЭБ-ЛПЗ, по меньшей мере одна из нескольких различных комбинированных химиотерапий состоит в основном из любой комбинации комбинаций химиотерапевтических агентов или химиотерапевтических схем лечения, описанных выше.

[0044] Лучевая терапия использует излучение высокой энергии для уничтожения раковых клеток путем повреждения их ДНК. Лучевая терапия, которая оказалась неудачной для являющегося человеком пациента, в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой любую известную в данной области техники терапию для лечения ЛПЗ. Примеры лучевой терапии включают без ограничений обычную наружную дистанционную лучевую терапию, стереотаксическую лучевую терапию, лучевую терапию с модулированной интенсивностью, ротационную терапию с модуляцией объема излучения, лучевую терапию заряженными частицами, терапию оже-электронами, брахитерапию и радиоизотопную терапию.

[0045] В различных вариантах осуществления изобретения, где ВЭБ-ЛПЗ представляет собой заболевание клеток линии В-клеток, в дополнение к неудачной терапии любой из комбинированных химиотерапий и/или лучевой терапии, описанных выше, для являющегося человеком пациента также оказалась неудачной терапия с помощью анти-CD20 моноклонального антитела (отдельно или в комбинации с другими терапиями для лечения ВЭБ-ЛПЗ). Анти-CD20 моноклональное антитело может представлять собой любое моноклональное антитело известное в данной области техники. В конкретных вариантах осуществления изобретения анти-CD20 моноклональное антитело представляет собой химерное антитело или гуманизированное антитело. В конкретных вариантах осуществления изобретения анти-CD20 моноклональное антитело представляет собой моновалентное антитело или поливалентное (например, бивалентное) антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-CD20 моноклональное антитело представляет собой моноспецифичное антитело или мультиспецифичное (например, биспецифичное) антитело. В конкретных вариантах осуществления изобретения анти-CD20 моноклональное антитело конъюгировано с цитотоксическим агентом; альтернативно, анти-CD20 моноклональное антитело может быть неконъюгированным. Примеры анти-CD20 моноклональных антител включают без ограничений ритуксимаб, обинутузумаб, окрелизумаб офатумумаб, ибритумомаб тиуксетан, тозитумомаб и велтузумаб. В конкретном варианте осуществления изобретения анти-CD20 моноклональное антитело представляет собой ритуксимаб. В конкретном варианте осуществления изобретения для являющегося человеком пациента оказалась неудачной терапия R-CEOP (схема лечения циклофосфамидом, этопозидом, винкристином, преднизолоном и ритуксимабом). В конкретном варианте осуществления изобретения для являющегося человеком пациента оказалась неудачной терапия R-GEMOX (схема лечения гемцитабином, оксалиплатином и ритуксимабом). В конкретном варианте осуществления изобретения для являющегося человеком пациента оказалась неудачной терапия R-COP (схема лечения циклофосфамидом, винкристином, преднизолоном/преднизолоном и ритуксимабом). В конкретном варианте осуществления изобретения для являющегося человеком пациента оказалась неудачной терапия R-

СНОР (схема лечения циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином, преднизолоном и ритуксимабом). В конкретном варианте осуществления изобретения для являющегося человеком пациента оказалась неудачной терапия ритуксимабом, циклофосфамидом и преднизолоном. В конкретном варианте осуществления изобретения для являющегося человеком пациента оказалась неудачной терапия ритуксимабом, циклофосфамидом и метилпреднизолоном. В конкретном варианте осуществления изобретения для являющегося человеком пациента оказалась неудачной схема лечения, описанная в Gross et al., 2012, Am J Transplant 12: 3069-3075 следующим образом: проводится в общей сложности шесть циклов терапии, и эти циклы проводят каждые 3 недели; 600 мг/м² циклофосфамида внутривенно вводят в первые сутки каждого цикла в течение шести циклов, 1 мг/кг преднизона перорально вводят два раза в сутки (или 0,8 мг/кг метилпреднизолона внутривенно вводят каждые 12 ч) с 1 по 5 день каждый цикл в течение шести циклов и 375 мг/м² ритуксимаба внутривенно вводят в дни 1, 8 и 15 каждого цикла в течение первых двух циклов.

[0046] Как очевидно из вышеизложенного, когда для являющегося человеком пациента оказалась неудачной как комбинированная химиотерапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ, так и терапию анти-CD20 моноклональным антителом для лечения ВЭБ-ЛПЗ, комбинированную химиотерапию и терапию анти-CD20 моноклональным антителом можно комбинировать в виде схемы лечения, состоящей из одной терапии, или это могут быть отдельные схемы лечения, проводимые являющемуся человеком пациенту в разные периоды времени.

4.2 Популяция аллогенных Т-лимфоцитов, ограниченная аллелем HLA, одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ

[0047] В соответствии с настоящим изобретением являющемуся человеком пациенту вводится популяция аллогенных Т-лимфоцитов, содержащая ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты. Популяция аллогенных Т-лимфоцитов, вводимая являющемуся человеком пациенту, ограничена аллелем HLA, одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ. В некоторых вариантах осуществления изобретения это ограничение аллелей HLA обеспечивается путем определения HLA-статуса клеток ВЭБ-ЛПЗ и выбора популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты (или линии Т-лимфоцитов, из которых можно получить популяцию аллогенных Т-лимфоцитов), ограниченной аллелем HLA таких клеток. В других вариантах осуществления изобретения, когда определение HLA-статуса клеток ВЭБ-ЛПЗ является невозможным, и являющийся человеком пациент не был реципиентом трансплантата, это ограничение аллелей HLA обеспечивается путем определения HLA-статуса являющегося человеком пациента (например, с использованием не-ЛПЗ-клеток или ткани от этого являющегося человеком пациента) и выбора популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты (или линии Т-лимфоцитов, из которых можно получить популяцию аллогенных Т-лимфоцитов), ограниченной аллелем HLA этого являющегося человеком пациента. В других вариантах осуществления изобретения когда определение HLA-статуса клеток ВЭБ-ЛПЗ является невозможным, и являющийся человеком пациент был реципиентом трансплантата, это ограничение аллелей HLA обеспечивается путем определения происхождения ВЭБ-ЛПЗ (как в случае донора, так и реципиента трансплантата (являющийся человеком пациент)), определения HLA-статуса происхождения ВЭБ-ЛПЗ (донор трансплантата или являющийся человеком пациент, в зависимости от случая) и выбора популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты (или линии Т-лимфоцитов, из которых можно получить популяцию аллогенных Т-лимфоцитов), ограниченной аллелем HLA происхождения

ВЭБ-ЛПЗ. Если определение происхождения ВЭБ-ЛПЗ является невозможным, то в таких вариантах осуществления изобретения, это ограничение аллелей HLA обеспечивается путем определения HLA-статуса как являющегося человеком пациента, так и донора трансплантата, и выбора популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты (или линии Т-лимфоцитов, из которых можно получить популяцию аллогенных Т-лимфоцитов), ограниченной аллелем HLA, одинаковым как у являющегося человеком пациента, так и у донора трансплантата.

