

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045919**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.01.18

(21) Номер заявки

202290025

(22) Дата подачи заявки

2020.06.23

(51) Int. Cl. **C07K 14/52** (2006.01)
C07K 14/475 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(54) **СЛИТЫЕ БЕЛКИ FLT3L-Fc И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**(31) **62/866,584**(32) **2019.06.25**(33) **US**(43) **2022.04.20**(86) **PCT/US2020/039143**(87) **WO 2020/263830 2020.12.30**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Амброгелли Александр, Бака
Мануэль, Карр Брайан А., Чу Хон
Ман Гамлет, Хун Магдалена С.,
Канвар Ману, Куне Мишель Р.,
Редер Дуглас С., Шенауэр Мэттью Р.,
Уилсон Николас С. (US)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) GRADDIS T. ET AL.: "Structure-function analysis of FLT3 ligand FLT3 receptor interactions using a rapid functional screen", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 273, no. 28, 10 July 1998 (1998-07-10), pages 17626-17633, XP002127301, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.273.28.17626, whole document esp. page 17630

TU HUABURKE THOMAS MODERUP
CECILIAHUANG KEXINWONG
KATHRYNLEWEN SUSANNALAJEVIC
MELISSAZABEL BRIAN A. ED - SANCHEZ ANA
ET AL.: "Robust expansion of dendritic cells in vivo by hydrodynamic FLT3L-FC gene transfer", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, vol. 413, 31 October 2014 (2014-10-31), pages 69-73, XP009522285, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, ISSN: 0022-1759, DOI: 10.1016/J.JIM.2014.07.008, whole document esp. abstract and page 71

ES-T3-2262518
US-A1-2005232931
DE-A1-102008061522
WO-A2-2020047327

(57) Предложены слитые белки FLT3L-Fc, полинуклеотиды, кодирующие такие слитые белки, кассеты экспрессии, векторы, клетки и наборы, содержащие такие слитые белки, и способы их применения.

B1**045919****045919 B1**

Перекрестные ссылки на родственные заявки

В данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с 35 U.S.C. § 119(e) по предварительной заявке США № 62/866584, поданной 25 июня 2019 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки для всех целей.

Перечень последовательностей

Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронной форме в формате ASCII и в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки. Копия указанного перечня в формате ASCII, созданная 27 мая 2020 г., называется 1290_PF_SL.txt и имеет размер 195679 байт.

Уровень техники

Дендритные клетки (DC) являются наиболее сильными антигенпрезентирующими клетками в организме. DC функционируют для процессирования антигенного материала и презентации его на клеточной поверхности Т-клеткам. DC действуют как посредники между врожденной и адаптивной иммунными системами. Лиганд *fms*-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3LG, FLT3L, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2323) избирательно вызывает экспансию DC из предшественников костного мозга, а также способствует пролиферации терминально дифференцированных DC в лимфоидных и опухолевых тканях.

Растворимые рекомбинантные человеческие белковые формы FLT3L имеют период полужизни в сыворотке крови человека около 12-28 ч после пяти последовательных подкожных (п/к) доз, для которых необходимо ежедневное введения пациенту в течение 28-дневного терапевтического цикла. Ежедневное введение является нежелательным как для пациента, так и для врача, а этот режим дозирования не согласуется с таковым у других одобренных иммуноонкологических терапевтических средств, которые, как правило, вводят каждые 2-3 недели. Также считаются желательными противовирусные терапевтические агенты длительного действия.

Сущность изобретения

Предложены слитые белки FLT3L-Fc, которые имеют увеличенный период полужизни в сыворотке крови у субъекта-человека относительно растворимого FLT3L.

Соответственно, в одном аспекте предложены слитые белки, содержащие: внеклеточный домен лиганда *fms*-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3L) человека, функционально связанный с кристаллизующимся фрагментом иммуноглобулина (область Fc), при этом: по меньшей мере 5 аминокислот усекают с С-конца внеклеточного домена FLT3L; и/или область Fc не содержит шарнирную область. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L получают из внеклеточного домена FLT3L человека. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L представляет собой внеклеточный домен FLT3L человека. В некоторых вариантах осуществления слитый белок способен связываться с FLT3 человека. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L получают из изоформы 1 FLT3L или из изоформы 2 FLT3L. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислот усекают с С-конца внеклеточного домена FLT3L. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L не содержит (например, удаляют, устраняют или исключают) аминокислотную последовательность PTAPQ (SEQ ID NO: 85), APTAPQ (SEQ ID NO: 86), TAPAPQ (SEQ ID NO: 87), ATAPAPQ (SEQ ID NO: 88), EATAPAPQ (SEQ ID NO: 89), или LEATAPAPQ (SEQ ID NO: 90), PTAPQPP (SEQ ID NO: 91), APTAPQPP (SEQ ID NO: 92), TAPAPQPP (SEQ ID NO: 93), ATAPAPQPP (SEQ ID NO: 94), EATAPAPQPP (SEQ ID NO: 95), или LEATAPAPQPP (SEQ ID NO: 96). В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L содержит N-концевой сигнальный пептид. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L содержит одну или более из следующих аминокислотных замен: N8Y; K84E; S102A; и/или S125A; при этом положения аминокислотных остатков указаны со ссылкой на SEQ ID NO: 1-18, 21-27 или 71-81. В некоторых вариантах осуществления один или оба сериновых остатка в положениях 102 и 125 заменены на аланин, где положения аминокислотных остатков указаны со ссылкой на SEQ ID NO: 1-18, 21-27 или 71-81. В некоторых вариантах осуществления область Fc получают из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления область Fc получают из IgG1 или IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит изотип IgG1 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: N297A, N297G, N297Q, N297G, D265A, L234A, L235A, C226S, C229S, P238S, E233P, L234V, P238A, A327Q, A327G, P329A, P329G, K322A, L234F, L235E, P331S, T394D, A330L, M252Y, S254T, T256E, M428L, N434S, T366W, T366S, L368A, Y407V, и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит изотип IgG1 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: L234A, L234V, L234F, L235A, L235E, P331S и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит изотип IgG4 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: E233P, F234V, F234A, L235A, G237A, E318A, S228P, L235E, T394D, M252Y, S254T, T256E, N297A, N297G, N297Q, T366W, T366S, L368A, Y407V, M428L, N434S, и любой

их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит изотип IgG4 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: F234V, F234A, L235A, L235E, S228P и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит следующие аминокислоты в указанных положениях (нумерация по индексу EU): (i) тирозин в положении 252, треонин в положении 254 и глутаминовая кислота в положении 256 (YTE); или (ii) лейцин в положении 428 и серии в положении 434 (LS). В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или на 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 71-81. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или на 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 103-107. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или на 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-18 и 21-27. В некоторых вариантах осуществления область Fc получают из IgG1 человека и она не содержит шарнирную область. В некоторых вариантах осуществления C-конец внеклеточного домена FLT3L не усекают. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит или состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 2, 5, 7, 9, 10, 13, 15, 22, 23 и 24, или содержит или состоит из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична выбранной аминокислотной последовательности из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 2, 5, 7, 9, 10, 13, 15, 22, 23 и 24, при этом область Fc получают из изотипа IgG1 человека и она не содержит шарнирную область, например, не содержит аминокислотную последовательность EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 101) или EPKSCDKTHTCPPCPAPELL (SEQ ID NO: 110). В некоторых вариантах осуществления область Fc получают из IgG4 человека и по меньшей мере 5 аминокислот усекают с C-конца внеклеточного домена FLT3L. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит шарнирную область. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит или состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3, 4, 6, 8, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 25 и 26, или содержит или состоит из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична выбранной аминокислотной последовательности из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3, 4, 6, 8, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 25 и 26, при этом область Fc получают из изотипа IgG4 человека и при этом по меньшей мере 5 аминокислот усекают с C-конца внеклеточного домена FLT3L, например, при этом внеклеточный домен FLT3L не содержит аминокислотную последовательность PTA PQ (SEQ ID NO: 85).

В дополнительном аспекте предложен слитый белок, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или на 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19-20.

В дополнительном аспекте предложены слитые белки, содержащие: (i) слитый белок FLT3L-Fc, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% или 100%, идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-27; и (ii) второй полипептид. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид включает нацеленный фрагмент или домен, фактор роста, цитокин, хемокин

или член суперсемейства TNF (TNFSF). В некоторых вариантах осуществления второй полипептид является N-концевым по отношению к внеклеточному домену FLT3L. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид является C-концевым по отношению к области Fc. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид находится между внеклеточным доменом FLT3L и областью Fc. В некоторых вариантах осуществления нацеленный фрагмент связывается с целевым белком или антигеном, указанным в табл. В, ниже, например, без ограничения, со следующими: CD19, MS4A1 (CD20), CD22, IL2RA (CD25), CD27, TNFRSF8 (CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E (CD73), ENTPD1 (CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA (CD123), PROM1 (CD133), CD137, SDC1 (CD138), альфа-фетопротеин (AFP), c-Met; c-Kit; член А семейства лектиновых доменов С-типа 12 (CLEC12A, CLL1, CD371); член А семейства лектиновых доменов С-типа 9 (CLEC9A, CD370); кадгерин 3 (CDH3, р-кадгерин, PCAD); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9, CAIX); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6, CD66c); хорионический соматотропный гормон 1 (CSH1, CS1); фактор свертывания крови III, тканевой фактор (F3, TF); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин А1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR); вариант III EGFR (EGFRvIII); эфриновый рецептор А2 (EPHA2); адгезивная молекула эпителиальных клеток (Eppcam); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER2); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1, PSMA); фолатный рецептор 1 (FOLR1, FR α); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB, остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C, CC3); E6 папилломавируса человека (HPV); E7 HPV; презентруемые главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса I неоантигены; презентруемые главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса II неоантигены; главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G, МНС-G); бета-7-субъединица интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулин подобный рецептор В1 (LILRB1, ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулинподобный рецептор В2 (LILRB2, ILT4); белок-3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3, C4.4A); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член А1 семейства MAGE (MAGEA1); член А3 семейства MAGE (MAGEA3); член А4 семейства MAGE (MAGEA4); член А11 семейства MAGE (MAGEA11); член С1 семейства MAGE (MAGEC1); член С2 семейства MAGE (MAGEC2); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, MUC1/C, D, и Z); муцин 16 (MUC16); нектин (NDN); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); промиелоцитарный лейкоз (PML, TRIM19); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); семейство переносчиков растворенных веществ 34 (фосфат натрия), член 2 (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6; LIV1); член 1 семейства Star (STEAP1); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40 или CD134); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); член 10a суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); член 10b суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10B, DR5, CD262, TRAILR2); член 13B суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF13B; CD267, TACI, IGAD2); член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA, CD269); член 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR или CD357); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета-1 (TGFB1); трофобластический гликопротеин (TPBG, 5T4); трофинин (TRO, MAGED3); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2, TROP2, EGP1); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюис Y.

В родственном аспекте предложен гомодимер, содержащий два (т.е. первый и второй) идентичных слитых белка FLT3L-Fc, как описано выше и в данном документе. В родственном аспекте предложен гетеродимер, содержащий два (т.е. первый и второй) неидентичных слитых белка FLT3L-Fc, как описано выше и в данном документе. В различных вариантах осуществления таких гетеродимеров в первом и втором слитых белках FLT3L-Fc домены FLT3L являются одинаковыми, а области Fc отличаются.

В дополнительном аспекте предложены гетеродимеры, содержащие слитый белок FLT3L-Fc, как описано выше и в данном документе, и второй слитый белок, содержащий нацеленный фрагмент, слитый со второй областью Fc. В некоторых вариантах осуществления нацеленный фрагмент связывается с целевым белком или антигеном, указанным в табл. В, ниже, например, без ограничения, со следующими: CD19, MS4A1 (CD20), CD22, IL2RA (CD25), CD27, TNFRSF8 (CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E (CD73), ENTPD1 (CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA (CD123), PROM1 (CD133), CD137, SDC1 (CD138), альфа-фетопротеин (AFP), c-Met; c-Kit; член А семейства лектиновых доменов С-типа 12 (CLEC12A, CLL1, CD371); член А семейства лектиновых доменов С-типа 9 (CLEC9A, CD370); кадгерин 3 (CDH3, р-кадгерин, PCAD); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9, CAIX);

родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6, CD66c); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1, CS1); фактор свертывания крови III, тканевой фактор (F3, TF); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин A1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR); вариант III EGFR (EGFRvIII); эфриновый рецептор A2 (EPHA2); адгезивная молекула эпителиальных клеток (Eppcam); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER2); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1, PSMA); фолатный рецептор 1 (FOLR1, FR α); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB, остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C, CC3); E6 папилломавируса человека (HPV); E7 HPV; презентруемые главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса I неоантигены, презентруемые главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса II неоантигены, главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G, MHC-G); бета-7-субъединица интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B1 (LILRB1, ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2 (LILRB2, ILT4); белок-3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3, C4.4A); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, MUC1/C, D, и Z); муцин 16 (MUC16); нектин (NDN); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); промиелоцитарный лейкоз (PML, TRIM19); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); семейство переносчиков растворенных веществ 34 (фосфат натрия), член 2 (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6; LIV1); член 1 семейства Star (STEAP1); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40 или CD134); член 9 суперсемейства TNF (TNFRSF9; 4-1BB-L, CD137L); член 10a суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); член 10b суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10B, DR5, CD262, TRAILR2); член 13b суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF13B; CD267, TACI, IGAD2); член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA, CD269); член 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR или CD357); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета-1 (TGFB1); трофобластический гликопротеин (TPBG, 5T4); трофинин (TRO, MAGED3); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2, TROP2, EGP1); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюис Y. В некоторых вариантах осуществления домен нацеленного фрагмента содержит антигенсвязывающий фрагмент антитела. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела содержит Fab или одноцепочечный варибельный фрагмент (scFv). В некоторых вариантах осуществления домен нацеленного фрагмента содержит неиммуноглобулиновый связывающий фрагмент или белок-миметик антитела. В некоторых вариантах осуществления неиммуноглобулиновый антигенсвязывающий домен или белок-миметик антитела выбран из группы, состоящей из аднектинов, молекул аффитела, аффилинов, аффимеров, аффитинов, альфа-тел, антикалинов, пептидных аптамеров, белков с повторами Armadillo (ARM), атримеров, авимеров, сконструированных белков с анкириновыми повторами (DARPin®), финомеров, ноттинов, пептидов домена Куница, монотел и nanoCLAMP. В некоторых вариантах осуществления как первая область Fc, так и вторая область Fc не содержат шарнирную область. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер стабилизируется взаимодействием между первой областью Fc и второй областью Fc. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер содержит гетеродимерный IgG1 человека или IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления гетеродимерный IgG1 человека или IgG4 человека содержит первую область Fc и вторую область Fc, содержащую следующие аминокислоты в указанных положениях (нумерация EU): (i) первая область Fc содержит триптофан в положении 366 (T366W); а вторая область Fc содержит серин в положении 366 (T366S), аланин в положении 368 (L368A) и валин в положении 407 (Y407V); (ii) первая область Fc содержит серин в положении 366 (T366S), аланин в положении 368 (L368A) и валин в положении 407 (Y407V); а вторая область Fc содержит триптофан в положении 366 (T366W); (iii) первая область Fc содержит цистеин в положении 354 (S354C), триптофан в положении 366 (T366W); а вторая область Fc содержит цистеин в положении 349 (Y349C), серин в положении 366 (T366S), аланин в положении 368 (L368A) и валин в положении 407 (Y407V); или (iv) первая область Fc содержит цистеин в положении 349 (Y349C), серин в положении 366 (T366S), аланин в положении 368 (L368A) и валин в положении 407 (Y407V); а вторая область Fc содержит цистеин в положении 354 (S354C), триптофан в положении 366 (T366W).

