РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2021 121 771** (13) **A**

(51) МПК
C07K 14/725 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2021121771, 08.04.2016**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
08.04.2015 US 62/144,639;
08.04.2015 US 62/144,615;
08.04.2015 US 62/144,497;
19.08.2015 US 62/207,255;
04.12.2015 US 62/263,423
(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки, из которой данная заявка выделена:
2017134652 04.10.2017

(43) Дата публикации заявки: **12.01.2022** Бюл. № 2

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

(71) Заявитель(и):
НОВАРТИС АГ (CH),
ДЗЕ ТРАСТИЗ ОФ ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ ПЕНСИЛЬВАНИЯ (US)

(72) Автор(ы):
БИТТЕР, Ханс (US),
БОРДО, Дженнифер, Мэри (US),
БРАННЕТТИ, Барбара (CH),
БРОГДОН, Дженнифер (US),
ДАКАППАГАРИ, Навин, Кумар (US),
ДЖИЛЛ, Саар (US),
ХАЙФИЛЛ, Стивен (US),
ХУАН, Лу (US),
ДЖУН, Карл, Х. (US),
КИМ, Дзу, Йоунг (US),
ЛЭЙ, Мин (US),
ЛИ, На (US),
ЛОЭВ, Андреас (US),
ОРЛАНДО, Елена (US),
РУЕЛЛА, Марко (US),
ТРЭН, Таи (US),
ЧЖАН, Цзиминь (US),
ЧЖОУ, Ли (US)

(54) CD20 ТЕРАПИЯ, CD22 ТЕРАПИЯ И КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ КЛЕТКАМИ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИМИ ХИМЕРНЫЙ АНТИГЕННЫЙ РЕЦЕПТОР (CAR) К CD19

(57) Формула изобретения

1. Клетка, которая экспрессирует молекулу CAR, которая связывает CD19, например CD19 CAR, для применения в лечении субъекта, имеющего заболевание, связанное с экспрессией CD19, и где указанный субъект получил, получает или собирается получить один или более ингибиторов B-клеток, где ингибитор B-клеток содержит ингибитор одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

2. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание, связанное с экспрессией CD19, включающий введение субъекту эффективного количества одной или более клеток, которые экспрессируют молекулу CAR, которая связывает CD19, например, CD19 CAR, в комбинации с одним или более ингибиторами B-клеток, где ингибитор B-клеток содержит ингибитор одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

3. Ингибитор B-клеток, например, ингибитор одного или более из: CD10, CD20, CD22,

RU 2021121771 A

RU 2021121771 A

CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a, для применения в лечении субъекта, который является или идентифицирован как являющийся субъектом без ответа, субъектом с частичным ответом или субъектом с рецидивом в отношении ингибитора CD19, например, CD19 CAR терапии.

4. Способ лечения пациента, который является или идентифицирован как являющийся пациентом без ответа, пациентом с частичным ответом или пациентом с рецидивом в отношении ингибитора CD19, например, CD19 CAR терапии, включающий введение субъекту ингибитора В-клеток, например, ингибитора одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

5. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор В-клеток содержит ингибитор одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1.

6. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор В-клеток содержит эффективное количество одной или более клеток, которые экспрессируют молекулу CAR, которая связывает один или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

7. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где одну или более клеток, которые экспрессируют молекулу CAR, которая связывает CD19, вводят одновременно, перед или после введения одного или более ингибиторов В-клеток.

8. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект имеет рецидив или идентифицирован как имеющий рецидив после лечения одной или более клетками, которые экспрессируют молекулу CAR, которая связывает CD19, например, CD19 CAR.

9. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по п.8, где субъект имеет рецидив или идентифицирован как имеющий рецидив на основании одного или более повторных появлений бластных клеток в крови, костном мозге (>5%) или любом экстрамедуллярном участке после полного ответа; или

где субъект имеет рецидив или идентифицирован как имеющий рецидив на основании обнаружения CD19-бластных клеток выше заданного порога, например, на более 1%, 2%, 3%, 4%, 5% или 10%; или

где субъект имеет рецидив или идентифицирован как имеющий рецидив на основе увеличения уровней РНК одного или более из: MIR199A1, MIR1203, uc021ovp, ITM2C или HLA-DQB1; или

где субъект имеет рецидив или идентифицирован как имеющий рецидив на основании снижения уровней РНК одного или более из: PPIAL4D, TTTY10, TXLNG2P, MIR4650-1, KDM5D, USP9Y, PRKY, RPS4Y2, RPS4Y1, NCRNA00185, SULT1E1 и EIF1AY.

10. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающие выполнение лимфоподавления у субъекта, например, до введения одной или более клеток, которые экспрессируют молекулу CAR, которая связывает CD19, где необязательно лимфоподавление содержит введение одного или более из: мелфалана, цитоксана, циклофосфамида и флударабина.

11. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор В-клеток содержит эффективное количество одной или более клеток, которые экспрессируют: молекулу CAR, которая связывает CD10, например, как раскрыто в настоящей заявке; молекулу CAR, которая связывает CD20, например, как раскрыто в настоящей заявке; молекулу CAR, которая связывает CD22, например, как раскрыто в настоящей заявке; молекулу CAR, которая

RU 2021217771 A
RU 2021217771 A

связывает CD34, например, как раскрыто в настоящей заявке; молекулу CAR, которая связывает CD123, например, как раскрыто в настоящей заявке; молекулу CAR, которая связывает FLT-3, например, как раскрыто в настоящей заявке; или молекулу CAR, которая связывает ROR1, например, как раскрыто в настоящей заявке.

12. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где CD19 CAR содержит антитело или фрагмент антитела, который включает CD19-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий стимулирующий домен, причем указанный CD19-связывающий домен содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) любого CD19 scFv или аминокислотной последовательности легкой цепи связывающего домена, представленные в таблицах 2 и 3, и одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любого CD19 scFv или аминокислотной последовательности тяжелой цепи связывающего домена, представленные в таблице 2 или 3.

13. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где CD19 CAR содержит любую вариабельную область легкой цепи scFv, представленную в таблице 2 или 3, и любую вариабельную область тяжелой цепи scFv, представленную в таблице 2 или 3.

14. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где CD19 CAR содержит CD19-связывающий домен, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: ID NO: 12, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней, или полипептид SEQ ID NO: 58.

15. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор В-клеток содержит CD20 CAR, который содержит антитело или фрагмент антитела, включающего CD20-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий стимулирующий домен, причем указанный CD20-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) любой аминокислотной последовательности легкой цепи CD20-связывающего домена, представленной в таблице 13, и одну или более из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD20-связывающего домена, представленной в таблице 12A или 12B.

16. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор В-клеток содержит CD22 CAR, который содержит антитело или фрагмент антитела, включающего CD22-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий стимулирующий домен, причем указанный CD22-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1),

RU 2021121771 A
RU 2021121771 A

определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) любой аминокислотной последовательности легкой цепи CD22-связывающего домена, представленной в таблице 8A или 8B, и одну или более из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD22-связывающего домена, представленной в таблице 7A, 7B или 7C.

17. Клетка для применения, ингибитор B-клеток для применения или способ по п.16, где CD22 CAR содержит любую вариабельную область легкой цепи, представленную в таблице 10A или 10B, любую вариабельную область тяжелой цепи, представленную в таблице 9A или 9B, или любую вариабельную область легкой цепи, представленную в таблице 10A или 10B, и любую вариабельную область тяжелой цепи, представленную в таблице 9A или 9B.

18. Клетка для применения, ингибитор B-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор B-клеток содержит CD123 CAR, который содержит антитело или фрагмент антитела, включающего CD123-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий стимулирующий домен, причем указанный CD123-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) любой аминокислотной последовательности легкой цепи CD123-связывающего домена, представленной в таблице 18, и одну или более из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD123-связывающего домена, представленной в таблице 17.