[0048] Происхождение ВЭБ-ЛПЗ можно определить любым способом, известным в данной области техники, например, путем анализа переменных тандемных повторов (VTRs), способа, в котором используется уникальный ДНК-профиль небольших последовательностей ДНК разных людей, для того чтобы различить реципиента и донора трансплантата; или путем поиска наличия или отсутствия хромосомы Y, если донор и реципиент трансплантата имеют разный пол, что осуществляется цитогенетически или при помощи метода FISH (флуоресцентная гибридизация in situ).

[0049] В некоторых вариантах осуществления изобретения при определении HLA-статуса типизируют по меньшей мере 4 локуса HLA (предпочтительно HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-DR). В некоторых вариантах осуществления изобретения при определении HLA-статуса типизируют 4 локуса HLA (предпочтительно HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-DR). В некоторых вариантах осуществления изобретения при определении HLA-статуса типизируют 6 локусов HLA. В некоторых вариантах осуществления изобретения при определении HLA-статуса типизируют 8 HLA локусов.

[0050] В конкретных вариантах осуществления изобретения, кроме ограничения аллелем HLA, одинаковым с ВЭБ-ЛПЗ, популяция аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты, имеет по меньшей мере 2 из 8 аллелей HLA (например, два аллеля HLA-A, два аллеля HLA-B, два аллеля HLA-C и два аллеля HLA-DR) одинаковых с клетками ВЭБ-ЛПЗ. В некоторых вариантах осуществления изобретения эту одинаковость обеспечивают путем определения HLA-статуса клеток ВЭБ-ЛПЗ и выбора популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты (или линии Т-лимфоцитов, из которых можно получить популяцию аллогенных Т-лимфоцитов), которая имеет по меньшей мере 2 из 8 аллелей HLA одинаковых с такими клетками. В других вариантах осуществления изобретения, когда определение HLA-статуса клеток ВЭБ-ЛПЗ является невозможным, и являющийся человеком пациент не был реципиентом трансплантата, эту одинаковость обеспечивают путем определения HLA-статуса этого являющегося человеком пациента (например, с использованием не-ЛПЗ-клеток или ткани от этого являющегося человеком пациента) и выбора популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты (или линии Т-лимфоцитов, из которых можно получить популяцию аллогенных Т-лимфоцитов), которая имеет по меньшей мере 2 из 8 аллелей HLA одинаковых с этим являющимся человеком пациентом. В других вариантах осуществления изобретения когда определение HLA-статуса клеток ВЭБ-ЛПЗ является невозможным, и являющийся человеком пациент был реципиентом трансплантата, эту одинаковость обеспечивают путем определения происхождения ВЭБ-ЛПЗ (как в случае донора, так и реципиента трансплантата (являющийся человеком пациент)), определения HLA-статуса происхождения ВЭБ-ЛПЗ (донор трансплантата или являющийся человеком пациент, в зависимости от случая), и выбора популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты (или линии Т-лимфоцитов, из которых можно получить популяцию аллогенных Т-лимфоцитов), которая имеет по меньшей мере 2 из 8 аллелей HLA одинаковых с этим происхождением ВЭБ-ЛПЗ. Если

определение происхождения ВЭБ-ЛПЗ является невозможным, то в таких вариантах осуществления изобретения, эту одинаковость обеспечивают путем определения HLA-статуса как являющегося человеком пациента, так и донора трансплантата, и выбора популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты (или линии Т-лимфоцитов, из которых можно получить популяцию аллогенных Т-лимфоцитов), имеет по меньшей мере 2 из 8 аллелей HLA одинаковых как у являющегося человеком пациента, так и у донора трансплантата.

[0051] HLA-статус (т.е. тип локуса HLA) может быть определен (т.е. типирован) любым способом, известным в данной области техники. Неограничивающие примеры способов для определения HLA-статуса можно найти в ASHI Laboratory Manual, Edition 4.2 (2003), American Society for Histocompatibility and Immunogenetics; ASHI Laboratory Manual, Supplements 1 (2006) and 2 (2007), American Society for Histocompatibility and Immunogenetics; Hurley, «DNA-based typing of HLA for transplantation.» in Leffell et al., eds., 1997, Handbook of Human Immunology, Boca Raton: CRC Press; Dunn, 2011, Int J Immunogenet 38:463-473; Erlich, 2012, Tissue Antigens, 80:1-11; Bontadini, 2012, Methods, 56:471-476; and Lange et al., 2014, BMC Genomics 15: 63.

[0052] Как правило, типирование с высоким разрешением является предпочтительным для типирования HLA. Типирование с высоким разрешением может быть выполнено любым способом, известным в данной области техники, например, как описано в ASHI Laboratory Manual, Edition 4.2 (2003), American Society for Histocompatibility and Immunogenetics; ASHI Laboratory Manual, Supplements 1 (2006) and 2 (2007), American Society for Histocompatibility and Immunogenetics; Flomenberg et al., Blood, 104:1923-1930; Kögler et al., 2005, Bone Marrow Transplant, 36:1033-1041; Lee et al., 2007, Blood 110:4576-4583; Erlich, 2012, Tissue Antigens, 80:1-11; Lank et al., 2012, BMC Genomics 13:378; или Gabriel et al., 2014, Tissue Antigens, 83:65-75. В конкретных вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, дополнительно включают перед стадией введения стадия определения по меньшей мере одного аллеля HLA клеток ВЭБ-ЛПЗ при помощи типирования с высоким разрешением.

[0053] Аллель HLA, которым ограничена популяция аллогенных Т-лимфоцитов, может быть определен любым способом, известным в данной области техники, например, как описано в Trivedi et al., 2005, Blood 105:2793-2801; Barker et al., 2010, Blood 116:5045-5049; Hasan et al., 2009, J Immunol, 183:2837-2850; или Doubrovina et al., 2012, Blood 120:1633-1646.

[0054] Предпочтительно аллель HLA, которым ограничена популяция аллогенных Т-лимфоцитов, и который является одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ, определяют типированием с высоким разрешением. Предпочтительно аллели HLA, которые являются одинаковыми для популяции аллогенных Т-лимфоцитов и клеток ВЭБ-ЛПЗ, определяют типированием с высоким разрешением. Наиболее предпочтительно, как аллель HLA, которым ограничена популяция аллогенных Т-лимфоцитов, и который является одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ, так и аллели HLA, которые являются одинаковыми для популяции аллогенных Т-лимфоцитов и клеток ВЭБ-ЛПЗ, определяют типированием с высоким разрешением.