В дополнительном аспекте предложен конъюгат, содержащий: (i) слитый белок FLT3L-Fc, как описано выше и в данном документе, или гомодимер или гетеродимер такого белка FLT3L-Fc; присоединенный к терапевтическому агенту или обнаруживаемой метке. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент ковалентно связан. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой небольшое органическое соединение. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой агонист или активатор Toll-подобного рецептора (TLR) или рецептора стимулятора генов интерферона (STING). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор TLR выбран из группы, состоящей из агониста TLR2, агониста TLR3, агониста TLR4, агониста TLR5, агониста TLR7, агониста TLR8 и агониста TLR9. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 выбран из группы, состоящей из GS 9620, DS-0509, LHC-165 и TMX-101 (имиквимода), и/или агонист TLR8 выбран из группы, состоящей из GS-9688 и NKTR-262 (двойного агониста TLR7/TLR8). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор рецептора STING выбран из группы, состоящей из ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-диметилксантенол-4-уксусной кислоты (DMXAA), циклического ГМФ-АМФ (цГМФ) и циклического ди-АМФ. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты представляют собой ингибитор иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой низкомолекулярный ингибитор CD274 (PDL1, PD-L1), белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор CD274 или PDCD1 выбран из группы, состоящей из GS-4224, GS-4416, INCB086550 и MAX10181. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор CTLA4 представляет собой BPI-002.

В дополнительном аспекте предложены полинуклеотиды, кодирующие слитый белок FLT3L-Fc, как описано выше и в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид выбран из группы, состоящей из ДНК, кДНК, РНК или мРНК. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит последовательность нуклеиновой кислоты, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или на 100%, идентична последовательности нуклеиновой кислоты, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28-70. Дополнительно предложены кассеты экспрессии, содержащие одну или более регуляторных последовательностей, функционально связанных с кодирующим FLT3L-Fc полинуклеотидом, как описано в данном документе.

В дополнительном аспекте предложены векторы, содержащие полинуклеотид, кодирующий слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, или кассету экспрессии, содержащую такой кодирующий FLT3L-Fc полинуклеотид. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой плазмидный вектор или вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор включает онколитический вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор включает ДНК-вирус или РНК-вирус. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор получают из семейства вирусов, выбранного из группы, состоящей из следующего: Adenoviridae (например, аденовирус), Arenaviridae (например, вирус лимфоцитарного хориоменингита, Call mammaronavirus (он же вирус Пичинде), Poxviridae (например, вирус осповакцины), Herpesviridae (например, герпесвирус, например, HSV-1), Parvoviridae (например, парвовирус H1), Reoviridae (например, реовирус), Picomaviridae (например, вирус Коксаки, вирус долины Сенека, полиовирус), Paramyxoviridae (например, вирус кори, вирус болезни Ньюкасла (NDV)), Rhabdoviridae (например, вирус везикулярного стоматита (VSV)), Togaviridae (например, альфавирус, вирус Синдбис), Enteroviridae (например, эховирус).

В дополнительном аспекте предложен липоплекс, такой как липидная наночастица (ЛНЧ), содержащая полинуклеотид, кодирующий слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, или кассету экспрессии или вектор, содержащий такой кодирующий FLT3L-Fc полинуклеотид.

В дополнительном аспекте предложена клетка или популяция клеток, содержащая полинуклеотид, кодирующий слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, или кассету экспрессии или вектор, содержащий такой полинуклеотид, кодирующий FLT3L-Fc, где клетка экспрессирует слитый белок FLT3L-Fc, или гомодимер, или гетеродимер, содержащий такой слитый белок FLT3L-Fc. В некоторых вариантах осуществления клетка или популяция клеток представляют собой эукариотическую клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка или популяция клеток содержат клетку млекопитающего, клетку насекомых, растительную клетку или дрожжевую клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка млекопитающего представляет собой клетку яичника китайского хомячка (CHO) или клетку человека. В некоторых вариантах осуществления человеческая клетка представляет собой эмбриональную клетку почки человека. В некоторых вариантах осуществления в клетке преимущественно сиалилируются N-связанные и/или O-связанные сайты гликозилирования в слитом белке. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или более N-связанных и/или O-связанных сайтов гликозилирования в слитом белке сиалилированы. В некоторых вариантах осуществления стабилизированные N-связанные и/или O-связанные сайты гликозилирования в слитом белке содержат от 2 до 7 остат-

ков сиаловой кислоты, например от 3 до 6 остатков сиаловой кислоты, например от 4 до 5 остатков сиаловой кислоты.

В дополнительном аспекте предложены фармацевтические композиции, содержащие слитый белок FLT3L-Fc, как описано в данном документе, или слитый белок, гомодимер, гетеродимер или конъюгат, содержащий такой слитый белок FLT3L-Fc; полинуклеотид, кодирующий слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, или кассету экспрессии, вектор или липоплекс, например ЛНЧ, содержащую такой полинуклеотид, кодирующий FLT3L-Fc, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления композиция включает водный состав. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит слитый белок FLT3L-Fc или слитый белок, гомодимер, гетеродимер или конъюгат, содержащий такой слитый белок FLT3L-Fc в концентрации в диапазоне от около 1 мг/мл до около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления композицию лиофилизируют. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит один или более дополнительных терапевтических агентов, например, второй, третий или четвертый терапевтические агенты.

Кроме того, предложены способы стимуляции, индукции и/или увеличения экспансии и/или пролиферации клетки или популяции клеток, которые экспрессируют fms-подобную тирозинкиназу 3 (FLT3, CD135). В некоторых вариантах осуществления способы включают приведение в контакт клетки или популяции клеток с эффективным количеством слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, или слитого белка, гомодимера, гетеродимера, конъюгата или фармацевтической композиции, содержащей такой слитый белок FLT3L-Fc; полинуклеотида, кодирующего слитый белок FLT3L-Fc, описанный в данном документе, или кассеты экспрессии, вектора, липоплекса, такого как ЛНЧ, или фармацевтической композиции, содержащей такой кодирующий FLT3L-Fc полинуклеотид. В некоторых вариантах осуществления клетка или популяция клеток, которые экспрессируют FLT3, включают дендритные клетки (например, клетки cDC1 и/или клетки cDC2), моноцитарные дендритные клетки (moDC), и/или их клетки-предшественники. В некоторых вариантах осуществления клетка или популяция клеток, экспрессирующих FLT3, содержат гематопоэтические клетки-предшественники. В некоторых вариантах осуществления гематопоэтические клетки-предшественники выбраны из группы, состоящей из: общих лимфоидных предшественников (CLP), ранних предшественников с лимфоидным и миелоидным потенциалом (EPLM), предшественников гранулоцитов и моноцитов (GM) (GMP), предшественников моноцитарных дендритных клеток (moDC), и ранних мультипотентных предшественников (MPP) в пределах $lin^+ Scf^+ c-kit^+$ (LSK) клеток. В различных вариантах осуществления клетку или популяцию клеток приводят в контакт *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка или популяция клеток пролиферируют или размножаются в солидной опухоли. В некоторых вариантах осуществления обычные дендритные клетки (например, cDC1 и/или cDC2) размножают или индуцируют их пролиферацию. В некоторых вариантах осуществления дендритные клетки cDC1 (например, положительные по поверхностной экспрессии X-C-хемокинового рецептора 1 (XCR1), тромбомодулина (THBD, CD141) и члена А семейства лектиновых доменов C-типа 9 (CLEC9A)) размножают или индуцируют их пролиферацию. В некоторых вариантах осуществления дендритные клетки, экспрессирующие C-C-хемокиновый рецептор 5 (CCR5, CD195) и/или X-C-хемокиновый рецептор 1 (XCR1), на своей клеточной поверхности, размножают или индуцируют их пролиферацию. В некоторых вариантах осуществления дендритные клетки, экспрессирующие один или более белков клеточной поверхности, выбранные из группы, состоящей из XCR1, молекулы клеточной адгезии 1 (CADM1), члена А семейства лектиновых доменов C-типа 9 (CLEC9A, CD370), и тромбомодулина (THBD), на их клеточной поверхности, размножают или индуцируют пролиферацию. В некоторых вариантах осуществления дендритные клетки, экспрессирующие один или более белков клеточной поверхности, выбранных из группы, состоящей из CD1A, CD1C, CD1E, сигнального регуляторного белка альфа (SIRPA; CD172A), CD207 и рецептора Ia фрагмента Fc IgE (FCER1A), на их клеточной поверхности, размножают или индуцируют их пролиферацию. В некоторых вариантах осуществления дендритные клетки, экспрессирующие один или более белков, выбранных из группы, состоящей из подобного основной лейциновой застёжке ATF фактора транскрипции 3 (BATF3) и регуляторного фактора интерферонов 8 (IRF8), на поверхности клеток, размножают или индуцируют их пролиферацию. В некоторых вариантах осуществления дендритные клетки, экспрессирующие один или более белков, выбранных из группы, состоящей из BATF3, IRF8, THBD, CLEC9A и XCR1, на их клеточной поверхности, размножают или индуцируют их пролиферацию. В некоторых вариантах осуществления дендритные клетки cDC2 (например, положительные по поверхностной экспрессии молекулы CD1c (BDCA) размножают или индуцируют их пролиферацию. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид или фармацевтическую композицию вводят субъекту или пациенту, например млекопитающему, например человеку.

Кроме того, предложены способы размножения гемопоэтических стволовых клеток (HSC) *ex vivo*, включающие культивирование HSC *in vitro* в присутствии предшественников линий дифференцировки мезенхимальных клеток или стволовых клеток (MLPSC) и эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, или слитого белка, гомодимера, гетеродимера, конъюгата или фармацевтической композиции, содержащей такой слитый белок FLT3L-Fc; полинуклеотида, коди-

рующего слитый белок FLT3L-Fc, описанный в данном документе, или кассеты экспрессии, вектора или липоплекса, такого как ЛНЧ, содержащего такой кодирующий полинуклеотид FLT3L-Fc, так что HSC, имеющие фенотип CD34+, размножаются. В некоторых вариантах осуществления HSC дополнительно культивируют в присутствии по меньшей мере одного ингибитора гистондеацетилазы (HDACi). В некоторых вариантах осуществления HDACi выбран из группы, состоящей из вальпроевой кислоты (VPA), трихостатина А (TSA), DLS3, MS275 и SAHA. В некоторых вариантах осуществления HSC имеют фенотип CD34+, CD90+ или CD34+, CD45RA-, CD49f+ и их увеличивают количественно по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере 10 раз, по меньшей мере 20 раз или в по меньшей мере 40 раз. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают выделение клеток, имеющих фенотип CD34+, CD90+ или CD34+, CD45RA-, CD49f+, для получения обогащенной популяции клеток, имеющих фенотип CD34+, CD90+ или CD34+, CD45RA-, CD49f+.

В родственном аспекте предложены способы предотвращения, уменьшения и/или ингибирования рецидива, роста, пролиферации, миграции и/или метастазирования раковой клетки или популяции раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом. В другом аспекте предложены способы усиления, стимулирования и/или повышения инфильтрации опухолей Т-клетками и/или NK-клетками у субъекта, нуждающегося в этом. Также предложены способы усиления, стимулирования и/или ускорения восстановления из или обращения всячь влияния лимфопении у субъекта, нуждающегося в этом. Дополнительно предложены способы лечения или профилактики вирусной инфекции. Также предложены способы ингибирования репликации вируса, лечения вирусной инфекции или задержки появления симптомов вирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом. Кроме того, предложены способы усиления, улучшения и/или увеличения ответа на противоопухолевую терапию или противовирусную терапию у субъекта, нуждающегося в этом. Кроме того, предложены способы стимулирования, увеличения, повышения и/или усиления иммунного ответа, индуцированного вакциной. Кроме того, предложены способы усиления, улучшения и/или увеличения ответа на белок иммунной контрольной точки у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, или слитого белка, гомодимера, гетеродимера, конъюгата или фармацевтической композиции, содержащей такой слитый белок FLT3L-Fc; полинуклеотида, кодирующего слитый белок FLT3L-Fc, описанный в данном документе, или кассеты экспрессии, вектора, липоплекса, такого как ЛНЧ, или фармацевтической композиции, содержащей такой кодирующий FLT3L-Fc полинуклеотид. В некоторых вариантах осуществления одновременно вводят один или более дополнительных терапевтических агентов, например второй, третий и/или четвертый терапевтические агенты. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают один или более из следующих: AGEN1884 (залифрелимаб), AGEN1181, AGEN2034 (балстилимаб), AGEN1307, AGEN2373, AGEN1223 и GS-1423 (AGEN1423; см. WO 2019/173692). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают вакцину. В некоторых вариантах осуществления вакцина выбрана из группы, состоящей из противовирусной вакцины, антибактериальной вакцины и противораковой вакцины (например, неоантигенной вакцины). В некоторых вариантах осуществления вакцина включает противовирусную вакцину против вируса, выбранного из группы, состоящей из вируса гепатита А (HAV), вируса гепатита В (HBV), вируса иммунодефицита человека (HIV), цитомегаловируса (CMV), вируса простого герпеса (HSV), вируса Эпштейна-Барра (EBV), ортопневмовируса человека или респираторно-синцитиального вируса человека (RSV), вируса папилломы человека (HPV), вируса ветряной оспы, вируса кори, вируса эпидемического паротита, вакцины против полиовируса, вируса гриппа, парамиксовируса, ротавируса, вируса Зика, вируса Денге, вируса Эбола и коронавируса. В некоторых вариантах осуществления вакцина включает антибактериальную вакцину против бактерии, выбранной из группы, состоящей из *Mycobacterium tuberculosis*, коклюша, столбняка, дифтерии, менингококка, пневмококка, *Haemophilus influenzae*, холеры, брюшного тифа и сибирской язвы. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают онколитический вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления онколитический вирусный вектор включает ДНК-вирус или РНК-вирус. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор получают из семейства вирусов, выбранного из группы, состоящей из следующего: Adenoviridae (например, аденовирус), Arenaviridae (например, вирус лимфоцитарного хориоменингита, Calci mammaronavirus (он же вирус Пичинде), Poxviridae (например, вирус осповакцины), Herpesviridae (например, герпесвирус, например, HSV-1), Parvoviridae (например, парвовирус H1), Reoviridae (например, реовирус), Picornaviridae (например, вирус Коксаки, вирус долины Сенека, полиовирус), Paramyxoviridae (например, вирус кори, вирус болезни Ньюкасла (NDV)), Rhabdoviridae (например, вирус везикулярного стоматита (VSV)), Togaviridae (например, альфавирус, вирус Синдбис), Enteroviridae (например, эховирус). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают иммунотерапию, иммуностимулирующую терапию, цитокиновую терапию, хемокиновую терапию, клеточную терапию, генную терапию и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное введение одного или более антител или их антигенсвязывающих фрагментов антител или их конъюгатов антитело-лекарственное средство, нацеленных на CD3 полиспецифических молекул, нацеленных на CD16 полиспецифических

