

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

(21)(22) Заявка: 2018134771, 03.03.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.03.2016 US 62/303,466

(43) Дата публикации заявки: 06.04.2020 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.10.2018(86) Заявка РСТ:
IB 2017/051267 (03.03.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/149515 (08.09.2017)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**НОВАРТИС АГ (СН),
ДЗЕ ТРАСТИЗ ОФ ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ
ОФ ПЕНСИЛЬВАНИЯ (US)**

(72) Автор(ы):

ДРАНОФФ, Гленн (US)(54) **КЛЕТКИ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИЕ МНОЖЕСТВО МОЛЕКУЛ ХИМЕРНЫХ АНТИГЕННЫХ
РЕЦЕПТОРОВ (CAR), И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Клетка, содержащая первый химерный антигенный рецептор (CAR) и второй CAR, каждый из которых содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, при этом антигенсвязывающий домен указанного первого CAR связывается с В-клеточным антигеном и антигенсвязывающий домен указанного второго CAR связывается с опухолевым антигеном, отличным от В-клеточного антигена, необязательно, при этом В-клеточный антиген и опухолевый антиген, отличный от В-клеточного антигена, не экспрессируются на одной и той же клетке.

2. Клетка по п. 1, отличающаяся тем, что второй CAR связывает:

(а) антиген солидной опухоли;

(b) антиген миелоидной опухоли; или

(с) антиген гематологической опухоли не В-клеточной линии дифференцировки.

3. Клетка по любому из пп. 1 или 2, отличающаяся тем, что указанный В-клеточный антиген выбирают из группы, состоящей из CD5, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD27, CD30, CD34, CD37, CD38, CD40, CD53, CD69, CD72, CD73, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, CD86, CD123, CD135, CD138, CD179, CD269, Flt3, ROR1, BCMA, FcRn5, FcRn2, CS-1, CXCR4, 5, 7, IL-7/3R, IL7/4/3R и IL4R.

4. Клетка по п. 3, отличающаяся тем, что указанный В-клеточный антиген выбирают из группы, состоящей из CD19, CD20, CD22, FcRn5, FcRn2, BCMA, CS-1 и CD138.

5. Клетка по п. 3, отличающаяся тем, что указанный В-клеточный антиген представляет собой BCMA.

6. Клетка по п. 5, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного первого CAR содержит определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (HC CDR3) с любой аминокислотной последовательностью связывающего домена тяжелой цепи, приведенной в Таблице 12 или 13.

7. Клетка по п. 6, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного первого CAR также содержит определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (LC CDR3) с любой аминокислотной последовательностью связывающего домена легкой цепи, приведенной в Таблице 12 или 13.

8. Клетка по любому из пп. 5-7, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного первого CAR содержит:

(i) аминокислотную последовательность любой из вариабельных областей легкой цепи, приведенных в Таблице 12 или 13;

(ii) аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20 или 10 модификаций аминокислотной последовательности любой из вариабельных областей легкой цепи, приведенных в Таблице 12 или 13; или

(iii) аминокислотную последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью любой из вариабельных областей легкой цепи, приведенных в Таблице 12 или 13.

9. Клетка по любому из пп. 5-8, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного первого CAR содержит:

(i) аминокислотную последовательность любой из вариабельных областей тяжелой цепи, приведенных в Таблице 12 или 13;

(ii) аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20 или 10 модификаций аминокислотной последовательности любой из вариабельных областей тяжелой цепи, приведенных в Таблице 12 или 13; или

(iii) аминокислотную последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью любой из вариабельных областей тяжелой цепи, приведенных в Таблице 12 или 13.

10. Клетка по любому из пп. 5-9, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного первого CAR содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность любой из вариабельных областей легкой цепи, приведенных в Таблице 12 или 13, и аминокислотную последовательность любой из вариабельных областей тяжелой цепи, приведенных в Таблице 12 или 13.