19. Клетка для применения, ингибитор B-клеток для применения или способ по п.18, где CD123 CAR содержит любую вариабельную область легкой цепи, представленную в таблице 16, любую вариабельную область тяжелой цепи, представленную в таблице 16, или любую вариабельную область легкой цепи, представленную в таблице 16, и любую вариабельную область тяжелой цепи, представленную в таблице 16.

20. Клетка для применения, ингибитор B-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор B-клеток содержит CD123 CAR, который содержит антитело или фрагмент антитела, включающего CD123-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий стимулирующий домен, причем указанный CD123-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) любой аминокислотной последовательности легкой цепи CD123-связывающего домена, представленной в таблице 27, и одну или более из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD123-связывающего домена, представленной в таблице 26.

21. Клетка для применения, ингибитор B-клеток для применения или способ по п.20, где CD123 CAR содержит любую вариабельную область легкой цепи, представленную в таблице 25, любую вариабельную область тяжелой цепи, представленную в таблице

RU 2021121771 A

RU 2021121771 A

25, или любую вариабельную область легкой цепи, представленную в таблице 25, и любую вариабельную область тяжелой цепи, представленную в таблице 25.

22. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор В-клеток содержит CAR, который содержит антитело или фрагмент антитела, который включает антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий стимулирующий домен, причем указанный антигенсвязывающий домен содержит одну или более (например все) из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3), и одну или более (или все) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3).

23. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор В-клеток содержит CAR, который содержит scFv.

24. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор В-клеток содержит CAR, который содержит трансмембранный домен, который содержит трансмембранный домен белка, выбранного из группы, состоящей из: альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 и CD154.

25. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по п.22, где антигенсвязывающий домен соединен с трансмембранным доменом через шарнирную область, где, необязательно, шарнирная область содержит SEQ ID NO: 14 или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней.

26. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по п.22, где костимулирующий домен является функциональным сигнальным доменом, полученным из белка, выбранного из группы, состоящей из: OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278) и 4-1BB (CD137), где необязательно костимулирующий домен содержит последовательность SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51.

27. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по п.22, где внутриклеточный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен 4-1BB и/или функциональный сигнальный домен CD3-дзета; или

где внутриклеточный сигнальный домен содержит последовательность SEQ ID NO: 16 и/или последовательность SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 43.

28. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по п.22, где CAR дополнительно содержит лидерную последовательность, где, необязательно, лидерная последовательность содержит SEQ ID NO: 13.

29. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где клетки содержат Т-клетки или NK-клетки.

30. Клетка для применения, ингибитор В-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где заболевание, связанное с экспрессией CD19, выбирают из пролиферативного заболевания, такого как рак, опухоль или злокачественное новообразование, или предракового состояния, такого как миелодисплазия, миелодиспластический синдром или прелейкемия, или является не относящимся к раку индикаторм, связанным с экспрессией CD19, или

где заболевание представляет собой одно или более из: гематологического рака, острого лейкоза, острого В-клеточного лимфоидного лейкоза (BALL), острого Т-

RU 2021121771 A

RU 2021121771 A

клеточного лимфоидного лейкоза (TALL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), острого лимфоидного лейкоза (ALL); хронического лейкоза, хронической миелогенной лейкемии (CML); хронической лимфоцитарной лейкемии (CLL); неходжкинской лимфомы; или миеломы; или

где данное заболевание представляет собой CD19-отрицательный рак, например, CD19-отрицательный рецидивный рак.

31. Клетка для применения, ингибитор B-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение:

агента, который повышает эффективность клетки, экспрессирующей молекулу CAR, или

агента, который облегчает один или более побочных эффектов, связанных с введением клетки, экспрессирующей молекулу CAR, или

агента, который лечит заболевание, связанное с CD19; или

ингибитора контрольной точки.

32. Клетка для применения, ингибитор B-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект получает предварительное лечение, одновременное лечение или лечение после CART терапии агентом, например ингибитором контрольной точки, перед началом проведения CART терапии.