молекул, или неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих доменов или белков-миметиков антител, направленных против одной или более мишеней или опухолеассоциированных антигенов (ТАА), выбранных из группы, состоящей из следующего: CD19, MS4A1 (CD20), CD22, IL2RA (CD25), CD27, TNFRSF8 (CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E (CD73), ENTPD1 (CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA (CD123), PROM1 (CD133), CD137, SDC1 (CD138), альфа-фетопротеин (AFP), с-Met; с-Kit; член А семейства лектиновых доменов С-типа 12 (CLEC12A, CLL1, CD371); член А семейства лектиновых доменов С-типа 9 (CLEC9A, CD370); кадгерин 3 (CDH3, р-кадгерин, PCAD); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9, CAIX); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6, CD66c); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1, CS1); фактор свертывания крови III, тканевой фактор (F3, TF); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин А1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR); вариант III EGFR (EGFRvIII); эфринный рецептор А2 (EPHA2); адгезивная молекула эпителиальных клеток (Epcam); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2, HER2); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолат-гидролаза 1 (FOLH1, PSMA); фолатный рецептор 1 (FOLR1, FR α); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB, остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C, CC3); Е6 папилломавируса человека (HPV); Е7 HPV; презентруемые главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса I неоантигены, презентруемые главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса II неоантигены, главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G, МНС-G); бета-7-субъединица интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулин подобный рецептор В1 (LILRB1, ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулин подобный рецептор В2 (LILRB2, ILT4); белок-3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3, C4.4A); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член А1 семейства MAGE (MAGEA1); член А3 семейства MAGE (MAGEA3); член А4 семейства MAGE (MAGEA4); член А11 семейства MAGE (MAGEA11); член С1 семейства MAGE (MAGEC1); член С2 семейства MAGE (MAGEC2); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, MUC1/C, D, и Z); муцин 16 (MUC16); нектин (NDN); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); промиелоцитарный лейкоз (PML, TRIM19); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); семейство переносчиков растворенных веществ 34 (фосфат натрия), член 2 (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6, LIV1); член 1 семейства Star (STEAP1); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40 или CD134); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9, 4-1BB-L, CD137L); член 10a суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); член 10b суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10B, DR5, CD262, TRAILR2); член 13B суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF13B; CD267, TACI, IGAD2); член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA, CD269); член 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR, CD357); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета-1 (TGFB1); трофобластический гликопротеин (TPBG, 5T4); трофинин (TRO, MAGED3); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2, TROP2, EGP1); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюис Y. В некоторых вариантах осуществления одно или более антител или их антигенсвязывающих фрагментов антител или их конъюгатов антитело-лекарственное средство, нацеленных на CD3 полиспецифических молекул, нацеленных на CD16 полиспецифических молекул, или неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих доменов или белков-миметиков антител связываются с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (ТАА), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС), (например, неоантигена). В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой раково-тестикулярный антиген. В некоторых вариантах осуществления раково-тестикулярный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: связывающий акрозин белок (ACRBP, CT23, OY-TE5-1, SP32), альфа-фетопротеин (AFP, AFPD, FETA, HPAFP); заякоривающий А-киназу белок 4 (AKAP4, AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82), содержащий домен AAA семейства АТФаз белок 2 (ATAD2, ANCCA, CT137, PRO2000), каркасный белок кинетохора 1 (KNL1, AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105), центросомальный белок 55 (CEP55, C10orf3, CT111, MARCH, URCC6), раково-тестикулярный антиген 1А (STAG1A, ESO1, CT6.1, LAGE-2, LAGE2A, NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 1В (STAG1B, CT6.1, STAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 2 (CTAG2, CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B), подобный CCCTC-связывающему фактору белок (CTCFL, BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2), катенин-альфа 2 (CTNNA2, CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR), раково-тестикулярный антиген 83 (CT83, CXorf61, KK-LC-1, KKLC1),

циклин A1 (CCNA1, CT146), DEAD-бокс-геликаза 43 (DDX43, CT13, HAGE), ассоциированный с развитием плюрипотентности белок 2 (DPPA2, CT100, ECAT15-2, PESCRG1), экспрессируемый в яйцках плода и взрослого белок 1 (FATE1, CT43, FATE), антиген саркомы FMR1 (FMR1NB, CT37, NY-SAR-35, NYSAR35), белок 1, содержащий домен NORMA, (HORMAD1, CT46, NOHMA), белок 3, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF2BP3, CT98, IMP-3, IMP3, КОС, КОС1, VICKZ3), белок лейциновой застеежки 4 (LUZP4, CT-28, CT-8, CT28, HOM-TES-85), член К семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K, CT97, HSI001348, URLC10, 1y-6K), белок Maelstrom (MAEL, CT128, SPATA35), член A1 семейства MAGE (MAGEA1, CT1.1, MAGE1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3, CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MAGEA6); член A4 семейства MAGE (MAGEA4, CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B); член A11 семейства MAGE (MAGEA11, CT1.11, MAGE-11, MAGE11, MAGEA-11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1, CT7, CT7.1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2, CT10, HCA587, MAGEE1); член D1 семейства MAGE (MAGED1, DLXIN-1, NRAGE); член D2 семейства MAGE (MAGED2, 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2); член 20B семейства MAGE (KIF20B, CT90, KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1); компонент NUF2 кинетохорного комплекса NDC80 (NUF2, CDCA1, CT106, NUF2R), фактор экспорта ядерной РНК 2 (NXF2, CT39, TAPL-2, TCP11X2); содержащий домен PAS репрессор 1 (PASD1, CT63, CT64, OXTES1), PDZ-связывающая киназа (PBK, CT84, HEL164, Nori-3, SPK, TOPK); piwi-подобный белок РНК-опосредованного сайленсинга генов 2 (PIWIL2, CT80, HILI, PIWIL1L, mili); предпочтительно экспрессируемый при меланоме антиген (PRAME, CT130, MAPE, OIP-4, OIP4); ассоциированный со спермой антиген 9 (SPAG9, CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, RHET, PIG6), член A1 семейства белков спермы, ассоциированных с ядром в X-хромосоме, (SPANXA1, CT11.1, CT11.3, NAP-X, SPAN-X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A), член A2 семейства SPANX (SPANXA2, CT11.1, CT11.3, SPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANXA, SPANXC), член C семейства SPANX (SPANXC, CT11.3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE), член D семейства SPANX (SPANXD, CT11.3, CT11.4, SPANX-C, SPANX-D, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16.1), член 1 семейства SSX (SSX1, CT5.1, SSRC), член 2 семейства SSX (SSX2, CT5.2, CT5.2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX), белок 3 синаптомембранного комплекса (SYCP3, COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4), экспрессируемый семенниками белок 14, фактор формирования межклеточного мостика (TEX14, CT113, SPGF23), член 3 семейства факторов транскрипции Dp (TFDP3, CT30, DP4, HCA661), сериновая протеаза 50 (PRSS50, CT20, TSP50), протеинкиназа ТТК (TTK, CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT), и белок с цинковыми пальцами 165 (ZNF165, CT53, LD65, ZSCAN7). В некоторых вариантах осуществления неиммуноглобулиновые антигенсвязывающие домены или белки-миметики антитела выбраны из группы, состоящей из аднектинов, молекул афитела, аффилинов, аффимеров, аффитинов, альфа-тел, антикалинов, пептидных аптамеров, белков с повторами Armadillo (ARM), атримеров, авимеров, сконструированных белков с анкириновыми повторами (DARPin®), финомеров, ноттинов, пептидов домена Куница, монотел и nanoCLAMP. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное введение одного или более антагонистов или ингибиторов белка или рецептора ингибирующей иммунной контрольной точки и/или одного или более активаторов или агонистов стимулирующего белка или рецептора иммунной контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления один или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из следующего: CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий вариабельный иммуноглобулиноподобный домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных клеток-киллеров 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганда индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); члена 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); члена 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность А, родственная полипептиду МНС класса I (MICA); последовательность В, родственная полипептиду МНС класса I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекулы клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок-4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7,

CD319); UL16-связывающий белок 1 (ULBP1); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектинподобный рецептор клеток-киллеров K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C3 (KLRC3, NKG2E); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C4 (KLRC4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное введение одного или более блокаторов или ингибиторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек, выбраны из группы, состоящей из следующего: CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); лиганд 2 белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий вариабельный иммуноглобулиноподобный домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); и иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное введение одного или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек, выбраны из группы, состоящей из CD27, CD70; CD40, CD40LG; индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS, CD278); лиганда индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); члена 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); члена 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; молекулы клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекулы клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное введение одного или более блокаторов или ингибиторов одного или более белков или рецепторов NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек, выбраны из группы, состоящей из следующего: иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1, CD94); лектинподобный рецептор клеток-киллеров G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное введение одного или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек, включают, без ограничения, CD16, CD226 (DNAM-1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); и член 7 семейства SLAM (SLAMF7). В

некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек включают белковый ингибитор (например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или неиммуноглобулиновый белок-миметик антитела) PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления белковый ингибитор CTLA4 выбран из группы, состоящей из следующего: ипилиумаб, тремелиумаб, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884 (залифрелимаб), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) и АК-104 (CTLA4/PD-1). В некоторых вариантах осуществления белковый ингибитор PD-L1 (CD274) или PD-1 (PDCD1) выбран из группы, состоящей из следующего: пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб, пидилизумаб, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), спартализумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317 (тислелизумаб), GLS-010 (WBP-3055), АК-103 (HX-008), АК-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001 (торипалимаб), JNJ-63723283, генолимзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (камрелизумаб), Sym-021, ABBV-181, PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042 (достарлимаб), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (синтилимаб), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/ CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), АК-104 (CTLA4/PD-1), M7824 (домен PD-L1/TGFβ-EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1), и INBRX-105 (4-1BB/PDL1). В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек включают низкомолекулярный ингибитор CD274 (PDL1, PD-L1), белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор CD274 или PDCD1 выбран из группы, состоящей из GS-4224, GS-4416, INCB086550 и MAX10181. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор CTLA4 включает BPI-002. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное применение одного или более видов клеточной терапии, выбранных из группы, состоящей из: натуральных клеток-киллеров (NK), NK-Т-клеток, Т-клеток, цитокин-индуцированных киллеров (CIK), макрофагов (MAC), инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) и дендритных клеток (DC). В некоторых вариантах осуществления один или более видов клеточной терапии включают терапию Т-клетками, выбранными из группы, состоящей из: Т-клеток с альфа/бета TCR, Т-клеток с гамма/дельта TCR, регуляторных Т-клеток (Трег) и Т-клеток TRuC™. В некоторых вариантах осуществления один или более видов терапии на основе Т-клеток включают терапию NK-клетками, включающими клетки NK-92. В некоторых вариантах осуществления один или более видов клеточной терапии включают клетки, которые являются аутологичными, сингенными или аллогенными по отношению к субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более видов клеточной терапии включают клетки, содержащие химерные антигенные рецепторы (CAR). В некоторых вариантах осуществления клетки в клеточной терапии связываются с целевым или опухолеассоциированным антигеном (ТАА) (например, через рецептор химерного антигена (CAR)), выбранным из группы, состоящей из выбранных из группы, состоящей из следующего: CD 19, MS4A1 (CD20), CD22, IL2RA (CD25), CD27, TNFRSF8 (CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E (CD73), ENTPD1 (CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA (CD123), PROM1 (CD133), CD137, SDC1 (CD138), альфа-фетопроtein (AFP), с-Met; с-Kit; член А семейства лектиновых доменов С-типа 12 (CLEC12A, CLL1, CD371); член А семейства лектиновых доменов С-типа 9 (CLEC9A, CD370); кадгерин 3 (CDH3, р-кадгерин, PCAD); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9, CAIX); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6, CD66c); хорионический соматотропный гормон 1 (CSH1, CS1); фактор свертывания крови III, тканевой фактор (F3, TF); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиестераза 3 (ENPP3); эфрин А1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR); вариант III EGFR (EGFRvIII); эфриновый рецептор А2 (EPHA2); адгезивная молекула эпителиальных клеток (Epcam); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER2); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1, PSMA); фолатный рецептор 1 (FOLR1, FRα); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB, остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C, CC3); E6 папилломавируса человека (HPV); E7 HPV; презентруемые главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса I неоантигены, презентруемые главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса II неоантигены, главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G, МНС-G); бета-7-субъединица интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор В1 (LILRB1,

ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулинподобный рецептор B2 (LILRB2, ILT4); белок-3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3, C4.4A); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член A1 семейства MAGE (MAGEA1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3); член A4 семейства MAGE (MAGEA4); член A11 семейства MAGE (MAGEA11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, MUC1/C, D, и Z); муцин 16 (MUC16); некдин (NDN); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); промиелоцитарный лейкоз (PML, TRIM19); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); семейство переносчиков растворенных веществ 34 (фосфат натрия), член 2 (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6; LIV1); член 1 семейства Star (STEAP1); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40 или CD134); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); член 10a суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); член 10b суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10B, DR5, CD262, TRAILR2); член 13B суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF13B; CD267, TACI, IGAD2); член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA, CD269); член 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR или CD357); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета-1 (TGFB1); трофобластический гликопротеин (TPBG, 5T4); трофинин (TRO, MAGED3); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2, TROP2, EGP1); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюис Y. В некоторых вариантах осуществления клетки в клеточной терапии связываются с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (ТАА), презентуемого молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС) (например, неоантигеном). В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой раково-тестикулярный антиген. В некоторых вариантах осуществления раково-тестикулярный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: связывающий акрозин белок (ACRBP, CT23, OYTES-1, SP32), альфа-фетопrotein (AFP, AFPD, FETA, HPAFP); закоривающий А-киназу белок 4 (AKAP4, AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82), содержащий домен AAA семейства АТФаз белок 2 (ATAD2, ANCCA, CT137, PRO2000), каркасный белок кинетохора 1 (KNL1, AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105), центросомальный белок 55 (CEP55, C10orf3, CT111, MARCH, URCC6), раково-тестикулярный антиген 1A (CTAG1A, ESO1, CT6.1, LAGE-2, LAGE2A, NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 1B (CTAG1B, CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1), раково-тестикулярный антиген 2 (CTAG2, CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B), подобный CCCTC-связывающему фактору белок (CTCFL, BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2), катенин-альфа 2 (CTNNA2, CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR), раково-тестикулярный антиген 83 (CT83, CXorf61, KK-LC-1, KKL1), циклин A1 (CCNA1, CT146), DEAD-бкс-геликаза 43 (DDX43, CT13, HAGE), ассоциированный с развитием плюрипотентности белок 2 (DPPA2, CT100, ECAT15-2, PESCRG1), экспрессируемый в яичках плода и взрослого белок 1 (FATE1, CT43, FATE), антиген саркомы FMR1 (FMR1NB, CT37, NY-SAR-35, NYSAR35), белок 1, содержащий домен NORMA, (HORMAD1, CT46, NOHMA), белок 3, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF2BP3, CT98, IMP-3, IMP3, KOC, KOC1, VICKZ3), белок лейциновой застежки 4 (LUZP4, CT-28, CT-8, CT28, HOM-TES-85), член К семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K, CT97, HJ001348, URLC10, 1y-6K), белок Maelstrom (MAEL, CT128, SPATA35), член A1 семейства MAGE (MAGEA1, CT1.1, MAGE1); член A3 семейства MAGE (MAGEA3, CT1.3, HIP8, NYPD, MAGE3, MAGEA6); член A4 семейства MAGE (MAGEA4, CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B); член A11 семейства MAGE (MAGEA11, CT1.11, MAGE-11, MAGE11, MAGEA-11); член C1 семейства MAGE (MAGEC1, CT7, CT7.1); член C2 семейства MAGE (MAGEC2, CT10, HCA587, MAGEE1); член D1 семейства MAGE (MAGED1, DLXIN-1, NRAGE); член D2 семейства MAGE (MAGED2, 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2); член 20B семейства MAGE (KIF20B, CT90, KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1); компонент NUF2 кинетохорного комплекса NDC80 (NUF2, CDCA1, CT106, NUF2R), фактор экспорта ядерной РНК 2 (NXF2, CT39, TAPL-2, TCP11X2); содержащий домен PAS репрессор 1 (PASD1, CT63, CT64, OXTES1), PDZ-связывающая киназа (PBK, CT84, HEL164, Nori-3, SPK, TOPK); piwi-подобный белок РНК-опосредованного сайленсинга генов 2 (PIWIL2, CT80, HILI, PIWIL1L, mili); предпочтительно экспрессируемый при меланоме антиген (PRAME, CT130, MAPE, OIP-4, OIP4); ассоциированный со спермой антиген 9 (SPAG9, CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, PHET, PIG6), член A1 семейства белков спермы, ассоциированных с ядром в X-хромосоме, (SPANXA1, CT11.1, CT11.3, NAP-X, SPAN-X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A), член A2 семейства SPANX (SPANXA2, CT11.1, CT11.3, SPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANXA, SPANXC), член C семейства SPANX (SPANXC, CT11.3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE), член D семейства SPANX (SPANXD, CT11.3, CT11.4, SPANX-C, SPANX-D, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16.1), член 1 семейства SSX (SSX1, CT5.1, SSRC), член 2 семейства SSX (SSX2, CT5.2, CT5.2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX), белок 3 синаптомемного комплекса (SYCP3, COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4),