4.3 Получение или создание популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащей ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты

[0055] Популяция аллогенных Т-лимфоцитов, содержащая ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты, которую вводят являющемуся человеком пациенту, может быть получена способом, известным в данной области техники, или может быть выбрана из ранее созданного банка (коллекции) криоконсервированных линий Т-лимфоцитов (каждая

линия Т-лимфоцитов, содержащая ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты), полученных способом, известным в данной области техники, которые оттаивают и предпочтительно размножают перед введением. Предпочтительно уникальный идентификатор для каждой линии Т-лимфоцитов в банке связан с информацией о том, какой аллель(ы) HLA ограничивает соответствующую линию Т-лимфоцитов, а также необязательно информацию о HLA-статусе соответствующей линии Т-лимфоцитов. Популяцию аллогенных Т-лимфоцитов и линий Т-лимфоцитов в банке предпочтительно получают или создают способами, описанными ниже.

[0056] В различных вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ дополнительно включают перед стадией введения стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов.

[0057] В конкретных вариантах осуществления стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов включает сортировку флуоресцентно-активированных клеток для выбора ВЭБ-положительных Т-лимфоцитов из популяции клеток крови. В конкретном варианте осуществления изобретения популяция клеток крови представляет собой мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК), выделенные из образца (ов) крови, полученного от являющегося человеком донора. Сортировку флуоресцентно-активированных клеток можно выполнять любым способом, известным в данной области техники, который обычно включает окрашивание популяции клеток крови антителом, которое распознает по меньшей мере один антиген ВЭБ, перед стадией сортировки.

[0058] В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов включает получение популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro*. Популяция аллогенных Т-лимфоцитов может быть получена *in vitro* любым способом, известным в данной области техники. Неограничивающие примеры способов получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов могут быть найдены в Koehne et al., 2000, Blood 96: 109-117; Koehne, et al., 2002, Blood 99: 1730-1740; O'Reilly et al., 2007, Immunol Res 38: 237-250; Barker et al., 2010, Blood 116: 5045-5049; O' Reilly et al., 2011, Best Practice & Research Clinical Haematology 24: 381-391; и Doubrovina et al., 2012, Blood 119: 2644-2656.

[0059] В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* включает сенсбилизацию (т.е. стимуляцию) аллогенных Т-лимфоцитов к одному или нескольким антигенам ВЭБ, для того чтобы продуцировать ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты. Аллогенные Т-лимфоциты, которые используются для получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro*, могут быть выделены от донора аллогенных Т-лимфоцитов любым способом, известным в данной области техники, например, как описано в Koehne et al., 2002, Кровь 99: 1730-1740; O'Reilly et al., 2007, Immunol Res. 38: 237-250; или Barker et al., 2010, Blood 116: 5045-5049. В конкретном варианте осуществления изобретения аллогенные Т-лимфоциты выделены из лимфоцитов периферической крови, полученных от МКПК донора аллогенных Т-лимфоцитов. В еще одном конкретном варианте осуществления изобретения Т-лимфоциты выделены из лимфоцитов периферической крови, полученных от МКПК донора аллогенных Т-лимфоцитов, путем истощения адгезивных моноцитов с последующим истощением натуральных клеток-киллеров. В различных вариантах осуществления изобретения аллогенные Т-лимфоциты являются криоконсервированными для хранения. В конкретном варианте осуществления изобретения, где аллогенные Т-лимфоциты являются криоконсервированными, криоконсервированные аллогенные Т-лимфоциты оттаивают и размножают *in vitro*

перед сенсibilизацией. В конкретном варианте осуществления изобретения, где аллогенные Т-лимфоциты являются криоконсервированными, эти криоконсервированные аллогенные Т-лимфоциты оттаивают, а затем сенсibilизируют, но не размножают *in vitro* перед сенсibilизацией, а затем при необходимости размножают. В конкретных вариантах осуществления изобретения аллогенные Т-лимфоциты являются криоконсервированными после сенсibilизации (сенсibilизация вызывает получение ВЭБ-специфичных Т-лимфоцитов). В конкретном варианте осуществления изобретения, где аллогенные Т-лимфоциты являются криоконсервированными после сенсibilизации, эти криоконсервированные аллогенные Т-лимфоциты оттаивают и размножают *in vitro*, чтобы получить популяцию аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты. В другом конкретном варианте осуществления изобретения, где аллогенные Т-лимфоциты являются криоконсервированными после сенсibilизации, эти криоконсервированные аллогенные Т-лимфоциты оттаивают, но не размножают *in vitro*, чтобы получить популяцию аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты. В других вариантах осуществления изобретения аллогенные Т-лимфоциты не являются криоконсервированными. В конкретном варианте осуществления изобретения, где аллогенные Т-лимфоциты не являются криоконсервированными, эти аллогенные Т-лимфоциты размножают *in vitro* перед сенсibilизацией. В конкретном варианте осуществления изобретения, где аллогенные Т-лимфоциты не являются криоконсервированными, эти аллогенные Т-лимфоциты не размножают *in vitro* перед сенсibilизацией. В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* дополнительно включает после сенсibilизации криоконсервирование аллогенных Т-лимфоцитов.

[0060] В конкретных вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, дополнительно включают перед стадией введения стадии оттаивания криоконсервированных сенсibilизированных к ВЭБ-антигенами аллогенных Т-лимфоцитов и размножения аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* для получения популяция аллогенных Т-лимфоцитов.

[0061] В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* включает сенсibilизацию аллогенных Т-лимфоцитов с использованием ВЭБ-трансформированных В-клеток (т.е. осуществление контактирования аллогенных Т-лимфоцитов с ВЭБ-трансформированными В-клетками). Например, для этой цели можно использовать В-клетки, трансформированные ВЭБ штамма В95.8.

[0062] В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* включает сенсibilизацию аллогенных Т-лимфоцитов с использованием дендритных клеток (предпочтительно, эти дендритные клетки получены от донора аллогенных Т-лимфоцитов). В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия сенсibilизации аллогенных Т-лимфоцитов с использованием дендритных клеток включает нагрузку этих дендритных клеток по меньшей мере одним иммуногенным пептидом, полученным из одного или нескольких антигенов ВЭБ. В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия сенсibilизации аллогенных Т-лимфоцитов с использованием дендритных клеток включает нагрузку этих дендритных клеток пулом перекрывающихся пептидов, полученных из одного или нескольких антигенов ВЭБ.

[0063] В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* включает сенсibilизацию аллогенных

Т-лимфоцитов с использованием активированных цитокинами моноцитов (предпочтительно, активированных цитокинами моноцитов, полученных от донора аллогенных Т-лимфоцитов). В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия сенсibilизации аллогенных Т-лимфоцитов с использованием активированных цитокинами моноцитов включает нагрузку активированных цитокинами моноцитов по меньшей мере одним иммуногенным пептидом, полученным из одного или нескольких антигенов ВЭБ. В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия сенсibilизации аллогенных Т-лимфоцитов с использованием активированных цитокинами моноцитов включает нагрузку активированных цитокинами моноцитов пулом перекрывающихся пептидов, полученных из одного или нескольких антигенов ВЭБ.