33. Клетка для применения, ингибитор B-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, где пациент содержит CD19-отрицательную раковую клетку и раковую клетку, которая является положительной по отношению к одному или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

34. Клетка для применения, ингибитор B-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение пациенту ингибитора одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a, по отношению к которому раковая клетка является положительной.

35. Клетка для применения, ингибитор B-клеток для применения или способ по любому из предшествующих пунктов, который дополнительно включает этап определения, содержит ли пациент CD19-отрицательную раковую клетку, или содержит ли пациент раковую клетку, которая является положительной по отношению к одному или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

36. Композиция, содержащая, отдельно или в виде смеси:

(i) одну или более клеток, которые экспрессируют молекулу CAR, которая связывает CD19, например молекулу CAR, которая связывает CD19, описанную в настоящей заявке, например CD19 CAR, и

(ii) один или более ингибиторов B-клеток, выбранных из ингибиторов одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1.

37. Композиция, содержащая:

(i) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую молекулу CAR, которая связывает CD19, например молекулу CAR, которая связывает CD19, описанную в настоящей заявке, например CD19 CAR, и

(ii) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую молекулу CAR, которая связывает B-клеточный антиген, выбранный из одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a, где первая нуклеиновая кислота и вторая нуклеиновая кислота находятся в одной и той же или отдельных молекулах нуклеиновой кислоты.

38. Композиция, содержащая одну или более иммунных эффекторных клеток и:

(i) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую, или первый полипептид, содержащий молекулу CAR, которая связывает CD19, например молекулу CAR, которая связывает

RU 2021121771 A

RU 2021121771 A

CD19, описанную в настоящей заявке, например CD19 CAR, и

(ii) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую, или второй полипептид, содержащий молекулу CAR, которая связывает антиген B-клеток, выбранный из одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, или CD79a.

39. Композиция по п.38, в которой:

первая нуклеиновая кислота или первый полипептид, и вторая нуклеиновая кислота или второй полипептид содержатся, например, в первой иммунной эффекторной клетке;

композиция содержит первую иммунную эффекторную клетку, содержащую, например, экспрессирующую, первую нуклеиновую кислоту, или первый полипептид и вторую иммунную эффекторную клетку, содержащую, например, экспрессирующую, вторую нуклеиновую кислоту, или второй полипептид;

или композиция не содержит клетку, содержащую, например, экспрессирующую, как первую нуклеиновую кислоту или первый полипептид, так и вторую нуклеиновую кислоту или второй полипептид.

40. Клетка, содержащая композицию нуклеиновой кислоты по п.37, где клетка является необязательно человеческой T-клеткой, CD8+ T-клеткой или NK-клеткой.

41. Клетка по п.40, дополнительно экспрессирующая ингибирующую молекулу, которая содержит первый полипептид, который содержит, по меньшей мере, часть ингибирующей молекулы, связанный со вторым полипептидом, который содержит положительный сигнал из внутриклеточного сигнального домена, где необязательно ингибирующая молекула содержит первый полипептид, который содержит по меньшей мере часть PD1, и второй полипептид, содержащий костимулирующий домен и первичный сигнальный домен.

42. Способ изготовления клетки, включающий введение композиции нуклеиновой кислоты по п.37 в T-клетку или NK-клетку, например, трансдуцирование T-клетки или NK-клетки вектором, содержащим композицию нуклеиновой кислоты, где способ необязательно включает:

анализ генной сигнатуры, который указывает, может ли у субъекта, получившего лечение клеткой, развиться рецидив или у него имеется рецидив;

анализ генной сигнатуры в клетке перед инфузией субъекту; или

уменьшение T_{REG} сигнатуры популяции клеток, содержащей трансдуцированную клетку, причем уменьшение T_{REG} сигнатуры необязательно включает истощение популяции клеток по CD25.