экспрессируемый семенниками белок 14, фактор формирования межклеточного мостика (TEX14, CT113, SPGF23), член 3 семейства факторов транскрипции Dp (TFDP3, CT30, DP4, HCA661), сериновая протеаза 50 (PRSS50, CT20, TSP50), протеинкиназа ТТК (ТТК, CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT), и белок с цинковыми пальцами 165 (ZNF165, CT53, LD65, ZSCAN7). В некоторых вариантах осуществления цитокиновая или хемокиновая терапия включает совместное введение одного или более иммуностимулирующих цитокинов или хемокинов, которые способствуют или увеличивают пролиферацию или активацию Т-клеток (включая Т-клетки с альфа/бета TCR и Т-клетки с гамма/дельта TCR), НК-Т-клетки, НК-клетки и/или дендритные клетки. В некоторых вариантах осуществления один или более иммуностимулирующих цитокинов или хемокинов выбраны из группы, состоящей из следующего: IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, интерферон (IFN)- α , IFN- β , IFN- γ , CXCL9/Mig (монокин, индуцированный интерфероном- γ), CXCL10/IP10 (индуцибельный интерфероном- γ белок массой 10 кДа) и CXCL11/I-TAC (индуцируемый интерфероном α -хемоаттрактант Т-клеток), CXCL4/PF4 (фактор тромбоцитов 4), хемоаттрактантный белок моноцитов 2 (MCP-2), макрофатальный белок воспаления 1 альфа (MIP-1 α), макрофагальный белок воспаления 1 бета (MIP-1 β) и хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации, (RANTES). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов содержат активатор или агонист Toll-подобного рецептора (TLR); рецептора стимулятора генов интерферона (STING); индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS, CD278); и/или член суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF). В некоторых вариантах осуществления член суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF) выбран из группы, состоящей из: TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF4 (OX40), TNFRSF5 (CD40), TNFRSF6 (FAS), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4), TNFRSF11A (CD265, RANK), TNFRSF11B, TNFRSF12A (CD266), TNFRSF13B (CD267), TNFRSF13C (CD268), TNFRSF16 (NGFR, CD271), TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21 (CD358, DR6) и TNFRSF25 (DR3). В некоторых вариантах осуществления активатор или агонист TNFRSF4 (OX40 или CD134) содержит INCAGN1949, таволимаб (MEDI0562), погализумаб (MOXR0916/RG7888), MEDI6469, BMS 986178, PF-04518600, GSK3174998, IB1101, ATOR-1015, ABBV-368 или SL-279252. В некоторых вариантах осуществления активатор или агонист TNFRSF9 (4-1BB или CD137) включает урелумаб, BMS-663513, утомилумаб (PF-05082566), CTX-471, MP-0310, ADG-106, ATOR-1017 или AGEN2373. В некоторых вариантах осуществления активатор или агонист TNFRSF18 (GITR или CD357) включает GWN323, MEDI1873, MK-1248, MK-4166, TRX518, INCAGN1876, BMS-986156, BMS-986256, AMG-228, ASP1951 (PTZ 522), FPA-154 или OMP-336B11. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов содержат молекулу, которая одновременно связывается с членом 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40 или CD134) и членом 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR или CD357). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор TLR выбран из группы, состоящей из агониста TLR2, агониста TLR3, агониста TLR4, агониста TLR5, агониста TLR7, агониста TLR8 и агониста TLR9. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 выбран из группы, состоящей из GS 9620, DS-0509, LHC-165 и TMX-101 (имиквимода), и/или агонист TLR8 выбран из группы, состоящей из GS-9688 и NKTR-262 (двойного агониста TLR7/TLR8). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор рецептора STING выбран из группы, состоящей из ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-диметилксантенон-4-уксусной кислоты (DMXAA), циклического ГМФ-АМФ (цГАМФ) и циклического ди-АМФ. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают антитело к CD47. В некоторых вариантах осуществления, антитело к CD47 представляет собой маглолимаб. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают ингибитор SIRP-альфа. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SIRP-альфа выбран из группы, состоящей из AL-008, RRx-001, CTX-5861, FSI-189 (GS-0189), ES-004, BI765063, ADU1805 и CC-95251. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают ингибитор или антагонист следующего: протеинтирозинфосфатаза, нерцепторный тип 11 (PTPN11 или SHP2), регулятор апоптоза последовательности 1 миелолейкозной клетки (MCL1), киназа киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 1 (MAP4K1) (также называемая киназой гематопозитической клетки-предшественника 1 (HPK1)), фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа, включая каталитическую субъединицу альфа (PIK3CA), каталитическую субъединицу бета (PIK3CB), каталитическую субъединицу гамма (PIK3CG) и каталитическую субъединицу дельта (PIK3CD), диапилглицеринкиназа-альфа (DGKA, DAGK, DAGK1 или DGK-альфа), 5'-нуклеотидаза экто (NT5E или CD73), эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (ENTPD1 или CD39), трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1 или TGF β), гемоксигеназа 1 (HMOX1, HO-1 или HO1), гемоксигеназа 2 (HMOX2, HO-2 или HO2), фактор роста эндотелия сосудов А (VEGFA или VEGF), erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2, HER2, HER2/neu или CD340), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB, ERBB1 или HER1), рецептор тирозинкиназы ALK (ALK, CD246), поли(АДФ-рибоза)-полимераза 1 (PARP1), поли(АДФ-рибоза)-полимераза 2 (PARP2), TCDD-индуцибельная по-

ли(АДФ-рибоза)-полимераза (TIPARP, PARP7), циклинзависимая киназа 4 (CDK4), циклинзависимая киназа 6 (CDK6), член 14 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF14, HVEM, CD270), Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT), X-связанный ингибитор апоптоза (XIAP, BIRC4, IAP-3), бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 2 (BIRC2, cIAP1), бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 3 (BIRC3, cIAP2), бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 5 (BIRC5, сурвивин), С-Х-С-хемокиновый рецептор 2 (CCR2, CD192), С-С-хемокиновый рецептор 5 (CCR5, CD195), С-С-хемокиновый рецептор 8 (CCR8, CDw198), С-Х-С-хемокиновый рецептор 2 (CXCR2, CD182), С-Х-С-хемокиновый рецептор 3 (CXCR3, CD182, CD183), С-Х-С-хемокиновый рецептор 4 (CXCR4, CD184), питокин-индуцируемый SH2-содержащий белок (CISH), аргиназа (ARG1, ARG2), карбоангидраза (CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14), простагландин-эндопероксидсинтаза 1 (PTGS1, COX-1), простагландин-эндопероксидсинтаза 2 (PTGS2, COX-2), секретлируемая фосфолипаза А2, простагландин Е-синтаза (PTGES, PGES), арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5, 5-LOX), растворимая эпиксидгидролаза 2 (EPHX2), индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1), индоламин-2,3-диоксигеназа 2 (IDO2), гипоксия-индуцируемый фактор 1, субъединица альфа (HIF1A), ангиопэтин 1 (ANGPT1), эндотелиальная тирозинкиназа ТЕК (TIE-2, ТЕК), Янус-киназа 1 (JAK1), катенин-бета 1 (CTNНВ1), гистондеацетилаза 9 (HDAC9), 5'-3' экзорибонуклеаза 1 (XRN1) и/или RecQ-подобная геликаза WRN (WRN). В некоторых вариантах осуществления ингибитор включает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или его конъюгат антитело-лекарственное средство, нацеленную на CD3 полиспецифическую молекулу, нацеленную на CD16 полиспецифическую молекулу, неиммуноглобулиновую антигенсвязывающую молекулу или белок-миметик антитела. В некоторых вариантах осуществления ингибитор включает ингибирующую нуклеиновую кислоту (например, кпРНК). В некоторых вариантах осуществления ингибитор включает небольшую органическую молекулу. В некоторых вариантах осуществления ингибитор 5'-нуклеотидазы экто (NT5E или CD73) выбран из группы, состоящей из MEDI9447 (олекулумаба), CPI-006, BMS-986179, IPH5301, TJ4309 (TJD5), NZV-930, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708, GS-1423 (AGEN1423) и PBF-1662. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CCR2 и/или CCR5 выбран из группы, состоящей из BMS-813160, PF-04136309 и CCX-872. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MCL1 выбран из группы, состоящей из AMG-176, AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A 1210477, UMI-77 и JKY-5-037. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PTPN11 или SHP2 выбран из группы, состоящей из TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068 и RMC-4630. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Янус-киназы 1 (JAK1) выбран из группы, состоящей из филготииниба, тофациитиниба, барицитиниба и АВТ-494. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов содержат ингибитор регуляторных Т-клеток (Трег). В некоторых вариантах осуществления субъект дополнительно получает лучевую терапию. В некоторых вариантах осуществления лучевая терапия включает стереотаксическую лучевую терапию тела (SBRT). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают один или более противоопухолевых или химиотерапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более противоопухолевых или химиотерапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из следующего: аналог нуклеозида (например, 5-фторурацил, гемцитабин, цитарабин, кладрибин, пентостатин, флударабин), таксан (например, паклитаксел, наб-паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел), координационный комплекс платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, надаплатин, тетранитрат триплатина, фенантриплатин, пикоплатин, сатраплатин, дициклоплатин, эптаплатин, лобаплатин, мириплатин), ингибитор дигидрофолатредуктазы (DHFR) (например, метотрексат, триметрексат, пеметрексед), ингибитор топоизомеразы (например, доксорубин, даунорубин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузоксан, топотекан, иринотекан, MM-398 (липосомальный иринотекан), восароксин и GPX-150, альдоксорубин, AR-67, мавелртиниб, AST-2818, авитиниб (ACEA-0010), профульвен (MGI-114)), алкилирующий агент (например, азотистый иприт (например, циклофосфамид, хлорметин, урамустин или урациловый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин, темозоломид, кармустин), нитрозомочевина (например, кармустин, ломустин, стрептозопин), алкилсульфонат (например, бусульфан)) и их смеси. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают курс FOLFOX, курс FOLFIRI, курс FOLFOXIRI или курс FOLFIRINOX. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают противовирусную терапию. В некоторых вариантах осуществления противовирусная терапия включает совместное введение с терапевтическим агентом против вируса гепатита В (HBV). В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против HBV выбран из следующего: вакцина против HBV, ингибитор полимеразы HBV, иммуномодулятор, лиганд рецептора интерферона-альфа, ингибитор гиалуронидазы, ингибитор поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибитор циклофилина, антисмысловый олигонуклеотид, короткая интерферирующая РНК (киРНК), или агент ДНК-направленной РНК-интерференции (ddRNAi), нацеленный на мРНК вируса HBV модулятор эндонуклеазы (например, PGN-514), ингибитор рибонуклеотидредуктазы (например, Trimidox), ингибитор репликации HBV, ингибитор неканонической РНК-полимеразы PAPD5 и PAPD7 (например, кпРНК), ингибитор ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA), стимулятор каспазы 9 (например, ENOB-HB-01), моду-

лятор CD3 (например, IMC-I109V), агонист Ffar2 и Ffar3 (например, SFA-001), дополнительное антитело HBV, хемокин CCR2 (например, пропагерманий), агонист FXR, антагонист тимозина, модулятор нуклеопротеинов, стимулятор гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, ингибитор аргиназы (например, астродимер, CB-1158, C-201, ресминоглат), ингибитор эндонуклеазы (например, PGN-154), ингибитор рибонуклеотидредуктазы (например, Trimidox), нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (NNRTI), ингибитор репликации HBV, ингибитор капсида, ингибитор транскрипта, терапия CAR-T-клетками, терапия TCR-T-клетками и ингибитор неструктурного белка HCV (например, ингибитор NS5A (например, ледипасвир, велпатасвир), ингибитор NS5B (например, софосбувир, мерипитабин), ингибитор NS3 (например, воксилепревир)). В некоторых вариантах осуществления вакцина против HBV выбрана из группы, состоящей из следующего: комплекс HBsAg-HBIG, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (внутривенный), ABX-203, Tetrabhai, GX-110E, GS-4774, пептидная вакцина (эпсилон-PA-44), Гепатрол-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2 (HepTcell), NU-500, HBVax, im/TriGrid/антигенная вакцина на основе рекомбинантной вирусоподобной частицы (HBV-инфекция, VLP Biotech), терапевтическая ДНК-вакцина против гепатита В, AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050, VVX-001, GSK-3528869A (ChAd155-hli-HBV + MVA-HBV +Hbc-HBs/AS01B-4), VBI-2601, VTP-300 (прайм ChAdOx1-Sli-HBV-CPmut-TPA-Ssh и буст MVA-Sli-HBV-CPmut-TPA-Ssh), MVA-BN, AVA-2100, HBV-ADV311, YS-HBV-002, и LmHBV. В некоторых вариантах осуществления ингибитор полимеразы HBV выбран из группы, состоящей из следующего: адефовир (HEPSERA®), эмтрицитабин (EMTRIVA®), тенофовира дизопроксила фумарат (VIREAD®), тенофовира алафенамид, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дипивоксил, тенофовира дипивоксила фумарат, тенофовира октадецилоксиэтиловый эфир, CMX-157, тенофовира эксалидекс, бесифовир, энтекавир (BARACLUDE®), энтекавира малеат, телбивудин (TYZEKA®), филоциловир, прадефовир, клебудин, рибавирин, ламивудин (EPIVIR-HBV®), фосфазид, фамцикловир, фузолин, метакавир, ATI-2173, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, тенофовира дизопроксила аспартат, тенофовира дизопроксила оротат и HS-10234. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор выбран из группы, состоящей из следующего: ринтатолимоид, имидола гидрохлорид, ингарон, дермавир, плаквенил (гидроксихлорохин), пролейкин, гидроксимочевина, микофенолятмофетил (MPA) и его сложноэфирное производное микофенолятмофетила (MMF), JNJ-440, WF-10, AB-452, рибавирин, IL-12, INO-9112, полиэтилениминовый полимер (PEI), Герон, VGV-1, MOR-22, CRV-431, JNJ-0535, TG-1050, ABI-H2158, BMS-936559, GS-9688, RO-7011785, RG-7854, RO-6871765, AIC-649, и IR-103. В некоторых вариантах осуществления лиганд рецептора интерферона-альфа выбран из группы, состоящей из следующего: интерферон альфа-2b (INTRON A®), пегилированный интерферон альфа-2a (PEGASYS®), ПЭгилированный интерферон альфа-1b, интерферон альфа-1b (HAPGEN®), Veldona, Infracure, Роферон-А, YPEG-интерферон альфа-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Альгерон, Альфарона, Ингарон (интерферон гамма), rSIFN-co (рекомбинантный суперинтерферон), YPEG-интерферон альфа-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, пегинтерферон альфа-2b (PEG-INTRON®), Биоферон, Новаферон, инмутаг (инферон), MULTIFERON®, интерферон альфа-n1 (HUMOFERON®), интерферон бета-1a (AVONEX®), шаферон, интерферон альфа-2b (Аххо), Альфаферон, интерферон альфа-2b (BioGeneric Pharma), интерферон-альфа 2 (CJ), лаферон, VIPEG, БЛАУФЕРОН-А, м-А, Intermax Alpha, Реальдирон, Ланстион, Пегаферон, PDferon-B PDferon-B, интерферон альфа-2b (IFN, Laboratories Bioprofarma), альфаинтерферон-2b, Калферон, Пегнано, Феронсур, PegiHep, интерферон альфа-2b (Zydus-Cadila), Ортирег А, Реафа 2В, Релиферон, интерферон альфа-2b (Амега), интерферон альфа-2b (Virchow), ропегинтерферон альфа-2b, гHSA-IFN альфа-2a (слитый белок рекомбинантного человеческого сывороточного альбумина и интерферона альфа 2a), пэгинтерферон-альфа, гHSA-IFN альфа 2b, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-(1b, 2a, 2b), пегинтерферон альфа-2b (Амега), пегинтерферон альфа-2a, Реаферон-ЕС, Проквиферон, Униферон, Урифрон, интерферон альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), антерферон, шанферон, лайфферон, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, синоген, Fukangtai, пегстат, гHSA-IFN альфа-2b, SFR-9216, и Interaro (Interara). В некоторых вариантах осуществления ингибитор гиалуронидазы представляет собой астодример. В некоторых вариантах осуществления ингибитор поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) выбран из группы, состоящей из следующего: АК-074, HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031, REP-006, и REP-9AC. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HBsAg представляет собой ингибитор секреции HBsAg, выбранный из группы, состоящей из BM601, GST-HG-131 и AB-452. В некоторых вариантах осуществления ингибитор циклофилина выбран из группы, состоящей из CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019 и STG-175. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на вирусную мРНК антисмысловый олигонуклеотид выбран из группы, состоящей из ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-HBV-LRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404 и RG-6004. В некоторых вариантах осуществления короткая интерферирующая РНК (киРНК) или агент ДНК-направленной РНК-интерференции (ddRNAi) выбраны из груп-