[0064] В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* включает сенсibilизацию аллогенных Т-лимфоцитов с использованием моноклеарных клеток периферической крови (предпочтительно, моноклеарных клеток периферической крови, полученных от донора аллогенных Т-лимфоцитов). В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия сенсibilизации аллогенных Т-лимфоцитов с использованием моноклеарных клеток периферической крови включает нагрузку моноклеарных клеток периферической крови по меньшей мере одним иммуногенным пептидом, полученным из одного или нескольких антигенов ВЭБ. В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия сенсibilизации аллогенных Т-лимфоцитов с использованием моноклеарных клеток периферической крови включает нагрузку моноклеарных клеток периферической крови пулом перекрывающихся пептидов, полученных из одного или нескольких антигенов ВЭБ.

[0065] В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro* включает сенсibilизацию аллогенных Т-лимфоцитов с использованием искусственных антиген-презентирующих клеток (ИАПК). В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия сенсibilизации аллогенных Т-лимфоцитов с использованием ИАПК включает нагрузку ИАПК по меньшей мере одним иммуногенным пептидом, полученным из одного или нескольких антигенов ВЭБ. В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия сенсibilизации аллогенных Т-лимфоцитов с использованием ИАПК включает нагрузку ИАПК пулом перекрывающихся пептидов, полученных из одного или нескольких антигенов ВЭБ. В конкретных вариантах осуществления изобретения стадия сенсibilизации аллогенных Т-лимфоцитов с использованием ИАПК включает конструирование ИАПК, экспрессирующих по меньшей мере один иммуногенный пептид или белок ВЭБ в этих ИАПК.

[0066] В различных вариантах осуществления пул пептидов представляет собой пул перекрывающихся пептидов, охватывающих антиген ВЭБ. В различных вариантах осуществления изобретения пул пептидов представляет собой пул перекрывающихся пептидов, охватывающий более одного антигена ВЭБ. В конкретном варианте осуществления изобретения пул перекрывающихся пептидов представляет собой пул перекрывающихся пентадекапептидов.

[0067] В конкретных вариантах осуществления изобретения популяцию аллогенных Т-лимфоцитов криоконсервируют для хранения до введения. В конкретных вариантах осуществления изобретения популяцию аллогенных Т-лимфоцитов не криоконсервируют для хранения до введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, дополнительно включают перед стадией введения

стадия оттаивания криоконсервированной формы популяции аллогенных Т-лимфоцитов.

[0068] В различных вариантах осуществления изобретения популяцию аллогенных Т-лимфоцитов получают из линии Т-лимфоцитов. В конкретных вариантах осуществления изобретения линию Т-лимфоцитов криоконсервируют для хранения до введения. В конкретных вариантах осуществления изобретения линию Т-лимфоцитов не криоконсервируют для хранения до введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения линию Т-лимфоцитов размножают *in vitro*, чтобы получить популяцию аллогенных Т-лимфоцитов. В других вариантах осуществления изобретения линию Т-лимфоцитов не размножают *in vitro*, чтобы получить популяцию аллогенных Т-лимфоцитов. Линия Т-лимфоцитов может быть сенсibilизирована к одному или нескольким антигенам ВЭБ (для получения ВЭБ-специфичных Т-лимфоцитов, например, при помощи стадия сенсibilизации, описанного выше) до или после криоконсервации (если линия Т-лимфоцитов была криоконсервирована) и до или после размножения *in vitro* (если линия Т-лимфоцитов была размножена *in vitro*). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, дополнительно включают перед стадией введения стадия выбора линии Т-лимфоцитов из банка множества криоконсервированных линий Т-лимфоцитов (предпочтительно каждая из которых включает ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты). Предпочтительно, уникальный идентификатор для каждой линии Т-лимфоцитов в банке связан с информацией о том, какой аллель(и) HLA ограничивает соответствующую линию Т-лимфоцитов, а также при необходимости содержит информацию о HLA-статусе соответствующей линии Т-лимфоцитов. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, дополнительно включают перед стадией введения стадия оттаивания криоконсервированной формы линии Т-лимфоцитов. В конкретных вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, дополнительно включают перед стадией введения стадия размножения линии Т-лимфоцитов (например, после оттаивания криоконсервированной формы линии Т-лимфоцитов) *in vitro*. Линия Т-лимфоцитов и множество криоконсервированных линий Т-лимфоцитов могут быть получены любым способом, известным в данной области техники, например, как описано в Koehne et al., 2002, Blood 99: 1730-1740; O'Reilly et al., 2007, Immunol Res. 38: 237-250; Barker et al., 2010, Blood 116: 5045-5049 или, как описано выше, для получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro*.

[0069] Популяция аллогенных Т-лимфоцитов, содержащая ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты, которую вводят являющемуся человеком пациенту, содержит CD8+ Т-лимфоциты, а в конкретном варианте осуществления изобретения также включает CD4+ Т-лимфоциты.

[0070] ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты, вводимые в соответствии с описанными здесь способами, распознают по меньшей мере один антиген ВЭБ. В конкретных вариантах осуществления изобретения, ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты, вводимые в соответствии с описанными здесь способами, распознают антиген ВЭБ, который представляет собой EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, LMP1 или LMP2.

4.4. Введение и дозы

[0071] Способ введения популяции аллогенных Т-лимфоцитов и количество, которое вводится являющемуся человеком пациенту, можно определить на основании состояния пациента и знания врача. Как правило, введение является внутривенным.

[0072] В некоторых вариантах осуществления изобретения введение осуществляют путем инфузии популяции аллогенных Т-лимфоцитов. В некоторых вариантах осуществления изобретения инфузия представляет собой болюсную внутривенную

инфузию. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение включает введение являющемуся человеком пациенту по меньшей мере примерно 1×10^5 Т-лимфоцитов из популяции аллогенных Т-лимфоцитов на кг на дозу в неделю. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение включает введение являющемуся человеком пациенту от 1×10^6 до примерно 2×10^6 Т-лимфоцитов из популяции аллогенных Т-лимфоцитов на кг на дозу в неделю. В конкретном варианте осуществления изобретения введение включает введение являющемуся человеком пациенту примерно 1×10^6 Т-лимфоцитов из популяции аллогенных Т-лимфоцитов на кг на дозу в неделю. В другом конкретном варианте осуществления изобретения введение включает введение являющемуся человеком пациенту примерно 2×10^6 Т-лимфоцитов из популяции аллогенных Т-лимфоцитов на кг на дозу в неделю.

[0073] В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, включают введение являющемуся человеком пациенту по меньшей мере 2 доз популяции аллогенных Т-лимфоцитов. В конкретных вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, включают введение являющемуся человеком пациенту 2, 3, 4, 5 или 6 доз популяции аллогенных Т-лимфоцитов.