11. Клетка по п. 10, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного первого CAR содержит полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 349; SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 340; SEQ ID NO: 341; SEQ ID NO: 342; SEQ ID NO: 343; SEQ ID NO: 344, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 346, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 350, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 352, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 430, SEQ ID NO: 431, SEQ ID NO: 432, SEQ ID NO: 433, SEQ ID NO: 434, SEQ ID NO: 435, SEQ ID NO: 436, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 438, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO:

440, SEQ ID NO: 441, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 443, SEQ ID NO: 444, SEQ ID NO: 445, SEQ ID NO: 446, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 563, SEQ ID NO: 564, SEQ ID NO: 565 или SEQ ID NO: 566.

12. Клетка по п. 3, отличающаяся тем, что указанный В-клеточный антиген представляет собой CD19.

13. Клетка по п. 12, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного первого CAR содержит определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (HC CDR3) с любой аминокислотной последовательностью связывающего домена тяжелой цепи, приведенной в Таблице 6, Таблице 7 или Таблице 9.

14. Клетка по п. 13, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного первого CAR также содержит определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (LC CDR3) с любой аминокислотной последовательностью связывающего домена легкой цепи, приведенной в Таблице 6, Таблице 8 или Таблице 9.

15. Клетка по любому из пп. 12-14, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного первого CAR содержит:

(i) аминокислотную последовательность любой из переменных областей легкой цепи, приведенных в Таблице 6 или Таблице 9;

(ii) аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20 или 10 модификаций аминокислотной последовательности любой из переменных областей легкой цепи, приведенных в Таблице 6 или Таблице 9; или

(iii) аминокислотную последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью любой из переменных областей легкой цепи, приведенных в Таблице 6 или Таблице 9.

16. Клетка по любому из пп. 12-15, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного первого CAR содержит:

(i) аминокислотную последовательность любой из переменных областей тяжелой цепи, приведенных в Таблице 6 или Таблице 9;

(ii) аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20 или 10 модификаций аминокислотной последовательности любой из переменных областей тяжелой цепи, приведенных в Таблице 6 или Таблице 9; или

(iii) аминокислотную последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью любой из переменных областей тяжелой цепи, приведенных в Таблице 6 или Таблице 9.

17. Клетка по любому из пп. 12-16, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного первого CAR содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность любой из переменных областей легкой цепи, приведенных в Таблице 6 или Таблице 9, и аминокислотную последовательность любой из переменных областей тяжелой цепи, приведенных в Таблице 6 или Таблице 9.

18. Клетка по п. 17, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного первого CAR содержит полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 83; SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86; SEQ ID NO: 87; SEQ ID NO: 88; SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95 или SEQ ID NO: 112.

19. Клетка по любому из пп. 1-18, отличающаяся тем, что указанный второй CAR

связывает антиген миелоидной опухоли, и при этом указанный антиген миелоидной опухоли выбирают из группы, состоящей из CD123, CD33 и CLL-1.

20. Клетка по любому из пп. 1-18, отличающаяся тем, что указанный второй CAR связывает антиген Т-клеточной лимфомы.

21. Клетка по любому из пп. 1-18, отличающаяся тем, что указанный второй CAR связывает антиген солидной опухоли, и при этом указанный антиген солидной опухоли выбирают из группы, состоящей из EGFRvIII, мезотелина, GD2, Tn-антигена, sTn-антигена, Tn-O-гликопептидов, sTn-O-гликопептидов, PSMA, CD97, TAG72, CD44v6, CEA, EPCAM, KIT, IL-13Ra2, легумаина, GD3, CD171, IL-11Ra, PSCA, MAD-CT-1, MAD-CT-2, VEGFR2, LewisY, CD24, PDGFR-бета, SSEA-4, фолатного рецептора альфа, ERBB (например, ERBB2), Her2/neu, MUC1, EGFR, NCAM, эфрина B2, CAIX, LMP2, sLe, HMWMAA, о-ацетил-GD2, фолатного рецептора бета, TEM1/CD248, TEM7R, FAP, легумаина, HPV E6 или E7, ML-IAP, CLDN6, TSHR, GPRC5D, ALK, полисиаловой кислоты, Fos-родственного антигена, нейтрофильной эластазы, TRP-2, CYP1B1, белка спермы 17, бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека, AFP, тиреоглобулина, PLAC1, globoH, RAGE1, MN-CA IX, обратной транскриптазы теломеразы человека, кишечной карбоксилэстеразы, mut hsp 70-2, NA-17, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, NY-ESO-1, GPR20, Ly6k, OR51E2, TARP, GFR α 4, а также пептида любого из этих антигенов, представленного на МНС.