пы, состоящей из ТКМ-HBV (ТКМ-НерВ), ALN-HBV (например, ALN-HBV02), SR-008, НерВ-nRNA, ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467, AB-729, DCR-HBVS, RG-6084 (PD-L1), RG-6217, ALN-HBV-02, JNJ-3989 (ARO-HBV), STSG-

0002, ALG-010133, ALG-ASO, LUNAR-HBV и DCR-HBVS (DCR-S219). В некоторых вариантах осуществления ddRNAi представляет собой BB-HB-331. В некоторых вариантах осуществления ингибитор репликации HBV выбран из группы, состоящей из GP-31502, изогиафлудина, IQP-HBV, RM-5038 и Xingantie. В некоторых вариантах осуществления сссDNA выбрана из группы, состоящей из BSBI-25, ссс-R08 и CHR-101. В некоторых вариантах осуществления дополнительное антитело HBV нацелено на поверхностный антиген вируса гепатита В. В некоторых вариантах осуществления дополнительное антитело HBV выбрано из ленвервимаба (GC-1102), XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN, VIR-3434, Omgi-Нер-В, Nabi-HB, Hepatect CP, НераGam В, Igantibe, Niuliva, CT-P24, Fovepta (BT-088) и HBC-34. В некоторых вариантах осуществления агонист FXR выбран из группы, состоящей из EYP-001, GS-9674, EDP-305, MET-409, Tropicofor, AKN-083, RDX-023, BWD-100, LMB-763, INV-3, NTX-023-1, EP-024297 и GS-8670. В некоторых вариантах осуществления антагонист тимозина выбран из тималфазина, рекомбинантного тимозина альфа 1 (GeneScience), NL-004 и пегилированного тимозина альфа-1. В некоторых вариантах осуществления модулятор нуклеопротеина выбран из следующего: GS-4882, AB-423, AB-836, AT-130, ALG-001075, ALG-001024, ALG-000184, EDP-514, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, AL-3778, BAY 41-4109, морфотиади́на мезила́т, ARB-168786, ARB-880, ARB-1820, GST-HG-141, JNJ-379, JNJ-632, RG-7907, GST-HG-141, HEC-72702, KL-060332, AB-506, ABI-H0731, ABI-H3733, JNJ-440, ABI-H2158, CB-HBV-001, AK-0605, SOC-10, S0C-11 и DVR-23. В некоторых вариантах осуществления стимулятор гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, выбран из группы, состоящей из следующего: инаригивира сопроксил (SB-9200), SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198, ORI-7170, и RGT-100. В некоторых вариантах осуществления ингибитор аргиназы выбран из группы, состоящей из CB-1158, C-201 и ресминоста́та. В некоторых вариантах осуществления терапия на основе CAR-Т-клеток, направленная на HBV, включает популяцию иммунных эффекторных клеток, сконструированных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), причем CAR содержит антигенсвязывающий домен HBV (например, HbsAg-CART). В некоторых вариантах осуществления терапия на основе TCR-Т-клеток включает Т-клетки, экспрессирующие HBV-специфические рецепторы Т-клеток (например, (HbsAg)-специфический TCR). В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против HBV выбран из следующего: альфа-гидрокситрополон, амдоксовир, антрохинонол, бета-гидроксицитозиновые нуклеозиды, ARB-199, CCC-0975, ссс-R08, эльвудитабин, эзетимиб, циклоспорин А, гентиопикрин (гентиопикрозид), HH-003, гепалатид, JNJ-56136379, нитазоксанид, биринапант, NJK14047, NOV-205 (моликсан, BAM-205), олиготид, мивотила́т, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ка Шу Нин, аллоферон, WS-007, Y-101 (TiFenTai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, олеано́ловая кислота, НерВ-nRNA, сTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Нербарна, IBPB-0061A, Неруу-инфен, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, пикрозид, DasKloster-0039, гепулантай, IMB-2613, NCO-48 фумарат, TCM-800B, восстановленный глутатион, RO-6864018, RG-7834, QL-007 софосбувир, ледипасвир, UB-551, PA-1010, HPN-BV1, STSG-0002, и ZH-2N. В некоторых вариантах осуществления противовирусная терапия включает совместное введение с терапевтическим агентом против вируса С (HCV). В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против HCV выбран из следующего: даклатасвир, ледипасвир, омбитасвир, эльбасвир, софосбувир, дасабувир, рибавирин, асунапревир, симепревир, паритапревир, ритонавир, эльбасвир и grazoprevir. В некоторых вариантах осуществления противовирусная терапия включает совместное введение с терапевтическим агентом против вируса иммунодефицита человека (HIV). В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против HIV включает ингибитор протеазы HIV, ингибитор рибонуклеазы Н HIV, ингибитор Nef HIV, ингибитор обратной транскриптазы HIV, ингибитор интегразы HIV, ингибитор входа HIV, ингибитор созревания HIV, агент реверсирования латентности, ингибитор капсида HIV, нацеленное на HIV антитело, вакцину против HIV, или противозачаточные меры или контрацепцию. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеазы HIV выбран из группы, состоящей из следующего: ампренавир, атазанавир, брекканавир, дарунавир, фосампренавир, фосампренавир кальция, индинавир, индинави́ра сульфат, лопинавир, нелфинавир, мезила́т нелфинави́ра, ритонавир, саквинавир, саквинави́ра мезила́т, типранавир, AEBL-2, DG-17, GS-1156, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, МК-8122, TMB-607, GRL-02031, и TMC-310911. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рибонуклеазы Н HIV представляет собой NSC-727447. В некоторых вариантах осуществления ингибитор NefHIV представляет собой FP-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор обратной транскриптазы HIV представляет собой ненуклеозидный/ненуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых вариантах осуществления ненуклеозидный/ненуклеотидный ингибитор выбран из группы, состоящей из следующего: дапиви́рин, делави́рдин, мезила́т делави́рдина, дорави́рин, эфави́ренз, этрави́рин, лентина́н, неви́рапин, рилпи́вирин, ACC-007, ACC-008, AIC-292, F-18, KM-023, PC-1005, VM-1500A-LAI, PF-3450074, эльсульфави́рин (длительное высвобождение, перорально, HIV-инфекция), эльсульфави́рин (инъекционная наносuspension длительного действия, HIV-инфекция) и эльсульфави́рин (VM-1500). В некоторых вариантах осуществления ингибитор обратной транскриптазы HIV представляет собой нуклеозидный

или нуклеотидный ингибитор. В некоторых вариантах осуществления нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор выбран из группы, состоящей из следующего: адефовир, адефовира дипивоксил, азвудин, эмтрипитабин, тенофовир, тенофовира алафенамид, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира октадецилоксиэтиловый эфир (AGX-1009), тенофовира дизопроксила гемифумарат, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавир, абакавира сульфат, аловудин, априцитабин, цензавудин, диданозин, эльвучитабин, фестинавир, фосальвудина тидоксил, CMX-157, дапивирин, доравирин, этравирин, OCR-5753, тенофовира дизопроксила оротат, фозивудина тидоксил, ламивудин, фосфазид, ставудин, залцитабин, зидовудин, ровафовира эталафенамид (GS-9131), GS-9148, МК-8504, МК-8591, МК-8583, VM-2500 и KP-1461. В некоторых вариантах осуществления ингибитор интегразы HIV выбран из группы, состоящей из следующего: элвитегравир, элвитегравир (микрокапсулы с пролонгированным высвобождением), куркумин, производные куркумина, цикориевая кислота, производные цикориевой кислоты, 3,5-дикаффеоилхиновая кислота, производные 3,5-дикаффеоилхиновой кислоты, ауринтрикарбоновая кислота, производные ауринтрикарбоновой кислоты, фенэтиловый эфир кофейной кислоты, производные фенэтилового эфира кофейной кислоты, тирфостин, производные тирфостина, кверцетин, производные кверцетина, ралтегравир, пегилированный ралтегравир, долутегравир, JTK-351, биктегравир, AVX-15567, каботегравир (инъекционный препарат длительного действия), производные дикетохинолина-4-1, ингибитор взаимодействия интегразы с LEDGF, ледгины, M-522, M-532, МК-0536, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стильбендисульфоновая кислота, T-169, STP-0404, VM-3500 и каботегравир. В некоторых вариантах осуществления ингибитор интегразы HIV представляет собой ингибитор некаталитического или аллостерического сайта интегразы HIV (NCIN1). В некоторых вариантах осуществления NCIN1 выбран из группы, состоящей из CX-05045, CX-05168 и CX-14442. В некоторых вариантах осуществления ингибитор входа HIV представляет собой AAR-501, LBT-5001, ценикривирок, ингибитор CCR5, ингибитор gp41, ингибитор прикрепления CD4, ингибитор gp120, ингибитор gp160 и ингибитор CXCR4. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CCR5 выбран из группы, состоящей из следующего: алавирок, викривирок, маравирок, маравирок (инъекционная наноземульсия длительного действия), ценикривирок, леронлимаб (PRO-140), адаптавир (RAP-101), нифевинок (TD-0232), биспецифические антитела против GP120/CD4 или CCR5, B-07, MB-66, полипептид C25P, TD-0680, тиоравирок и vMIP (Haimiru). В некоторых вариантах осуществления ингибитор gp41 выбран из группы, состоящей из следующего: альбувиртид, энфувиртид, гриффитсин (ингибитор gp41/gp120/gp160), BMS-986197, энфувиртид с улучшенными характеристиками, биоаналог энфувиртида, слитый ингибитор HIV-1 (P26-Varc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, CPT-31, C13hmAb, тример PIE-12 и сифувиртид. В некоторых вариантах осуществления ингибитор прикрепления CD4 представляет собой ибализумаб или аналог CADA. В некоторых вариантах осуществления ингибитор gp120 выбран из группы, состоящей из следующего: микробицид против HIV, Radha-108 (рецепол) 3B3-PE38, BanLec, нанопрепарат на основе бентонита, фостемсавира трометамин, IQP-0831, VVX-004 и BMS-663068. В некоторых вариантах осуществления ингибитор gp160 представляет собой фанхинолин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR4 выбран из группы, состоящей из плекрисафора, ALT-1188, пептида N15 и vMIP (Haimiru). В некоторых вариантах осуществления ингибитор входа HIV выбран из следующего: докозанол, энфувиртид, маравирок, паливизумаб, иммуноглобулин респираторно-синцитиального вируса, внутривенный [RSV-IGIV], иммуноглобулин против ветряной оспы [VariZIG] и иммуноглобулин к ветряной оспе [VZIG]). В некоторых вариантах осуществления ингибитор созревания HIV выбран из группы, состоящей из BMS-955176, GSK-3640254 и GSK-2838232. In some embodiments, the latency reversing agent is selected from the group consisting of toll-like receptor (TLR) agonists (including TLR7 agonists, e.g., GS-9620 (vesatolimod), vesatolimod analogs), histone deacetylase (HDAC) inhibitors, proteasome inhibitors (e.g., velcade), protein kinase C (PKC) activators (e.g., indolactam, prostratin, ingenol B, DAG-lactones), Smyd2 inhibitors, BET-bromodomain 4 (BRD4) inhibitors, ionomycin, IAP antagonists (inhibitor of apoptosis proteins; например, APG-1387, LBW-242), миметики SMAC (включая TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406, Debio-1143), PMA, SAHA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анилид и гидроксамовая кислота), NIZ-985, IL-15, антитела, модулирующие IL-15, слитые белки IL-15, агонисты рецептора IL-15, JQ1, дисульфирам, амфотерицин В и ингибиторы убиквитина (например, аналоги ларгазола, APH-0812, GSK-343). В некоторых вариантах осуществления ингибитор капсида HIV выбран из группы, состоящей из следующего: ингибиторы полимеризации капсида, разрушающие капсид соединения, ингибиторы нуклеокапсида p7 (NCp7) HIV (например, азидкарбонамид) и ингибиторы капсидного белка p24 HIV (например, серии GS-6207, GS-CA1, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301, AVI-CAN1-15, и PF-3450074). В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на HIV, выбрано из следующего: bNAб (широко нейтрализующие антитела к HIV-1), ТМВ-360, антитела, нацеленные на gp120 или gp41 HIV, молекулы, рекрутирующие антитела, нацеленные на HIV, моноклональные антитела к CD63, антитела к вирусу GB типа С, анти-GP120/CD4, биспецифические моноклональные антитела к gp120, биспецифические антитела к CCR5, однодоменные антитела к Nef, антитела к Rev, верблюжьих антитела к CD18, верблюжьих антитела к ICAM-1, DCVax-001, нацеленные на gp140 антитела, терапевтические антитела к gp41 HIV, рекомбинантные мкАт человека