[0074] В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, включают введение первого цикла одной дозы в неделю популяции аллогенных Т-лимфоцитов в течение 3 последовательных недель с последующим отмывочным периодом, в течение которого не вводится никаких доз популяции аллогенных Т-лимфоцитов, а затем второго цикла одной дозы в неделю популяции аллогенных Т-лимфоцитов в течение 3 последовательных недель. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, включают введение по меньшей мере двух циклов одной дозы в неделю популяции аллогенных Т-лимфоцитов в течение 3 последовательных недель, причем каждый цикл отделяется отмывочным периодом, в течение которого не вводится никаких доз популяции аллогенных Т-лимфоцитов. В конкретных вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ, как описано здесь, включают введение двух, трех, четырех, пяти или шести циклов одной дозы в неделю популяции аллогенных Т-лимфоцитов в течение 3 последовательных недель, причем каждый цикл отделяется отмывочным периодом, в течение которого не вводится никаких доз популяции аллогенных Т-лимфоцитов. В конкретном варианте осуществления изобретения отмывочный период составляет примерно три недели. Предпочтительно дополнительный цикл вводится только тогда, когда в предыдущем цикле не проявлялась токсичность (например, без серьезных побочных эффектов степени 3-5 баллов, в соответствии с классификацией NCI CTCAE 4.0).

[0075] В некоторых вариантах осуществления изобретения первая схема приема, описанная здесь, проводится в течение первого периода времени, за которой следует вторая и другая схема приема, описанные здесь, которые проводятся в течение второго периода времени, причем первый период времени и второй период времени при необходимости разделяют отмывочным периодом (например, примерно три недели). Предпочтительно, чтобы вторая схема приема проводилась только тогда, когда в первой схеме приема не проявлялась токсичность (например, без серьезных побочных эффектов степени 3-5 баллов, в соответствии с классификацией NCI CTCAE 4.0).

[0076] Термин «примерно» должен толковаться так, чтобы допускать нормальное изменение.

4.5. Серийное лечение различными популяциями Т-лимфоцитов

[0077] В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ дополнительно включают после введения являющемуся человеком пациенту популяции аллогенных Т-лимфоцитов, введение этому являющемуся человеком пациенту второй популяции аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты; где вторая популяция аллогенных Т-лимфоцитов ограничена другим аллелем HLA, одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ. Вторую популяцию аллогенных Т-лимфоцитов можно вводить любым способом с любой схемой приема/введения, как описано в Разделе 4.4. В конкретном варианте осуществления изобретения способы лечения ВЭБ-ЛПЗ включают введение первого цикла одной дозы в неделю популяции аллогенных Т-лимфоцитов в течение 3 последовательных недель с последующим отмывочным периодом, в течение которого не вводится никаких доз популяции аллогенных Т-лимфоцитов, с последующим вторым циклом одной дозы в неделю второй популяции аллогенных Т-лимфоцитов в течение 3 последовательных недель. В еще одном конкретном варианте осуществления изобретения отмывочный период составляет примерно три недели.

[0078] В некоторых вариантах осуществления изобретения у являющегося человеком пациента отсутствует ответ, имеет место неполный ответ или субоптимальный ответ (т.е., являющийся человеком пациент может все еще иметь значительную пользу от продолжающегося лечения, но пониженные шансы на оптимальные долгосрочные результаты) после введения популяции аллогенных Т-лимфоцитов и до введения второй популяции аллогенных Т-лимфоцитов.

[0079] В конкретных вариантах осуществления изобретения две популяции аллогенных ВЭБ-специфичных Т-лимфоцитов, каждая из которых ограничена различным аллелем HLA, одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ, вводят поочередно. В конкретных вариантах осуществления изобретения три популяции аллогенных ВЭБ-специфичных Т-лимфоцитов, каждая из которых ограничена различным аллелем HLA, одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ, вводят поочередно. В конкретных вариантах осуществления изобретения четыре популяции аллогенных ВЭБ-специфичных Т-лимфоцитов, каждая из которых ограничена различным аллелем HLA, одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ, вводят поочередно. В конкретных вариантах осуществления более четырех популяций аллогенных ВЭБ-специфичных Т-лимфоцитов, каждая из которых ограничена различным аллелем HLA, одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ, вводят поочередно.

4.6. Пациенты

[0080] Являющийся человеком пациент может быть любым человеком, имеющим ВЭБ-ЛПЗ, и которому была проведена неудачная комбинированная химиотерапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ (а в некоторых вариантах осуществления изобретения также была проведена неудачная терапия анти-CD20 моноклональным антителом) и/или лучевая терапия (и в некоторых вариантах осуществления изобретения также была проведена неудачная терапия анти-CD20 моноклональным антителом).

[0081] ЛПЗ представляют собой патологические состояния, при которых лимфоциты чрезмерно пролиферируют, и которые могут возникать у пациентов с ослабленным иммунитетом. ВЭБ-ЛПЗ, которые можно лечить описанными здесь способами, включают без ограничений гиперплазию В-клеток, В-клеточную лимфому (например, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому), Т-клеточную лимфому, полиморфное или мономорфное ВЭБ-ЛПЗ, ВЭБ-положительную лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром и смешанное ПТЛЗ (посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание). В конкретном

варианте осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ представляет собой ВЭБ-положительную лимфому (например, и ВЭБ-положительную В-клеточную лимфому). В конкретных вариантах осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ, подлежащее лечению в соответствии с описанным здесь способом, присутствует в центральной нервной системе являющегося человеком пациента. В конкретном варианте осуществления изобретения ВЭБ-ЛПЗ, подлежащее лечению в соответствии с описанным здесь способом, присутствует в головном мозге являющегося человеком пациента.

[0082] В различных вариантах осуществления изобретения являющийся человеком пациент имел ослабленный иммунитет. В различных вариантах осуществления изобретения являющийся человеком пациент был реципиентом при трансплантации. В некоторых вариантах осуществления изобретения являющийся человеком пациент был реципиентом при трансплантации паренхиматозного органа от донора трансплантата. В некоторых вариантах осуществления изобретения являющийся человеком пациент был реципиентом нескольких трансплантатов органов (например, трансплантатов сердца и легких, трансплантатов почек и поджелудочной железы). Трансплантат паренхиматозного органа может представлять собой без ограничений трансплантат почки, трансплантат печени, трансплантат сердца, трансплантат кишечника, трансплантат поджелудочной железы, трансплантат легкого или их комбинацию. В конкретном варианте осуществления изобретения трансплантат паренхиматозного органа представляет собой трансплантат почки. В другом конкретном варианте осуществления изобретения трансплантат паренхиматозного органа представляет собой трансплантат печени. В некоторых вариантах осуществления изобретения являющийся человеком пациент был реципиентом при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от донора трансплантата. ТГСК может представлять собой трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток периферической крови или трансплантацию пуповинной крови. В конкретных вариантах осуществления изобретения популяция аллогенных Т-лимфоцитов получена от донора, отличного от донора трансплантата. В других конкретных вариантах осуществления изобретения популяция аллогенных Т-лимфоцитов получена от донора трансплантата. В различных вариантах осуществления изобретения являющийся человеком пациент не является реципиентом трансплантата.

[0083] В конкретных вариантах осуществления изобретения являющийся человеком пациент является пациентом, инфицированным ВИЧ.