22. Клетка по п. 21, отличающаяся тем, что указанный антиген солидной опухоли выбирают из группы, состоящей из CLDN6, мезотелина и EGFRvIII.

23. Клетка по п. 21, отличающаяся тем, что указанный антиген солидной опухоли представляет собой EGFRvIII.

24. Клетка по п. 23, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного второго CAR содержит определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (HC CDR3) с любой аминокислотной последовательностью связывающего домена тяжелой цепи анти-EGFRvIII, приведенной в Таблице 5.

25. Клетка по п. 24, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного второго CAR также содержит определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (LC CDR3) с любой аминокислотной последовательностью связывающего домена легкой цепи анти-EGFRvIII, приведенной в Таблице 5.

26. Клетка по любому из пп. 23-25, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного второго CAR содержит:

(i) аминокислотную последовательность любой из вариабельных областей легкой цепи анти-EGFRvIII, приведенных в Таблице 5;

(ii) аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20 или 10 модификаций аминокислотной последовательности любой из вариабельных областей легкой цепи анти-EGFRvIII, приведенных в Таблице 5; или

(iii) аминокислотную последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью любой из вариабельных областей легкой цепи анти-EGFRvIII, приведенных в Таблице 5.

27. Клетка по любому из пп. 23-26, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного второго CAR содержит:

(i) аминокислотную последовательность любой из вариабельных областей тяжелой цепи анти-EGFRvIII, приведенных в Таблице 5;

(ii) аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20 или 10 модификаций аминокислотной последовательности любой из вариабельных областей тяжелой цепи анти-EGFRvIII, приведенных в Таблице 5; или

(iii) аминокислотную последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью любой из вариабельных областей тяжелой цепи анти-EGFRvIII, приведенных в Таблице 5.

28. Клетка по любому из пп. 23-27, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного второго CAR содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность любой из вариабельных областей легкой цепи анти-EGFRvIII, приведенных в Таблице 5, и аминокислотную последовательность любой из вариабельных областей тяжелой цепи анти-EGFRvIII, приведенных в Таблице 5.

29. Клетка по п. 28, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного второго CAR содержит полипептид, имеющий любую последовательность из SEQ ID NOS: 71-79.

30. Клетка по п. 21, отличающаяся тем, что указанный антиген солидной опухоли представляет собой мезотелин.

31. Клетка по п. 30, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного второго CAR содержит определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (HC CDR3) с любой аминокислотной последовательностью связывающего домена тяжелой цепи, приведенной в Таблице 2 или 3.

32. Клетка по п. 31, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного второго CAR также содержит определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (LC CDR3) с любой аминокислотной последовательностью связывающего домена легкой цепи, приведенной в Таблице 2 или 4.

33. Клетка по любому из пп. 30-32, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного второго CAR содержит:

(i) аминокислотную последовательность любой из вариабельных областей легкой цепи, приведенных в Таблице 2;

(ii) аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20 или 10 модификаций аминокислотной последовательности любой из вариабельных областей легкой цепи, приведенных в Таблице 2; или

(iii) аминокислотную последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью любой из вариабельных областей легкой цепи, приведенных в Таблице 2.

34. Клетка по любому из пп. 30-33, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного второго CAR содержит:

(i) аминокислотную последовательность любой из вариабельных областей тяжелой цепи, приведенных в Таблице 2;

(ii) аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20 или 10 модификаций аминокислотной последовательности любой из вариабельных областей тяжелой цепи, приведенных в Таблице 2; или

(iii) аминокислотную последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью любой из вариабельных областей тяжелой цепи,

приведенных в Таблице 2.

35. Клетка по любому из пп. 30-34, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного второго CAR содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность любой из вариабельных областей легкой цепи, приведенных в Таблице 2, и аминокислотную последовательность любой из вариабельных областей тяжелой цепи, приведенных в Таблице 2.