43. Клетка для применения, ингибитор B-клеток для применения или способ по любому из пп. 1-35, где ингибитор CD19 содержит CD19 CAR, а ингибитор B-клеток содержит CD123 CAR, где, необязательно, CD19 CAR или CD123 CAR содержит разделенный внутриклеточный сигнальный домен такой, что полная активация клетки, например популяции иммунных эффекторных клеток, происходит, когда оба CD19 CAR и CD123 CAR связываются с клеткой-мишенью, например, с CD19+CD123+ клеткой-мишенью (например, B-ALL), по сравнению с активацией, когда CD19 CAR и CD123 CAR связываются с клеткой-мишенью, которая экспрессирует один из CD19 или CD123 (например, гемопоэтической стволовой клеткой).

44. Клетка для применения, ингибитор B-клеток для применения или способ по любому из пп.1-35 или 43, дополнительно включающий трансплантацию клетки, например, гемопоэтической стволовой клетки или костного мозга, млекопитающему.

45. Способ лечения субъекта, имеющего DLBCL, например, первичную DLBCL, включающий введение субъекту эффективного количества одной или более клеток, которые экспрессируют молекулу CAR, которая связывает CD19, например, CD19 CAR, в комбинации с ингибитором PD1, где необязательно субъект имеет или идентифицирован как имеющий, по меньшей мере, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%,

RU 2021121771 A

RU 2021121771 A

70%, 80%, или 90% клеток DLBCL, которые являются CD3+/PD1+.

46. Способ лечения субъекта, имеющего DLBCL, например, первичную DLBCL, включающий введение субъекту эффективного количества одной или более клеток, которые экспрессируют молекулу CAR, которая связывает CD19, например, CD19 CAR, где необязательно субъект имеет или идентифицирован как имеющий, по меньшей мере, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% клеток DLBCL, которые являются CD3+/PD1+.

47. Способ лечения субъекта, имеющего DLBCL, включающий введение субъекту эффективного количества одной или более клеток, которые экспрессируют молекулу CAR, которая связывает CD19, например, CD19 CAR, в комбинации с ингибитором PD-L1, где необязательно субъект имеет или идентифицирован как имеющий менее 20%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% клеток в раке, например микроокружении рака, являются двойными положительными в отношении CD19 и PD-L1.

48. Изолированная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит антитело или фрагмент антитела, который включает CD20-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, и где указанный CD20-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) любой аминокислотной последовательности легкой цепи CD20-связывающего домена, представленной в таблице 13, 15A или 15B, и одну или более из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD20-связывающего домена, представленной в таблице 12A, 12B, 14A или 14B.

49. Изолированная молекула CAR, содержащая CD20-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, где указанный CD20-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) любой аминокислотной последовательности легкой цепи CD20-связывающего домена, приведенной в таблице 13, 15A или 15B, и одну или более из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD20-связывающего домена, приведенной в таблице 12A, 12B, 14A или 14B.

50. Способ лечения млекопитающего, имеющего заболевание, связанное с экспрессией CD20, включающий введение млекопитающему эффективного количества клетки, содержащей молекулу CAR по п. 49.

51. Изолированная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит антитело или фрагмент антитела, который включает CD22-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, и где указанный CD22-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) любой аминокислотной последовательности легкой цепи CD22-связывающего домена,

RU 2021121771 A

RU 2021121771 A

представленной в таблице 8A, 8B, 10A или 10B, и одну или более из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD22-связывающего домена, представленной в таблице 7A, 7B, 7C, 9A или 9B.

52. Изолированная молекула CAR, содержащая CD22-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, где указанный CD22-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) любой аминокислотной последовательности легкой цепи CD22-связывающего домена, приведенной в таблице 8A, 8B, 10A или 10B, и одну или более из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD22-связывающего домена, приведенной в таблице 7A, 7B, 7C, 9A или 9B.

53. Способ лечения млекопитающего, имеющего заболевание, связанное с экспрессией CD22, включающий введение млекопитающему эффективного количества клетки, содержащей молекулу CAR по п. 52.

RU 2021121771 A

RU 2021121771 A