[0084] В конкретных вариантах осуществления являющийся человеком пациент получал терапию иммунодепрессантами (например, после трансплантации паренхиматозного органа). В конкретном аспекте таких конкретных вариантов осуществления изобретения доза иммунодепрессанта, вводимая являющемуся человеком пациенту, была уменьшена, и у этого являющегося человеком пациента терапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ для снижения дозы иммунодепрессанта оказалась неудачной.

[0085] В конкретных вариантах осуществления изобретения являющийся человеком пациент имеет первичный иммунодефицит (например, генетическое нарушение, которое вызвало иммунодефицит).

[0086] В других вариантах осуществления изобретения являющийся человеком пациент не имел ослабленный иммунитет.

5. Примеры

[0087] Некоторые варианты осуществления изобретения, представленные здесь, иллюстрируются следующим неограничивающим примером, который демонстрирует, что терапия популяцией аллогенных Т-лимфоцитов, содержащих ВЭБ-специфичные Т-

лимфоциты, в соответствии с настоящим изобретением, является эффективной при лечении ВЭБ-ЛПЗ, которые устойчивы к комбинированной химиотерапии или лучевой терапии, а также устойчивы к терапии ритуксимабом, в качестве более поздней линии терапии с низкой токсичностью.

5.1. Пример

5 [0088] Одиннадцать реципиентов трансплантата паренхиматозного органа (ТПО) были направлены в Мемориальный онкологический центр Слоана-Кеттеринга для лечения ВЭБ-ЛПЗ в форме лимфомы после предшествующей системной химиотерапии. Все пациенты ранее получали ритуксимаб и по меньшей мере две предшествующих
10 схемы комбинированных химиотерапии. Девять были направлены или по причине неполного ответа (3), или из-за прогрессирования заболевания (6) при одновременном применении схем комбинированной химиотерапии, а два - во время рецидива после предшествующей комбинированной химиотерапии. Таким образом, у всех 11 пациентов комбинированная химиотерапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ оказалась неудачной.

15 [0089] По возможности лимфому оценивали по происхождению (донор ТПО против хозяина). В тех случаях, когда это было невозможно, проводили типирование HLA с высоким разрешением ткани донора ТПО для по меньшей мере одного аллеля с целью найти линию, которая была бы ограничена аллелями HLA, общими как для хозяина, так и для донора паренхиматозного органа.

20 [0090] Из банка линий аллогенных Т-лимфоцитов (каждая из которых содержит ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты) были выбраны линии Т-лимфоцитов, которые имели по меньшей мере 2 аллеля HLA из 8 (A, B, C и DR) одинаковых с пациентом при типировании с высоким разрешением, и HLA, ограниченные распознаванием ВЭБ через аллель, о котором известно, что он экспрессируется лимфомой или аллелями,
25 экспрессируемыми как хозяином, так и тканью донора паренхиматозного органа.

[0091] Пациенты получали 2×10^6 Т-лимфоцитов на кг на дозу в виде 3 недельных доз. Пациенты могли получать дополнительные циклы клеток, если у них не было токсичности, связанной с терапией Т-лимфоцитами (без серьезных побочных эффектов степени 3-5 баллов, в соответствии с классификацией NCI CTCAE 4.0) через 5 недель
30 после начала терапии. Пациенты могли получать последующие циклы клеток из разных линий аллогенных Т-лимфоцитов, предпочтительно ограниченных различными аллелями HLA.

[0092] Некоторые пациенты получали дополнительные циклы Т-лимфоцитов, а некоторые получали дополнительные циклы Т-лимфоцитов из по меньшей мере одной отличной линии аллогенных Т-лимфоцитов, ограниченной другим аллелем HLA.
35

[0093] Семь из одиннадцати пациентов оказались восприимчивыми к терапии. Одна пациентка, которая оказалась восприимчивой, получала последующую системную химиотерапию для лечения рецидива слабовыраженного заболевания, на которую она не полностью ответила, и снова была в частичной ремиссии после последующей терапии
40 Т-лимфоцитами. Два из семи ответивших получали последующее лечение ритуксимабом и повторное лечение ВЭБ-специфичными Т-лимфоцитами. Один пациент с полным ответом умер из-за неработоспособности пересаженного органа, у которого была предшествующая клеточная терапия. У трех пациентов было заболевание сильной тяжести, которое быстро прогрессировало в начале терапии и прогрессировало в течение первого цикла терапии Т-лимфоцитами, и эти пациенты не получали
45 последующих циклов терапии Т-лимфоцитами.

[0094] Кроме того, один пациент с вовлечением ЦНС (центральной нервной системы) в ВЭБ-ЛПЗ получал лечение с неполным ответом на ритуксимаб и только лучевую

терапию. Этот пациент продолжал получать ритуксимаб и начал получать лучевую терапию, параллельно с первым циклом лечения с ВЭБ-специфичными Т-лимфоцитами. ВЭБ-ЛПЗ, присутствующие в головном мозге (т. е. протекающие с вовлечением головного мозга), особенно трудно поддаются лечению с помощью химиотерапии и
 5 лучевой терапии, так как многие химиотерапевтические агенты не могут проходить через гематоэнцефалический барьер, а лучевая терапия обычно вызывает повреждение мозга; однако частичная ремиссия была достигнута у пациента с вовлечением головного мозга. Этот первый цикл терапии Т-лимфоцитами получил оценку НО (не оценивался), и у него был небольшой ответ в конце. После последующих циклов у него было
 10 состояние близкое исчезновению заболевания при приеме ВЭБ-специфичных Т-лимфоцитов в качестве единственной терапии для лечения ВЭБ-ЛПЗ.

[0095] Лечение Т-лимфоцитами показало низкую токсичность.

[0096] Тот факт, что описанные здесь способы способны эффективно лечить ВЭБ-ЛПЗ у пациентов, являющихся реципиентами трансплантатов паренхиматозных органов,
 15 особенно примечателен тем, что популяция аллогенных Т-лимфоцитов, которая обычно вводятся, может сохраняться только на короткий промежуток времени (как правило короче, чем у реципиентов трансплантата гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)) из-за отторжения вводимых аллогенных Т-лимфоцитов относительно интактной иммунной системой пациента (по сравнению с пациентами, получавшими ТГСК).

[0097] Некоторые схемы лечения, которые получали пациенты, перечислены ниже в Таблице 1.