36. Клетка по п. 35, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного второго CAR содержит полипептид, имеющий любую последовательность из SEQ ID NOS: 46-70.

37. Клетка по любому из пп. 1-36, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного первого CAR имеет формат scFv.

38. Клетка по любому из пп. 1-37, отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен указанного второго CAR имеет формат scFv.

39. Клетка по любому из пп. 1-38, отличающаяся тем, что указанный внутриклеточный сигнальный домен указанного первого или указанного второго CAR содержит один или более основных сигнальных доменов.

40. Клетка по п. 39, отличающаяся тем, что указанные внутриклеточные сигнальные домены указанного первого CAR и указанного второго CAR содержат основной сигнальный домен.

41. Клетка по любому из пп. 1-40, отличающаяся тем, что указанный внутриклеточный сигнальный домен указанного первого или указанного второго CAR содержит один или более костимулирующих сигнальных доменов.

42. Клетка по п. 41, отличающаяся тем, что указанные внутриклеточные сигнальные домены указанного первого CAR и указанного второго CAR содержат один или более костимулирующих сигнальных доменов.

43. Клетка по любому из пп. 39-42, отличающаяся тем, что основные сигнальные домены содержат стимулирующий домен CD3-дзета.

44. Клетка по любому из пп. 41-43, отличающаяся тем, что указанный костимулирующий сигнальный домен представляет собой внутриклеточный домен костимулирующего белка, выбранного из группы, состоящей из CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFFR, HVEM, ICAM-1, антигена 1, ассоциированного с функцией лимфоцитов (LFA-1), CD2, CDS, CD7, CD287, LIGHT, NKG2C, NKG2D, SLAMF7, NKp80, NKp30, NKp44, NKp46, CD160, B7-H3 и лиганда, который специфически связывается с CD83.

45. Клетка по п. 44, отличающаяся тем, что костимулирующий домен как указанного первого, так и указанного второго, CAR содержит внутриклеточный домен 4-1BB.

46. Клетка по любому из пп. 41-45, отличающаяся тем, что указанные один или более из указанных костимулирующих доменов содержат внутриклеточный домен CD28.

47. Клетка по любому из пп. 41-45, отличающаяся тем, что указанный первый или второй CAR содержит два костимулирующих домена:

- (1) костимулирующий домен 4-1BB и костимулирующий домен CD28;
- (2) костимулирующий домен 4-1BB и костимулирующий домен ICOS; или
- (3) костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен ICOS.

48. Клетка по любому из пп. 1-11 и 19-47, отличающаяся тем, что антигенсвязывающий домен указанного первого CAR связывает ВСМА, и первый CAR содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 949, SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 951, SEQ ID NO: 952, SEQ ID NO: 953, SEQ ID NO: 954, SEQ ID NO: 955, SEQ ID NO: 956, SEQ ID NO: 957, SEQ ID NO: 958, SEQ ID NO: 959, SEQ ID NO: 960, SEQ ID NO: 961, SEQ ID NO: 962, SEQ ID NO: 963, SEQ ID NO: 979, SEQ ID NO: 980, SEQ ID NO: 981, SEQ ID NO: 982, SEQ ID NO: 983, SEQ ID NO: 984,

SEQ ID NO: 985, SEQ ID NO: 986, SEQ ID NO: 987, SEQ ID NO: 988, SEQ ID NO: 989, SEQ ID NO: 990, SEQ ID NO: 991, SEQ ID NO: 992, SEQ ID NO: 993, SEQ ID NO: 994, SEQ ID NO: 995, SEQ ID NO: 996, SEQ ID NO: 997, SEQ ID NO: 998 и SEQ ID NO: 999.

49. Клетка по любому из пп. 1-4 и 12-47, отличающаяся тем, что антигенсвязывающий домен указанного первого CAR связывает CD19, и первый CAR содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 276, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 280 и SEQ ID NO: 281.