(PGT-121), PGT121.414.LS, ибализумаб, Immuglo, MB-66 и VRC-HIVMAB091-00-AB. В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на HIV, выбрано из группы, состоящей из следующего: UB-421, BF520.1, CH01, CH59, C2F5, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, DH270.1, DH270.6, D1D2, 10-1074-LS, C13hmAb, GS-9722 (элиповимаб), DH411-2, BG18, GS-9721, PGT145, PGT121, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-151, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-128, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, MDX010 (ипилимумаб), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NTH 45-46, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGDM1400, PGDM12, PGDM21, PCDN-33A, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, PGDM1400, VRC01, VRC-01-LS, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC24, VRC41.01, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, IMC-HIV, iMabm36, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12, VRC07, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, VRC29.03, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E и VRC38.01, PGT-151, CAP248-2B, 35022, ACS202, VRC34 и VRC34.01, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2, и LN01. В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на HIV, представляет собой биспецифическое или триспецифическое антитело, выбранное из группы, состоящей из следующего: MGD014, B12BiTe, BiIA-SG, биспецифическое антитело TMB, SAR-441236, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, 10E8.4/iMab, и 10E8v4/PGT121-VRC01. В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на HIV, представляет собой доставляемые *in vivo* bNAb (например, AAV8-VRC07; мРНК, кодирующей антитело к HIV VRC01; или сконструированные В-клетки, кодирующие 3BNC117). В некоторых вариантах осуществления вакцина против HIV выбрана из группы, состоящей из следующего: пептидные вакцины, субъединичные вакцины на основе рекомбинантных белков, живые векторные вакцины, ДНК-вакцины, ДНК-вакцина HIV-MAG, Пептидные вакцины на основе CD4, комбинации вакцин, вакцины на основе аденовирусных векторов (аденовирусный вектор, такой как Ad5, Ad26 или Ad35), аденовирус обезьян (шимпанзе, гориллы, макаки-резуса, т.е. rhAd), вакцины на основе аденоассоциированного вируса, вакцины на основе аденовируса шимпанзе (например, ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, ChAd63, ChAd83, ChAd155, ChAd157, Pan5, Pan6, Pan7, Pan9), вакцины на основе вирусов Коксаки, вакцины на основе кишечных вирусов, вакцины на основе аденовируса горилл, вакцина на основе лентивирусного вектора, вакцины против аренавируса (например, LCMV, Пичинде), вакцина на основе двухсегментного или трехсегментного аренавируса, вакцина против HIV-1 на основе тримеров, вакцины на основе вируса кори, вакцины на основе флавивирусных векторов, вакцина на основе вируса табачной мозаики, вакцина на основе вируса ветряной оспы, вакцины на основе вируса парагриппа 3 (PIV3) человека, вакцины на основе поксвируса (модифицированный вирус осповакцины Анкара (MVA), штаммы NY-VAC, происходящие из ортопоксвируса, и штаммы ALVAC (вируса оспы канареек), происходящие из авипоксвируса); вакцина на основе вируса оспы домашней птицы, вакцины на основе рабдовируса, такие как VSV и марабавирус; вакцина на основе рекомбинантного CMV человека (rhCMV), вакцины на основе альфавируса, такие как вирус леса Семлики, вирус венесуэльского конского энцефалита и вирус Синдбис; составленные в виде липоплекса (например, ЛНЧ) терапевтические вакцины на основе мРНК; и составленные в виде липоплекса (например, ЛНЧ) вакцины на основе самореплицирующейся РНК / самоамплифицирующейся РНК. В некоторых вариантах осуществления вакцина против HIV выбрана из группы, состоящей из следующего: анти-CD40.Env-gp140 вакцина, Ad4-EnvC150, адъювантная вакцина BG505 SOSIP.664 gp140, адъювантная вакцина BG505 SOSIP.GT1.1 gp140, вакцина против HIV от Chimigen, ConM SOSIP.v7 gp140, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцина на основе умеренного gp120 HIV-1 подтипа C, липосомальная субъединичная вакцина MPER-656, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, рекомбинантный аденовирус-5 с мультикладной ДНК (rAd5), rAd5 вакцина на основе gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP, Pennvax-G/MVA-CMDR, вакцина на основе HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, поли-ICLC адъювантная вакцина, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), ChAdV63.HIVconsv, gp140[delta]V2.TV1+MF-59, вакцина на основе rVSVIN HIV-1 gag, SeV-EnvF, вакцина на основе SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, N123-VRC-34.01 индуцирующая вакцина на основе эпитопов HIV, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, GOVX-C55, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, ENOB-HV-11, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, Combi-HIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, MagaVax, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, вакцина на основе ДНК и Sev-векторов, экспрессирующих SCAVII, rAD26.MOS1.HIV-Env, вакцина на основе Ad26.Mod.HIV, Ad26.Mod.HIV + вакцина на основе MVA и вируса мозаики + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, VIR-1111, IHV-001, и вакцины с вирусоподобными частицами, такие как псевдовирионная вакцина, CombiVICHvac, гибридная вакцина LFn-p24 B/C, ДНК-вакцина на основе GTU, ДНК вакцина против HIV на основе gag/pol/nef/env, анти-TAT HIV вакцина, вакцина с конъюгированными полипептидами, вакцины на основе дендритных клеток (например, DermaVir), ДНК-вакцина на основе gag, GI-2010, вакцина на основе gp41 HIV-1, вакцина против HIV (адъювант PIKA), вакцина на основе гибрид-

ных пептидов i-key/эпитоп МНС класса II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, вакцина на основе мультикладового Env, вакцина против MVA, Pennvax-GP, вакцина на основе дефицитного по pp71 вектора HCMV с gag HIV, вакцина на основе ggp160 HIV, вакцина против HIV RNActive, SCB-703, вакцина Tat Oyi, TBC-M4, UBI HIV gp120, Vacc-4x + ромидепсин, вакцина на основе вариантного полипептида gp120, вакцина на основе rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI и MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; вакцина eOD-GT8 60mer, PD-201401, ДНК-вакцина env (A, B, C, A/E)/gag (C), белковая вакцина gp120 (A,B,C,A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, вакцина против HIV-1 белков Env EnvSeq-1 (с адьювантом GLA-SE), прайм-бустерная вакцина на основе плазмидной ДНК p24gag, вакцина на основе антител к CD4, стимулирующих/нейтрализующих iglb 12 HIV-1 антител VRC-01, вакцины на основе аренавирусных векторов (Vaxwave, TheraT), схема вакцинации против HIV-1 MVA-BN, UBI HIV gp120, профилактические вакцины на основе мРНК, VPI-211, и TBL-1203NI. В некоторых вариантах осуществления противозачаточные меры или контрацепция выбраны из группы, состоящей из следующего: ципротерона ацетат, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, эстрадиола валерат, этинилэстрадиол, этинодиол, этоноргестрел, левомефолат, левоноргестрел, линестрел, медроксипрогестерона ацетат, местранол, мифепристон, мизопростал, номегестерона ацетат, норэргестромин, норэтиндрон, норэтинодрел, норгестимат, ормелоксифен, ацетат сегестерона, улипристала ацетат и любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления противовирусная терапия включает совместное введение с терапевтическим агентом против гриппа. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против гриппа выбран из следующего: ингибитор матрицы 2 (например, амантадин, римантадин), ингибитор нейраминидазы (например, занамивир, осельтамивир, перамивир, ланинамивира октоат) и ингибитор полимеразы (например, рибавирин, фавипиравир). В некоторых вариантах осуществления ингибитор вируса гриппа выбран из следующего: амантадин, римантадин, арбидол (умифеновир), балоксавира марбоксил, осельтамивир, перамивир, ингавирин, октаноата ланинамивир, занамивир, фавипиравир, рибавирин и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления ингибитор вируса гриппа выбран из следующего: амантадин, римантадин, занамивир, осельтамивир, перамивир, октаноата ланинамивир, рибавирин и фавипиравир. В некоторых вариантах осуществления противовирусная терапия включает совместное введение с терапевтическим агентом против респираторно-синцициального вируса (RSV). В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент RSV выбран из рибавирина, ALS-8112 и пресатовира. В некоторых вариантах осуществления противовирусная терапия включает совместное введение с терапевтическим агентом против пикорнавируса. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против пикорнавируса выбран из следующего: гидантоин, гуанидина гидрохлорид, 1-бутионинсульфоксмин, Ру-11 и рупинтривир. В некоторых вариантах осуществления противовирусная терапия включает совместное введение с терапевтическим агентом против вируса Эбола. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против вируса Эбола выбран из следующего: рибавирин, паливизумаб, мотавизумаб, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, амиодарон, дронедазон, верапамил, плазма пациентов, выздоровевших от вируса Эбола, (ECP), ТКМ-100201, BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3,4-диол), фавипиравир (также известный как T-705 или Avigan), монофосфат T-705, дифосфат T-705, T-705 трифосфат, FGI-106 (1-N, 7-N-бис[3-(диметиламино)пропил]-3,9-диметилхинолино[8,7-h]хинолон-1,7-диамин), JK-05, ТКМ-Ebola, ZMapp, rNAPc2, VRC-EBOADC076-00-VP, OS-2966, MVA-BN-Filo, бринцидофовир, вакцина против вируса Эбола на основе аденовируса 5 Vaxart, Ad26-ZEBOV, вакцина FiloVax, GOVX-E301, GOVX-E302, ингибиторы входа вируса Эбола (ингибиторы NPC1), rVSV-EBOV. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против вируса Эбола выбран из ZMapp, mAB114 и REGEN-EB3. В некоторых вариантах осуществления противовирусная терапия включает совместное введение с терапевтическим агентом против коронавируса. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус, ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус, ассоциированный с ближневосточным респираторным синдромом (MERS). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против SARS-CoV-2 (COVID-19) представляет собой ингибитор РНК-полимеразы (например, ремдесивир, галидесивир). В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против SARS-CoV-2 (COVID-19) представляет собой ремдесивир (GS-5734). В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент SARS-CoV-2 (COVID-19) представляет собой терапию гипериммунным глобулином против SARS-CoV-2 (плазма пациентов, выздоровевших от COVID-19, например, переработанная в гипериммунный глобулин) (например, TAK-888). В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент SARS-CoV-2 (COVID-19) выбран из следующего: вакцина против COVID-19 (например, BN162, Ad5-nCoV, INO-4800, mRNA1273), антитело к рецептору IL6 (например, тоцилизумаб, сарилумаб, TZLS-501), антитело к рецептору IL6 (например, силтуксимаб), ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) (например, фавипиравир, ремдесивир), антитело к CCR5 (например, леронлимаб (PRO 140)), широко нейтрализующее антитело (например, антитело к рецептору ACE2, SAB-185, COVID-HIG, COVID-EIG), слитый белок ACE2 (ангиотензин-превращающий фермент 2)-Fc (COVIDTRAP) или рекомбинантный человеческий белок ACE2 (APN1), биспецифический слитый

белок, предназначенный для связывания с шиповидным белком коронавируса ACE-MAB™ - включая SARS-CoV-2 и SARS-CoV (например, STI-4920, CMAB020), ингибитор Янус-киназы (JAK1/JAK2) (например, руксолитиниб, барицитиниб), кинРНК (например, руксолитиниб, барицитиниб (ACE2) или трансмембранная протеаза, серин 2 (TMPRSS2)), ингибитор протеазы HIV-1 (например, лопинавир/ритонавир; дарунавир отдельно или в комбинации с кобицистатом), ингибитор комплемента (например, экулизумаб), ингибитор протеазы HCV (например, данопревир), терапия стволовыми клетками (например, MultiStem®, Remestemcel-L, CYNK-001), НК-клеточная терапия (NKG2D-ACE2 CAR-НК-клетки), нейтрализующее антитело против человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) (например, IZN-101, гимсилумаб), сосудосуживающее средство (например, ангиотензин II), селективный ингибитор ядерного экспорта (SINE), например, ингибитор XPO1 (например, селинексор), НПВП, включая ингибиторы COX2 (например, ибупрофен, аспирин, диклофенак, наксопрен) и селективные ингибиторы COX-2 (например, целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб, люмиракоксиб, валекоксиб) и другие противовирусные агенты (например, ENU200, комбинация лопинавир/ритонавир). В некоторых вариантах осуществления вакцина против COVID-19 представляет собой вакцину на основе мРНК (например, BN162), включая липоплекс (например, инкапсулированную в липидные наночастицы (ЛНЧ)) вакцину (например, мРНК-1273). В некоторых вариантах осуществления вакцина против COVID-19 представляет собой ДНК-вакцину (например, INO-4800). В некоторых вариантах осуществления вакцина против COVID-19 кодирует стабилизированную перед слиянием форму шиповидного белка (S) (например, мРНК1273). В некоторых вариантах осуществления вакцина против COVID-19 представляет собой вакцину на основе рекомбинантного белка, состоящую из рецепторсвязывающего домена (RBD) шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления в вакцине против COVID-19 используется пептид системы презентации эпитопа лигандного антигена (LEAPS), включающий консервативные области белков коронавируса, для стимуляции опосредованных защитными клетками Т-клеточных ответов и снижения вирусной нагрузки. В некоторых вариантах осуществления вакцина против COVID-19 представляет собой вакцину, доставляемую с помощью набора микроигл (MNA). В некоторых вариантах осуществления вакцина основана на векторе вируса гриппа, экспрессирующем поверхностный антиген SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вакцина против COVID-19 представляет собой интраназальную вакцину (например, AdCOVID). В некоторых вариантах осуществления вакцина против COVID-19 представляет собой NVX-CoV2373, INO4800 или BNT-162. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против SARS-CoV-2 (COVID-19) выбран из следующего: ингибитор киназы PIKfyve (например, апилимод), иммуномодулятор (например, ринтатолимод), Т-клеточная иммунотерапия, рекомбинантная сиалидаза (например, DAS181), ингибитор канала CRAC (например, CM-4620-IE), терапия на основе кардиомиоцитов с использованием аллогенных клеток кардиосферы (например, CAP-1002), кардиопротекторный препарат (например, аспирин, плавикс, липитор, омепразол), антагонист рецептора S1P (например, финголимод), ингибитор циклооксигеназы-2 (COX-2) (например, целекоксиб), ингибитор фосфодиэстеразы-5 (PDE5) (например, силденафила цитрат), ингибитор сериновой протеазы TMPRSS2 (камостата мезилат), антитело к человеческому комплементу 5a (например, IFX-1), ингибитор фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF), ингибитор фосфодиэстеразы (PDE)-4 и -10 (например, ибудиласт), ингибитор eEF1A2 (например, плитидепсин), ингибитор сфингозинкиназы 2 (SK2) (например, ABC294640, RHB-107), ингибитор галектина (например, BXT-10), ингибитор слияния мембран (например, умифеновир), антитело к PD1, тимозин, противомаларийные средства (например, хлорохин, гидроксихлорохин) и другие противовирусные терапевтические средства (например, НТСС (N-(2-гидроксипропил)-3-триметиламмоний 47 хитозана хлорид, OYA1). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления субъект находится в стадии ремиссии злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется гемобластоз, например, лейкоз (например, острый миелолейкоз (ОЛМ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), В-клеточный ОЛЛ, миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативное заболевание (МПЗ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), недифференцированный лейкоз), лимфома (например, малая лимфоцитарная лимфома (МЛЛ), мантийноклеточная лимфома (МКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), Т-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ), лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ), макроглобулинемия Вальденстрема (МВ)) и/или миелома (например, множественная миелома (ММ)). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления опухоль или злокачественное новообразование является злокачественной или метастатической. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет опухоль, инфильтрированную обычными дендритными клетками (сDC1). В некоторых вариантах осуществления дендритные клетки, инфильтрирующие опухоль, экспрессируют С-С-хемокиновый рецептор 5 (CCR5, CD195) и/или X-С-хемокиновый рецептор 1 (XCR1) на своей клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления инфильтрирующие опухоль дендритные клетки экспрессируют один или более белков клеточной поверхности, выбранных из группы, состоящей из XCR1, молекулы клеточной адгезии 1 (CADM1), члена А семейства лектиновых доменов С-типа 9 (CLEC9A, CD370), и