[0098] Таблица 1. Схемы лечения

25	1. 6 циклов ANHL0221 (циклофосфамид, преднизон, метилнизолон+ритуксимаб); 2. 6 циклов гемцитабин/винорелбин
	1. 5 циклов R-CEOP 2. R-GEMOX 3. ритуксимаб+бортезомиб
	HD метотрексат и темозоломид с ритуксимабом; цитарабин
	1. ритуксимаб/преднизон/циклофосфамид) 2. винкрестин/ритуксимаб/циклофосфамид
	1. ANHL0131 (доксорубин, винкрестин, преднизон, IT метотрексат) 2. винбластин, CCNU и ARA-C 3. ANHL01P1 (COP-R) 4. BEACOPP
	1. Циклофосфамид, преднизон, ритуксимаб на ANHL0221
30	6 циклов R-CHOP; IT-цитарабин; 5-дневный курс IT-метотрексат, ага-С, дексаметазон 3 цикла IVAC start
	1. тонзилэктомиа/аденоидэктомиа 2. ANHL 0221 (циклофосфамид/преднизон/ритуксимаб)+ганцикловир и цитогам 3. ANHL 01P1 группа В с ритуксимабом+ганцикловир и цитогам 4. валганцикловир амбулаторный 5. ганцикловир и цитогам 6. во время клеточной терапии - 4 цикла гемцитабина+винорелбин
	1. мелфалан-дексаметазон 2. ProMACE-СутаВОМ × 6 3. инфузии ВЭБ-специфичных Т-лимфоцитов, произведенных Кеннетом Лукасом из HLA идентичных сестренских линий 4. - 2 курса CHOP
35	1. 3 цикла циклофосфамида с ритуксимабом; 2. две дозы высокодозного метотрексата+ритуксимаб с спасением лейковорином 3. темозоломид

6. Включение путем ссылки

[0099] В настоящем описании приводятся различные публикации, раскрытие которых полностью включено в настоящее изобретение путем ссылки.

(57) Формула изобретения

40 1. Способ лечения ВЭБ-ЛПЗ (ассоциированного с вирусом Эпштейна - Барр лимфопролиферативного заболевания) у являющегося человеком пациента, включающий введение являющемуся человеком пациенту популяции аллогенных Т-клеток, содержащих ВЭБ-специфичные Т-клетки; где ВЭБ-ЛПЗ представляет собой заболевание
 45 клеток линии В-клеток, где являющемуся человеком пациенту была проведена неудачная (а) комбинированная химиотерапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ, (b) терапия анти-CD20 моноклональным антителом для лечения ВЭБ-ЛПЗ и (c) неудачная лучевая терапия для лечения ВЭБ-ЛПЗ и где популяция аллогенных Т-клеток ограничена аллелем человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ.

2. Способ по п.1, где ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к комбинированной химиотерапии для лечения ВЭБ-ЛПЗ.

3. Способ по п.1, где являющемуся человеком пациенту была прекращена комбинированная химиотерапия из-за непереносимости этой комбинированной химиотерапии.

4. Способ по п.1, где комбинированная химиотерапия включает терапию циклофосфамидом и преднизоном.

5. Способ по п.4, где комбинированная химиотерапия включает низкодозовую схему лечения циклофосфамидом и преднизоном.

6. Способ по п.1, где комбинированная химиотерапия включает терапию циклофосфамидом и метилпреднизолоном.

7. Способ по п.6, где комбинированная химиотерапия включает низкодозовую схему лечения циклофосфамидом и метилпреднизолоном.

8. Способ по п.1, где для являющегося человеком пациента также оказались неэффективными несколько различных комбинированных химиотерапий для лечения ВЭБ-ЛПЗ.

9. Способ по п.8, где ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к нескольким различным комбинированным химиотерапиям для лечения ВЭБ-ЛПЗ.

10. Способ по п.8, где являющемуся человеком пациенту было прекращено проведение нескольких различных комбинированных химиотерапий из-за непереносимости этих нескольких различных комбинированных химиотерапий.

11. Способ по п.8, где по меньшей мере одна из нескольких различных комбинированных химиотерапий включает терапию циклофосфамидом и преднизоном.

12. Способ по п.11, где по меньшей мере одна из нескольких различных комбинированных химиотерапий включает низкодозовую схему лечения циклофосфамидом и преднизоном.

13. Способ по п.8, где по меньшей мере одна из нескольких различных комбинированных химиотерапий включает терапию циклофосфамидом и метилпреднизолоном.

14. Способ по п.13, где по меньшей мере одна из нескольких различных комбинированных химиотерапий включает низкодозовую схему лечения циклофосфамидом и метилпреднизолоном.

15. Способ по п.1, где ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к лучевой терапии для лечения ВЭБ-ЛПЗ.

16. Способ по п.1, где являющемуся человеком пациенту была прекращена лучевая терапия из-за непереносимости этой лучевой терапии.

17. Способ по п.1, где ВЭБ-ЛПЗ является резистентным к терапии анти-CD20 моноклональным антителом для лечения ВЭБ-ЛПЗ.

18. Способ по п.1, где являющемуся человеком пациенту была прекращена терапия анти-CD20 моноклональным антителом из-за непереносимости этой терапии анти-CD20 моноклональным антителом.

19. Способ по п.1, где анти-CD20 моноклональное антитело представляет собой ритуксимаб.

20. Способ по п.1, где ВЭБ-ЛПЗ представляет собой ВЭБ-положительную лимфому.

21. Способ по п.1, где ВЭБ-ЛПЗ представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

22. Способ по п.1, где ВЭБ-ЛПЗ находится в центральной нервной системе являющегося человеком пациента.

23. Способ по п.22, где ВЭБ-ЛПЗ находится в головном мозге являющегося человеком пациента.

24. Способ по любому из пп. 1-23, дополнительно включающий перед стадией введения стадию определения по меньшей мере одного аллеля HLA клеток ВЭБ-ЛПЗ с помощью типирования с высоким разрешением.

25. Способ по любому из пп. 1-23, где популяция аллогенных Т-клеток имеет по меньшей мере 2 из 8 аллелей HLA, одинаковых с клетками ВЭБ-ЛПЗ.

26. Способ по п.25, где 8 аллелей HLA представляют собой два аллеля HLA-A, два аллеля HLA-B, два аллеля HLA-C и два аллеля HLA-DR.

27. Способ по любому из пп. 1-23, где ВЭБ-специфичные Т-клетки распознают антиген ВЭБ, который представляет собой EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, LMP1 или LMP2.

28. Способ по любому из пп. 1-23, где являющийся человеком пациент был реципиентом при трансплантации паренхиматозного органа от донора трансплантата.

29. Способ п.28, где трансплантат паренхиматозного органа представляет собой трансплантат почки, трансплантат печени, трансплантат сердца, трансплантат кишечника, трансплантат поджелудочной железы, трансплантат легкого или их комбинацию.

30. Способ по п.28, где трансплантат паренхиматозного органа представляет собой трансплантат почки.

31. Способ по п.28, где трансплантат паренхиматозного органа представляет собой трансплантат печени.

32. Способ по любому из пп. 1-23, где являющийся человеком пациент был реципиентом при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от донора трансплантата.

33. Способ по п.32, где трансплантация гемопоэтических стволовых клеток представляет собой трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток периферической крови или трансплантацию пуповинной крови.

34. Способ по п.28, где популяция аллогенных Т-клеток получена от донора, отличного от донора трансплантата.

35. Способ по п.32, где популяция аллогенных Т-клеток получена от донора, отличного от донора трансплантата.