50. Клетка по любому из пп. 1-18, 21-29 и 37-49, отличающаяся тем, что антигенсвязывающий домен указанного второго CAR связывает EGFRvIII, и второй CAR содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1043, SEQ ID NO: 1049, SEQ ID NO: 1055, SEQ ID NO: 1061, SEQ ID NO: 1067, SEQ ID NO: 1073, SEQ ID NO: 1079, SEQ ID NO: 1085, SEQ ID NO: 1090 и SEQ ID NO: 1096.

51. Клетка по любому из пп. 1-18, 21, 22 и 30-49, отличающаяся тем, что антигенсвязывающий домен указанного второго CAR связывает мезотелин, и второй CAR содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 286, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 290, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 300, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 304, SEQ ID NO: 305 и SEQ ID NO: 306.

52. Клетка по любому из пп. 1-20 и 37-49, полученная от пациента, у которого диагностирована миелоидная опухоль или гематологическая опухоль не В-клеточной линии дифференцировки.

53. Клетка по п. 52, при этом у указанного пациента диагностирована миелоидная опухоль, экспрессирующая антиген, выбранный из группы, состоящей из CD123, CD33 и CLL-1.

54. Клетка по любому из пп. 1-18, 21-51, полученная от пациента, у которого диагностирована солидная опухоль.

55. Клетка по п. 54, при этом у указанного пациента диагностирована солидная опухоль, экспрессирующая антиген, выбранный из группы, состоящей из: EGFRvIII, мезотелина, GD2, Tn Ag, PSMA, TAG72, CD44v6, CEA, EPCAM, KIT, IL-13Ra2, GD3, CD171, IL-11Ra, PSCA, VEGFR2, LewisY, CD24, PDGFR-бета, SSEA-4, фолатного рецептора альфа, ERBB2, Her2/neu, MUC1, EGFR, NCAM, эфрина B2, CAIX, LMP2, sLe, HMWMAA, о-ацетил-GD2, фолатного рецептора бета, TEM1/CD248, TEM7R, FAP, легумаина, HPV E6 или E7, CLDN6, TSHR, GPRC5D, ALK, полисиаловой кислоты, PLAC1, globoH, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, Ly6k, OR51E2, TARP и GFR α 4.

56. Клетка по любому из пп. 1-51, которая представляет собой человеческую клетку и не получена от пациента, у которого диагностирована опухоль.

57. Клетка по любому из пп. 1-56, представляющая собой Т-клетку, клетку - естественный киллер (NK), цитотоксический Т-лимфоцит (CTL), инфильтрирующий опухоль лимфоцит (TIL) или регуляторную Т-клетку.

58. Способ стимуляции опосредованного Т-клетками иммунного ответа на клетку солидной опухоли у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества клетки по любому из пп. 1-18, 21-51 и 54-57.

59. Способ обеспечения иммунитета против солидной опухоли у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества клетки по любому

из пп. 1-18, 21-51 и 54-57.

60. Способ лечения млекопитающего, имеющего заболевание, связанное с экспрессией антигена солидной опухоли, включающий введение эффективного количества клетки по любому из пп. 1-18, 21-51 и 54-57.

61. Способ стимуляции опосредованного Т-клетками иммунного ответа на клетку миелоидной опухоли у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества клетки по любому из пп. 1-19, 37-49, 52, 53 и 56-57.

62. Способ обеспечения иммунитета против миелоидной опухоли у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества клетки по любому из пп. 1-19, 37-49, 52, 53 и 56-57.

63. Способ лечения млекопитающего, имеющего заболевание, связанное с экспрессией антигена миелоидной опухоли, включающий введение эффективного количества клетки по любому из пп. 1-19, 37-49, 52, 53 и 56-57.

64. Способ по любому из пп. 58-60, отличающийся тем, что указанная солидная опухоль экспрессирует антиген, выбранный из группы, состоящей из: EGFRvIII, мезотелина, CS-1, GD2, Tn Ag, PSMA, TAG72, CD44v6, CEA, EPCAM, KIT, IL-13Ra2, GD3, CD171, IL-11Ra, PSCA, VEGFR2, LewisY, CD24, PDGFR-бета, SSEA-4, фолатного рецептора альфа, ERBB2, Her2/neu, MUC1, EGFR, NCAM, эфрина B2, CAIX, LMP2, sLe, HMWMAA, о-ацетил-GD2, фолатного рецептора бета, TEM1/CD248, TEM7R, FAP, легумаина, HPV E6 или E7, CLDN6, TSHR, GPRC5D, ALK, полисиаловой кислоты, PLAC1, globoH, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, Ly6k, OR51E2, TARP и GFR α 4.