тромбомодулина (THBD). В некоторых вариантах осуществления инфильтрирующие опухоль дендритные клетки экспрессируют один или более белков клеточной поверхности, выбранных из группы, состоящей из CD1A, CD1C, CD1E, сигнального регуляторного белка альфа (SIRPA; CD172A), CD207 и рецептора Ia фрагмента Fc IgE (FCER1A). В некоторых вариантах осуществления инфильтрирующие опухоль дендритные клетки экспрессируют один или более белков, выбранных из группы, состоящей из подобного основной лейциновой застежке ATF фактора транскрипции 3 (BATF3) и регуляторного фактора интерферонов 8 (IRF8). В некоторых вариантах осуществления инфильтрирующие опухоль дендритные клетки экспрессируют один или более белков, выбранных из группы, состоящей из BATF3, IRF8, THBD, CLEC9A и XCR1. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет злокачественное новообразование, которое детектируемо экспрессирует или сверхэкспрессирует один или более рецепторов иммунных контрольных точек клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления один или более рецепторов иммунных контрольных точек клеточной поверхности выбраны из группы, состоящей из следующего: CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий вариабельный иммуноглобулиноподобный домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных клеток-киллеров 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HNLA2, B7H7); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганда индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); члена 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); члена 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность А, родственная полипептиду МНС класса I (MICA); последовательность В, родственная полипептиду МНС класса I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекулы клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок-4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319); U116-связывающий белок 1 (ULBP1); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектинподобный рецептор клеток-киллеров K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C3 (KLRC3, NKG2E); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C4 (KLRC4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9). В некоторых вариантах осуществления более чем около 50% раковых или опухолевых клеток детектируемо экспрессируют один или более белков рецепторов иммунных контрольных точек на клеточной поверхности (например, PD1 или PD-L1; так называемое "горячее" злокачественное новообразование или опухоль). В некоторых вариантах осуществления более чем около 1% и менее чем около 50% раковых или опухолевых клеток детектируемо экспрессируют один или более белков рецепторов иммунных контрольных точек на клеточной поверхности (например, PD1 или PD-L1; так называемое "теплое" злокачественное новообразование или опухоль). В некоторых вариантах осуществления менее чем около 1% раковых клеток детектируемо экспрессируют один или более белков рецепторов иммунных контрольных точек на клеточной поверхности (например, PD1 или PD-L1; так называемое "холодное" злокачественное новообразование или опухоль). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет злокачественное новообразование или опухоль, выбранные из группы, состоящей из следующего: эпителиальная опухоль (например, карцинома, плоскоклеточная карцинома,

базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия), железистая опухоль (например, аденокарцинома, аденома, аденомиома), мезенхимальная опухоль или опухоль мягких тканей (например, саркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, липосаркома, фибросаркома, дерматофибросаркома, нейрофибросаркома, фиброзная гистиоцитома, ангиосаркома, ангиомиксома, лейомиома, хондрома и хондросаркома, альвеолярная саркома мягкой части, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, опухоль Шпиц, синовиальная саркома) и лимфома. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет солидную опухоль в ткани или органе, или солидную опухоль, возникающую из ткани или органа, которые выбраны из группы, состоящей из следующего: кость (например, адамантинома, аневризматические костные кисты, ангиосаркома, хондробластома, хондрома, хондромиксоидная фиброма, хондросаркома, хордома, дедифференцированная хондросаркома, энхондрома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, фиброзная дисплазия кости, гигантоклеточная опухоль кости, гемангиомы и связанные с ними поражения, остеобластома, остеохондрома, остеосаркома, остеоид-остеома, остеома, периостальная хондрома, десмоидная опухоль, саркома Юинга); губы и полость рта (например, одонтогенная амелобластома, лейкоплакия полости рта, плоскоклеточная карцинома полости рта, первичная меланома слизистой оболочки полости рта); слюнные железы (например, плеоморфная аденома слюнной железы, аденоиднокистозная карцинома слюнной железы, мукоэпидермоидная карцинома слюнных желез, опухоли Уортина слюнных желез); пищевод (например, пищевод Барретта, дисплазия и аденокарцинома); желудочно-кишечный тракт, включая желудок (например, аденокарцинома желудка, первичная лимфома желудка, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), метастатические отложения, карциномы желудка, саркомы желудка, нейроэндокринная карцинома, первичная плоскоклеточная карцинома желудка, аденоакантомы желудка), кишечник и гладкие мышцы (например, внутривенный лейомиоматоз), толстая кишка (например, колоректальная аденокарцинома), прямая кишка, задний проход; поджелудочная железа (например, серозные новообразования, включая микрокистозную или макрокистозную серозную цистаденому, солидную серозную цистаденому, серозно-кистозное новообразование, ассоциированное с болезнью фон Гиппеля-Линдау (VHL), серозная цистаденокарцинома; муцинозные кистозные новообразования (MCN), внутрипротоковые папиллярные муцинозные новообразования (IPMN), внутрипротоковые онкоцитарные папиллярные новообразования (IOPN), внутрипротоковые тубулярные новообразования, кистозные ацинарные новообразования, в том числе ацинарно-клеточная цистаденома, ацинарно-клеточная цистаденокарцинома, аденокарцинома поджелудочной железы, инвазивные аденокарциномы протоков поджелудочной железы, в том числе канальцевая аденокарцинома, аденосквамозная карцинома, коллоидная карцинома, медуллярная карцинома, гепатоидная карцинома, перстневидноклеточная карцинома, недифференцированная карцинома, недифференцированная карцинома с остеокластоподобными гигантскими клетками, ацинарно-клеточная карцинома, нейроэндокринные новообразования, нейроэндокринная микроаденома, нейроэндокринные опухоли (NET), нейроэндокринная карцинома (NEC), в том числе мелкоклеточные или крупноклеточные NEC, инсулинома, гастринома, глюкагонома, серотонин-продуцирующая NET, соматостатинома, ВИПома, солидно-псевдопапиллярные новообразования (SPN), панкреатобластома); желчный пузырь (например, рак желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков, внутривенная холангиокарцинома); нейроэндокринные железы (например, карцинома коры надпочечников, карциномы надпочечников, феохромоцитомы, аденомы гипофиза); щитовидная железа (например, анапластическая (недифференцированная) карцинома, медуллярная карцинома, онкоцитарные опухоли, папиллярная карцинома, аденокарцинома); печень (например, аденома, комбинированная гепатоцеллюлярная и холангиокарцинома, фиброламеллярная карцинома, гепатобластома, гепатоцеллюлярная карцинома, мезенхимальная, смешанная стромально-эпителиальная опухоль, недифференцированная карцинома; гепатоцеллюлярная карцинома, внутривенная холангиокарцинома, цистаденокарцинома желчных протоков, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, ангиосаркома, эмбриональная саркома, рабдомиосаркома, солитарная фиброзная опухоль, тератома, опухоль желточного мешка, карциносаркома, рабдосаркома); почки (например, почечно-клеточная карцинома с реаранжировкой гена ALK, хромофобная почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная саркома, метанефрическая аденома, метанефрическая аденофиброма, муцинозная канальцевая и веретенноклеточная карцинома, нефрома, нефробластома (опухоль Вильмса), папиллярная аденома, папиллярная почечно-клеточная карцинома, почечная онкоцитома, почечно-клеточная карцинома, почечно-клеточная карцинома с дефицитом сукцинатдегидрогеназы, карцинома собирающих протоков); молочные железы (например, инвазивная карцинома протоков, в том числе, помимо прочего, ацино-клеточная карцинома, аденоидно-кистозная карцинома, апокринная карцинома, криброзная карцинома, богатая гликогеном/светлоклеточная воспалительная карцинома, богатая липидами карцинома, медуллярная карцинома, метапластическая карцинома, микропапиллярная карцинома, муцинозная карцинома, нейроэндокринная карцинома, онкоцитарная карцинома, папиллярная карцинома, карцинома сальных желез, секреторная карцинома молочной железы, тубулярная карцинома; лобулярная карцинома, в том числе, помимо прочего, плеоморфная карцинома, перстневидно-клеточная карцинома, брюшинная полость (например, мезотелиома; первичный перитонеальный рак); ткани женских половых органов, в том числе яичник (например, хориокарцинома, эпителиальные опухоли, герминогенные опухоли, опухоли стромы полового тяжа яичников), фаллопиевы трубы (например, серозная аденокарцинома, муци-

нозная аденокарцинома, эндометриоидная аденокарцинома, светлоклеточная аденокарцинома, переход-но-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, недифференцированная карцинома, опухоли Мюллера, аденосаркома, лейомиосаркома, тератома, герминогенные опухоли, хориокарцинома, трофобластические опухоли), матка (например, рак шейки матки, полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия, интраэпителиальная карцинома (EIC), карцинома эндометрия (например, эндометриоидная карцинома, серозная карцинома, светлоклеточная карцинома, муцинозная карцинома, плоскоклеточная карцинома, карцинома переходной зоны, мелкоклеточная карцинома, недифференцированная карцинома, мезенхимальная неоплазия), лейомиома (например, эндометриальный стромальный узел, лейомиосаркома, стромальная саркома эндометрия (ESS), мезенхимальные опухоли), смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли (например, аденофиброма, карцинофиброма, аденосаркома, карциносаркома (злокачественная смешанная мезодермальная саркома - МММТ)), эндометриальные стромальные опухоли, злокачественные смешанные мюллеровы опухоли эндометрия, гестационные трофобластические опухоли (частичный пузырьный занос, полный пузырьный занавес, инвазивный пузырьный занос, опухоль плацентарной площадки)), вульва, влагалище; ткани мужских половых органов, в том числе простата, яички (например, опухоли половых клеток, сперматоцитарная карцинома), половой член; мочевой пузырь (например, плоскоклеточная карцинома, уротелиальная карцинома, уротелиальная карцинома мочевого пузыря); головной мозг (например, глиомы (например, астроцитомы, включая неинфильтрирующие, низкой степени злокачественности, анапластические глиобластомы; олигодендроглиомы, эпендимомы), менингиомы, ганглиоглиомы, шванномы (неврилемомы), краниофарингиомы, хордомы, неходжкинские лимфомы (НХЛ), вялотекущие неходжкинские лимфомы (вНХЛ), рефрактерные вНХЛ, опухоли гипофиза; глаз (например, ретинома, ретинобластома, меланома глаза, меланома задней увеальной оболочки, гамартома радужки); голова и шея (например, карцинома носоглотки, опухоль эндолимфатического мешка (ELST), эпидермоидная карцинома, рак гортани, в том числе плоскоклеточная карцинома (SCC) (например, карцинома голосовой щели, надгортанная карцинома, карцинома подскладочного отдела гортани, трансгортанная карцинома), карцинома in situ, бородавчатая, веретеночклеточная и базалоидная SCC, недифференцированная карцинома, аденокарцинома гортани, аденоидно-кистозная карцинома, нейроэндокринная карцинома, саркома гортани), параганглиомы головы и шеи (например, каротидная, югулотимпанальная, вагусная); тимус (например, тимома); сердце (например, миксома сердца); легкое (например, мелкоклеточная карцинома (SCLC), немелкоклеточная карцинома легкого (NSCLC), в том числе плоскоклеточный рак (SCC), аденокарцинома и крупноклеточная карцинома, карциноиды (типичные или атипичные), карциносаркомы, легочные бластомы, гигантоклеточные карциномы, веретеночклеточные карциномы, плевроролечные бластомы); лимфома (например, лимфомы, в том числе лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома (НХЛ), вялотекущая неходжкинская лимфома (вНХЛ), рефрактерная вНХЛ, лимфопролиферативные заболевания, ассоциированные с вирусом Эпштейна-Барра (EBV), в том числе В-клеточные лимфомы и Т-клеточные лимфомы (например, лимфома Беркитта; В-крупноклеточная лимфома, диффузная крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийно-клеточная лимфома, вялотекущая В-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома низкой степени злокачественности, фибрин-ассоциированная диффузная крупноклеточная лимфома; первичная выпотная лимфома; плазмобластная лимфома; экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома назального типа; периферическая Т-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома; фолликулярная Т-клеточная лимфома; системная Т-клеточная лимфома), лимфангиолейомиоматоз); центральная нервная система (ЦНС) (например, глиомы, в том числе астроцитарные опухоли (например, пилоцитарная астроцитомы, пилотомксидная астроцитомы, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы, плеоморфная ксантоастроцитомы, диффузная астроцитомы, фибриллярная астроцитомы, гемистоцитарная астроцитомы, протоплазматическая астроцитомы, анапластическая астроцитомы, глиобластома (например, гигантоклеточная глиобластома, глиосаркома, мультиформная глиобластома) и церебральный глиоматоз), олигодендроглиальные опухоли (например, олигодендроглиома, анапластическая олигодендроглиома), олигоастроцитарные опухоли (например, олигоастроцитомы, анапластическая олигоастроцитомы), эпендимальные опухоли (например, субэпендимомы, миксопапиллярная эпендимомы, эпендимомы (например, клеточная, папиллярная, светлоклеточная, таницитарная), анапластическая эпендимомы), глиома зрительного нерва и неглиомы (например, опухоли сосудистого сплетения, нейрональные и смешанные нейронно-глиальные опухоли, опухоли эпифиза, эмбриональные опухоли, медуллобластома, опухоли мозговых оболочек, первичные лимфомы ЦНС, герминогенные опухоли, аденомы гипофиза, опухоли черепных и параспинальных нервов, опухоли селлярной области); нейрофиброма, менингиома, опухоли оболочек периферических нервов, периферические нейробластические опухоли (в том числе, помимо прочего, нейробластома, ганглионевробластома, ганглионеврома), эпендимомы с трисомией 19); нейроэндокринные ткани (например, параганглионарная система, включая параганглиомы мозгового вещества надпочечников (феохромоцитомы) и венадпочечниковых параганглиев ((венадпочечниковые) параганглиомы); кожа (например, светлоклеточная гидраденома, кожные доброкачественные фиброзные гистиоцитомы, цилиндромы, гидраденома, меланома (включая меланому кожи, мукозальную меланому), пиломатрикома, опухоли Шпиц); и мягкие ткани (например, агрессивная ангиомиксома, альвеолярная рабдомиосаркома, альвеолярная саркома мягкой части, ангиофиброма, ангиоматоидная фиброзная гистиоци-