36. Способ по любому из пп. 1-23, где являющийся человеком пациент инфицирован ВИЧ.

37. Способ по любому из пп. 1-23, который дополнительно включает перед указанной стадией введения стадию получения популяции аллогенных Т-лимфоцитов *in vitro*.

38. Способ по п.37, где стадия получения популяции аллогенных Т-клеток *in vitro* включает сенсбилизацию аллогенных Т-клеток к одному или нескольким антигенам ВЭБ.

39. Способ по п.38, где стадия получения популяции аллогенных Т-клеток *in vitro* включает сенсбилизацию аллогенных Т-клеток с использованием ВЭБ-трансформированных В-клеток.

40. Способ по п.38, где стадия получения популяции аллогенных Т-клеток *in vitro* включает сенсбилизацию аллогенных Т-клеток с использованием В-клеток, трансформированных ВЭБ штамма В95.8.

41. Способ по п.38, где стадия получения популяции аллогенных Т-клеток *in vitro* включает сенсбилизацию аллогенных Т-клеток с использованием дендритных клеток, активированных цитокинами моноцитов или мононуклеарных клеток периферической

крови.

42. Способ по п.41, где стадия сенсibilизации аллогенных Т-клеток с использованием дендритных клеток, активированных цитокинами моноцитов или моноклеарных клеток периферической крови, включает нагрузку дендритных клеток, активированных цитокинами моноцитов или моноклеарных клеток периферической крови, по меньшей мере одним иммуногенным пептидом, полученным из одного или нескольких антигенов ВЭБ.

43. Способ по п.41, где стадия сенсibilизации аллогенных Т-клеток с использованием дендритных клеток, активированных цитокинами моноцитов или моноклеарных клеток периферической крови, включает нагрузку дендритных клеток, активированных цитокинами моноцитов или моноклеарных клеток периферической крови, пулом перекрывающихся пептидов, полученных из одного или нескольких антигенов ВЭБ.

44. Способ по п.38, где стадия получения популяции аллогенных Т-клеток *in vitro* включает сенсibilизацию аллогенных Т-клеток с использованием искусственных антиген-презентирующих клеток (ИАПК).

45. Способ по п.44, где стадия сенсibilизации аллогенных Т-клеток с использованием ИАПК включает нагрузку ИАПК по меньшей мере одним иммуногенным пептидом, полученным из одного или нескольких антигенов ВЭБ.

46. Способ по п.44, где стадия сенсibilизации аллогенных Т-клеток с использованием ИАПК включает нагрузку ИАПК пулом перекрывающихся пептидов, полученных из одного или нескольких антигенов ВЭБ.

47. Способ по п.44, где стадия сенсibilизации аллогенных Т-клеток с использованием ИАПК включает конструирование ИАПК для экспрессии по меньшей мере одного иммуногенного пептида или белка ВЭБ в ИАПК.

48. Способ по п.38, который дополнительно включает после сенсibilизации криоконсервацию аллогенных Т-клеток.

49. Способ по любому из пп. 1-23, который дополнительно включает перед стадией введения стадии оттаивания криоконсервированных сенсibilизированных антигеном ВЭБ аллогенных Т-клеток и размножения аллогенных Т-клеток *in vitro* для получения популяции аллогенных Т-клеток.

50. Способ по любому из пп. 1-23, который дополнительно включает перед стадией введения стадию оттаивания криоконсервированной формы популяции аллогенных Т-клеток.

51. Способ по любому из пп. 1-23, где популяцию аллогенных Т-клеток получают из линии Т-клеток.

52. Способ по п.51, который дополнительно включает перед стадией введения стадию выбора линии Т-клеток из банка множества криоконсервированных линий Т-клеток.

53. Способ по п.51, который дополнительно включает перед стадией введения стадию оттаивания криоконсервированной формы линии Т-клеток.

54. Способ по п.51, который дополнительно включает перед стадией введения стадию размножения линии Т-клеток *in vitro*.

55. Способ по любому из пп. 1-23, где введение осуществляют путем инфузии популяции аллогенных Т-клеток.

56. Способ по п.55, где инфузия представляет собой болюсную внутривенную инфузию.

57. Способ по п.55, где введение включает введение являющемуся человеком пациенту по меньшей мере примерно 1×10^5 Т-клеток из популяции аллогенных Т-клеток на кг на дозу в неделю.

58. Способ по п.55, где введение включает введение являющемуся человеком пациенту от 1×10^6 до примерно 2×10^6 Т-клеток из популяции аллогенных Т-клеток на кг на дозу в неделю.

59. Способ по п.55, где введение включает введение являющемуся человеком пациенту примерно 1×10^6 Т-клеток из популяции аллогенных Т-клеток на кг на дозу в неделю.

60. Способ по п.55, где введение включает введение являющемуся человеком пациенту примерно 2×10^6 Т-клеток из популяции аллогенных Т-клеток на кг на дозу в неделю.

61. Способ по п.57, где введение включает введение являющемуся человеком пациенту по меньшей мере 2 доз популяции аллогенных Т-клеток.

62. Способ по п.61, где введение включает введение являющемуся человеком пациенту 2, 3, 4, 5 или 6 доз популяции аллогенных Т-клеток.

63. Способ по п.57, где введение включает введение первого цикла одной дозы в неделю популяции аллогенных Т-клеток в течение 3 последовательных недель с последующим отмывочным периодом, в течение которого не вводится никаких доз популяции аллогенных Т-клеток, а затем второго цикла одной дозы в неделю популяции аллогенных Т-клеток в течение 3 последовательных недель.

64. Способ по п.57, где введение включает введение двух, трех, четырех, пяти или шести циклов одной дозы в неделю популяции аллогенных Т-клеток в течение 3 последовательных недель, причем каждый цикл отделяется отмывочным периодом, в течение которого не вводится никаких доз популяции аллогенных Т-клеток.

65. Способ по п.64, где отмывочный период составляет примерно три недели.

66. Способ по любому из пп. 1-23, дополнительно включающий после введения являющемуся человеком пациенту популяции аллогенных Т-клеток, введение являющемуся человеком пациенту второй популяции аллогенных Т-клеток, содержащих ВЭБ-специфичные Т-клетки; где вторая популяция аллогенных Т-клеток ограничена другим аллелем HLA, одинаковым с клетками ВЭБ-ЛПЗ.

67. Способ по п.66, где введение включает введение первого цикла одной дозы в неделю популяции аллогенных Т-клеток в течение 3 последовательных недель с последующим отмывочным периодом, в течение которого не вводится никаких доз популяции аллогенных Т-клеток, с последующим вторым циклом одной дозы в неделю второй популяции аллогенных Т-клеток в течение 3 последовательных недель.

68. Способ по п.67, где отмывочный период составляет примерно три недели.

69. Способ по п.66, где у являющегося человеком пациента отсутствует ответ, имеет место неполный ответ или субоптимальный ответ после введения популяции аллогенных Т-клеток и до введения второй популяции аллогенных Т-клеток.

40

45