65. Способ по любому из пп. 58-60 и 64, отличающийся тем, что указанное млекопитающее имеет опухоль, охарактеризованную как глиобластома, рак яичника, рак легкого, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, карцинома молочной железы, аденокарцинома или мезотелиома.

66. Способ по любому из пп. 61-63, отличающийся тем, что указанная миелоидная опухоль экспрессирует антиген, выбранный из группы, состоящей из CD123, CD33 и CLL-1.

67. Способ по любому из пп. 61-63 и 66, отличающийся тем, что указанное млекопитающее имеет опухоль, охарактеризованную как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфобластный В-клеточный лейкоз (В-клеточный острый лимфоидный лейкоз, BALL), острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз (Т-клеточный острый лимфоидный лейкоз (TALL)), В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз (CML), миелодиспластический синдром, миелома из плазматических клеток, или их сочетание.

68. Способ по любому из пп. 58-67, отличающийся тем, что указанные клетки являются аутологичными для получающего лечение млекопитающего.

69. Способ по любому из пп. 58-67, отличающийся тем, что указанные клетки являются аллогенными для получающего лечение млекопитающего.

70. Способ по любому из пп. 58-69, отличающийся тем, что указанное млекопитающее является человеком.

71. Способ по любому из пп. 58-70, отличающийся тем, что указанное введение указанных клеток приводит к частичной или полной элиминации указанных клеток опухолей, и затем клетки продолжают присутствовать в организме указанного субъекта на более высоком уровне, или в течение более длительного времени, чем такие же клетки, но лишённые указанного первого CAR.

72. Способ по любому из пп. 58-71, отличающийся тем, что указанное млекопитающее получает истощающую лимфоциты терапию до, одновременно с, или после введения указанных клеток.

73. Способ по любому из пп. 58-71, отличающийся тем, что указанное млекопитающее

не получает истощающую лимфоциты терапию до, одновременно с, или после введения указанных клеток.

74. Нуклеиновая кислота, кодирующая первый CAR и второй CAR по любому из пп. 1-51.

75. Нуклеиновая кислота по п. 74, в которой последовательности указанного первого CAR и указанного второго CAR разделены независимым сайтом связывания рибосомы, элементом промотора или последовательностью, кодирующей элемент T2A, P2A, E2A или F2A.

76. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 74 или 75.

77. Вектор по п. 76, представляющий собой лентивирусный вектор.

78. Композиция, содержащая первую нуклеиновую кислоту, кодирующую первый CAR, и вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую второй CAR, по любому из пп. 1-51.

79. Композиция по п. 78, отличающаяся тем, что указанная первая и указанная вторая нуклеиновые кислоты содержатся в отдельных векторах.

80. Композиция по п. 79, отличающаяся тем, что указанные векторы представляют собой лентивирусные векторы.

81. Способ получения клетки по любому из пп. 1-57, включающий введение в указанную клетку нуклеиновой кислоты по любому из пп. 74-75, вектора по любому из пп. 76-77 или композиции по любому из пп. 78-80.

82. Способ получения клетки по любому из пп. 1-57, включающий введение в указанную клетку первого вектора, содержащего нуклеиновую кислоту, кодирующую первый CAR по любому из пп. 1-51, и введение в указанную клетку второго вектора, содержащего нуклеиновую кислоту, кодирующую второй CAR по любому из пп. 1-51.

83. Способ по п. 82, отличающийся тем, что указанное введение указанного первого вектора и указанного второго вектора осуществляют одновременно.

84. Способ по п. 82, отличающийся тем, что указанное введение указанного первого вектора и указанного второго вектора осуществляют последовательно.

85. Клетка, содержащая нуклеиновую кислоту, кодирующую первый CAR по любому из пп. 1-51 и второй CAR по любому из пп. 1-51.

RU 2018134771 A

RU 2018134771 A