тома, синовиальная саркома, двухфазная синовиальная саркома, светлоклеточная саркома, протуберанская дерматофибросаркома, фиброматоз десмоидного типа, мелкокруглоклеточная опухоль, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, эластофиброма, эмбриональная рабдомиосаркома, опухоли Юинга / примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET), экстраскелетная миксоидная хондросаркома, экстраскелетная остеосаркома, параспинальная саркома, воспалительная миофибробластическая опухоль, липобластома, липома, хондроидная липома, липосаркома/злокачественные липоматозные опухоли, липосаркома, миксоидная липосаркома, фибромиксоидная саркома, лимфангиолейомиома, злокачественная миоэпителиома, злокачественная меланома мягких тканей, миоэпителиальная карцинома, миоэпителиома, миксовоспалительная фибробластическая саркома, недифференцированная саркома, перидитома, рабдомиосаркома, саркома мягких тканей нерабдомиосаркома (NRSTS), лейомиосаркома мягких тканей, недифференцированная саркома, высокодифференцированная липосаркома. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет злокачественное новообразование, выбранное из группы, состоящей из рака легкого, колоректального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака шейки матки и рака головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет нейтропению или лимфопению. В некоторых вариантах осуществления субъект прошел курс лимфодеплетизирующей химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления субъект является наивным в отношении химиотерапии или не получал ее. В некоторых вариантах осуществления у субъекта есть клетки костного мозга или клетки костного мозга не истощены. В некоторых вариантах осуществления у субъекта нет мутации в гене, кодирующем рецептор FLT3, который вызывает или ассоциирован со злокачественным новообразованием или приводит к нему. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления субъект подвержен риску заражения вирусной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления субъект, возможно, ранее не получал противовирусную терапию (не проходивший лечение). В некоторых вариантах осуществления субъект, возможно, ранее получал противовирусную терапию (проходивший лечение). В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой HBV-инфекцию. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой HIV-инфекцию. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой MERS-ассоциированный вирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-ассоциированный вирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой COVID-19-ассоциированный вирус (SARS-CoV-2). В некоторых вариантах осуществления субъект мог ранее получать противовирусную терапию и у него развилась устойчивость к ранее полученной противовирусной терапии. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ) и/или фармацевтическую композицию вводят системно или местно. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят внутривенно, внутриопухолево, подкожно, внутримышечно, внутримышечно, внутримышечно, внутримышечно, интракраниально, интратекально, интратекально, интратекально или интравентрикулярно. В некоторых вариантах осуществления вводят слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию и один или более дополнительных терапевтических агентов одними и теми же путями или разными путями введения. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят одновременно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc имеет период полужизни в сыворотке по меньшей мере около 7 дней, например по меньшей мере около 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 дней или дольше. В некоторых вариантах осуществления способы включают многократные введения слитого белка FLT3L-Fc, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липоплекса, такого как ЛНЧ, и/или фармацевтической композиции, необязательно с одним или более дополнительных терапевтических агентов через заранее определенные промежутки времени. В некоторых вариантах осуществления слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят один раз в неделю (т.е. QW), один раз в две недели (т.е. один раз через неделю или раз в две недели или Q2W), один раз каждые три недели (т.е. один раз в три недели или Q3W), один раз в месяц (т.е. QM) или один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца, или раз в два месяца, или Q2M), или реже. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию и один или более дополнительных терапевтических агентов совместно вводят по одной и той же схеме (например, совместно вводят в одни и те же временные интервалы). В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию и один или более дополнительных терапевтических агентов совместно вводят согласно разным схемам (например, совместно вводят в разные временные интервалы). В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоп-

лекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе в диапазоне от около 0,5 мкг/кг до около 5000 мкг/кг, например от по меньшей мере около 0,5 мкг/кг на дозу и вплоть до около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 50, 100, 150, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000 или 5000 мкг/кг, на дозу. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе в диапазоне от около 1 мкг/кг до около 100 мкг/кг, например, от по меньшей мере около 1 мкг/кг на дозу и вплоть до около 100 мкг/кг на дозу. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе 1 мкг/кг, 3 мкг/кг, 10 мкг/кг, 30 мкг/кг, 60 мкг/кг или 100 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе 1 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе 3 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе 10 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе 30 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе 60 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе 100 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе в диапазоне от около 0,5 мг до около 50 мг, например, от по меньшей мере около 0,5 мг на дозу и до около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят в дозе 10 мг. В некоторых вариантах осуществления клетки, экспрессирующие FLT3, (например, дендритные клетки) увеличивают количественно в по меньшей мере около 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500 раз или более в течение 3 недель после однократного введения слитого белка, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липоплекса, такого как ЛНЧ, и/или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления клетки, экспрессирующие FLT3, (например, дендритные клетки) размножаются в костном мозге и/или в солидной опухоли у субъекта.

В другом аспекте предложены наборы. В различных вариантах осуществления наборы содержат одну или более единичных доз слитого белка FLT3L-Fc, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, каскеты экспрессии, вектора, липоплекса, такого как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию, как описано выше и в данном документе. В некоторых вариантах осуществления одна или более единичных доз находятся в одном контейнере. В некоторых вариантах осуществления одна или более единичных доз находятся в двух или более отдельных контейнерах. В некоторых вариантах осуществления один или более контейнеров могут содержать флаконы, ампулы, предварительно загруженные шприцы и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат один или более контейнеров, содержащих слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер или конъюгат в водном растворе. В некоторых вариантах осуществления водный раствор содержит слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер или конъюгат в концентрации в диапазоне около 1-20 мг/мл, например, от около 1 мг/мл до около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления водный раствор содержит слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер или конъюгат в концентрации примерно 2 мг/мл. В различных вариантах осуществления одна или более единичных доз могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления каждая единичная доза находится в диапазоне от около 0,5 мг до около 50 мг, например, от по меньшей мере около 0,5 мг на дозу вплоть до около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления каждая единичная доза составляет около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат одну или более единичных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат одну или более единичных доз одного или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из AGEN1884 (залифрелимаба), AGEN1181, AGEN2034 (балстимаба), AGEN1307, AGEN2373, AGEN1223 и GS-1423 (AGEN1423; см. WO 2019/173692). В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат один или более онколитических вирусных векторов. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор получают из семейства вирусос, выбранного из группы, состоящей из следующего: Adenoviridae (например, аденовирус), Arenaviridae (например, вирус лимфоцитарного хориоменингита, Cali mammarenavirus (он же вирус Пичинде), Poxviridae (например, вирус осповакцины), Herpesviridae (например, герпесвирус, например, HSV-1), Parvoviridae

(например, парвовирус Н1), Reoviridae (например, реовирус), Picornaviridae (например, вирус Коксаки, вирус долины Сенека, полиовирус), Paramyxoviridae (например, вирус кори, вирус болезни Ньюкасла (NDV)), Rhabdoviridae (например, вирус везикулярного стоматита (VSV)), Togaviridae (например, альфа-вирус, вирус Синдбис), Enteroviridae (например, эховирус). В некоторых вариантах осуществления наборы содержат одно или более антител или их антигенсвязывающих фрагментов антител или их конъюгатов антитело-лекарственное средство, нацеленные на CD3 полиспецифические молекулы, нацеленные на CD16 полиспецифические молекулы, или неиммуноглобулиновые антигенсвязывающие домены, или белки-миметики антител, или популяцию иммунных клеток, включающую химерный антигенный рецептор, направленный против одной или более мишеней, выбранных из группы, состоящей из: CD19, MS4A1 (CD20), CD22, IL2RA (CD25), CD27, TNFRSF8 (CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E (CD73), ENTPD1 (CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA (CD123), PROM1 (CD133), CD137, SDC1 (CD138), альфа-фетопротеин (AFP), c-Met; c-Kit; член А семейства лектиновых доменов С-типа 12 (CLEC12A, CLL1, CD371); член А семейства лектиновых доменов С-типа 9 (CLEC9A, CD370); кадгерин 3 (CDH3, p-кадгерин, PCAD); карбоангидраза 6 (CA6); карбоангидраза 9 (CA9, CAIX); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3 (CEACAM3); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5 (CEACAM5); родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6 (CEACAM6, CD66c); хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH1, CS1); фактор свертывания крови III, тканевой фактор (F3, TF); член 10 подсемейства коллектинов (COLEC10); дельта-подобный канонический лиганд Notch 3 (DLL3); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3 (ENPP3); эфрин А1 (EFNA1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR); вариант III EGFR (EGFRvIII); эфриновый рецептор А2 (EPHA2); адгезивная молекула эпителиальных клеток (Epcam); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2; HER2); белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2); рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3); фолатгидролаза 1 (FOLH1, PSMA); фолатный рецептор 1 (FOLR1, FR α); ганглиозид GD2; гликопротеин NMB (GPNMB, остеоактивин); гуанилатциклаза 2C (GUCY2C, CC3); E6 папилломавируса человека (HPV); E7 HPV; презентруемые главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса I неоантигены, презентруемые главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса II неоантигены, главный комплекс гистосовместимости, класс I, E (HLA-E); главный комплекс гистосовместимости, класс I, F (HLA-F); главный комплекс гистосовместимости, класс I, G (HLA-G, МНС-G); бета-7-субъединица интегрина (ITGB7); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор В1 (LILRB1, ILT2); лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор В2 (LILRB2, ILT4); белок-3, содержащий домен LY6/PLAUR, (LYPD3, C4.4A); глипикан-3 (GPC3); протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS); член А1 семейства MAGE (MAGEA1); член А3 семейства MAGE (MAGEA3); член А4 семейства MAGE (MAGEA4); член А11 семейства MAGE (MAGEA11); член С1 семейства MAGE (MAGEC1); член С2 семейства MAGE (MAGEC2); член D1 семейства MAGE (MAGED1); член D2 семейства MAGE (MAGED2); мезотелин (MSLN); муцин 1 (MUC1) и его сплайс-варианты (например, MUC1/C, D, и Z); муцин 16 (MUC16); некдин (NDN); молекула клеточной адгезии-4 нектин (NECTIN4); член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства (SLITRK6); промиелоцитарный лейкоз (PML, TRIM19); протеинтирозинкиназа-7 (неактивная) (PTK7); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9); семейство переносчиков растворенных веществ 34 (фосфат натрия), член 2 (SLC34A2); член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39 (SLC39A6; LIV1); член 1 семейства Star (STEAP1); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40 или CD134); член 9 суперсемейства TNF (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); член 10a суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); член 10b суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10B, DR5, CD262, TRAILR2); член 13B суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF13B; CD267, TACI, IGAD2); член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA, CD269); член 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR или CD357); трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета-1 (TGFB1); трофобластический гликопротеин (TPBG, 5T4); трофинин (TRO, MAGED3); опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (TACSTD2, TROP2, EGP1); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); и антиген Льюис Y. В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат один или более антагонистов или ингибиторов белка или рецептора ингибирующей иммунной контрольной точки и/или один или несколько активаторов или агонистов белка или рецептора стимулирующей иммунной контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления один или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из следующего: CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий вариабельный иммуноглобулиноподобный домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных клеток-киллеров 3 (NCR3LGL1, B7H6); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7); индуцибельный коstimулятор Т-клеток

(ICOS, CD278); лиганда индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); члена 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); члена 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность А, родственная полипептиду МНС класса I (MICA); последовательность В, родственная полипептиду МНС класса I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекулы клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок-4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319); U116-связывающий белок 1 (ULBP1); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектинподобный рецептор клеток-киллеров K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C3 (KLRC3, NKG2E); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C4 (KLRK4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9). В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат один или более блокаторов или ингибиторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек, выбраны из группы, состоящей из следующего: CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); лиганд 2 белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий вариабельный иммуноглобулиноподобный домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); и иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1). В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат один или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек, выбраны из группы, состоящей из CD27, CD70; CD40, CD40LG; индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS, CD278); лиганда индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); члена 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); члена 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; молекулы клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекулы клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155). В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат один или более блокаторов или ингибиторов одного или более белков или рецепторов NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы NK-

клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек, выбраны из группы, состоящей из следующего: иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1, CD94); лектинподобный рецептор клеток-киллеров G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9). В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат один или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления белки или рецепторы NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек, включают, без ограничения, CD16, CD226 (DNAM-1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); и член 7 семейства SLAM (SLAMF7). В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат один или более ингибиторов CD274, PDCD1 или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат один или более ингибиторов CD274, PDCD1 или CTLA4, выбранных из группы, состоящей из следующего: ипилимумаб, тремелиумаб, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884 (залифрелимаб), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб, пидилизумаб, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), спартализумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317 (тислелизумаб), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001 (торипалимаб), JNJ-63723283, генолимзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (камрелизумаб), Sym-021, ABBV-181, PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042 (достарлимаб), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (синтилимаб), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), M7824 (домен PD-L1/TGFP-EC) и CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1), INBRX-105 (4-1BB/PDL1), GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181 и BPI-002. В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат один или более контейнеров, содержащих одну или более популяций иммунных клеток, выбранных из группы, состоящей из следующего: натуральные клетки-киллеры (NK), NK-T-клетки, Т-клетки, цитокин-индуцированные киллеры (CIK), макрофаги (MAC), инфилтрирующие опухоль лимфоциты (TIL) и дендритные клетки (DC). В некоторых вариантах осуществления популяция Т-клеток выбрана из группы, состоящей из следующего: Т-клетки с альфа/бета TCR и Т-клетки с гамма/дельта TCR, регуляторные Т-клетки (Трег) и Т-клетки TRuC™. В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат популяцию клеток NK-92. В некоторых вариантах осуществления одна или более популяций иммунных клеток содержат один или более химерных антигенных рецепторов (CAR). В некоторых вариантах осуществления клетки являются аллогенными для предполагаемого реципиента. В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат один или более цитокинов или хемокинов, выбранных из группы, состоящей из следующего: IL 2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, интерферон (IFN)-α, IFN-β, IFN-γ, CXCL9/Mig (монокин, индуцированный интерфероном-γ), CXCL10/IP10 (индуцируемый интерферон-γ белок массой 10 кДа) и CXCL11/I-TAC (индуцируемый интерферон α-хемоаттрактант Т-клеток), CXCL4/PF4 (тромбоцитарный фактор 4), моноцитарный хемоаттрактантный белок 2 (MCP-2), воспалительный белок макрофагов 1 альфа (MIP-1α), воспалительный белок макрофагов 1 бета (MIP-1β) и хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации, (RANTES), IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-23, трансформирующий фактор роста (TGF)-β, колониестимулирующий фактор 3 (CSF3, GCSF), колониестимулирующий фактор 1 (CSF1), лиганд 2 хемокина, содержащего C-C мотив, (CCL2, MCP-1), лиганд 1 хемокина (мотив C-X-C) (CXCL1/MGSA), стромальный клеточный фактор-1, TNFα и онкостатин М (OSM). В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат один или более активаторов или агонистов следующего: Toll-подобный рецептор (TLR); рецептора стимулятора генов интерферона (STING); индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS, CD278); и/или член суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF). В некоторых вариантах осуществления член суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF) выбран из группы, состоящей из: TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF4 (OX40), TNFRSF5 (CD40), TNFRSF6 (FAS), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4), TNFRSF11A (CD265, RANK), TNFRSF11B, TNFRSF12A (CD266), TNFRSF13B (CD267), TNFRSF13C (CD268),

TNFRSF16 (NGFR, CD271), TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21 (CD358, DR6) и TNFRSF25 (DR3). В некоторых вариантах осуществления активатор или агонист TNFRSF4 включает INCAGN1949, таволимаб (MEDI0562), погализумаб (MOXR0916/RG7888), MEDI6469, BMS 986178, PF-04518600, GSK3174998, IBI101, ATOR-1015, ABBV-368 или SL-279252. В некоторых вариантах осуществления активатор или агонист TNFRSF9 (4-1BB или CD137) включает уре-лумаб, BMS-663513, утомилумаб (PF-05082566), CTX-471, MP-0310, ADG-106, ATOR-1017 или AGEN2373. В некоторых вариантах осуществления агонист TNFRSF18 (GITR или CD357) включает GWN323, MEDI1873, MK-1248, MK-4166, TRX518, INCAGN1876, BMS-986156, BMS-986256, AMG-228, ASP1951 (PTZ 522), FPA-154 или OMP-336B11. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат молекулу, которая одновременно связывается с членом 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40 или CD134) и членом 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR или CD357). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор TLR выбран из группы, состоящей из агониста TLR2, агониста TLR3, агониста TLR4, агониста TLR5, агониста TLR7, агониста TLR8 и агониста TLR9. В некоторых вариантах осуществления активатор или агонист TLR7 выбран из группы, состоящей из GS 9620, DS-0509, LHC-165 и TMX-101 (имиквимода), и/или агонист TLR8 выбран из группы, состоящей из GS-9688 и NKTR-262 (двойного агониста TLR7/TLR8). В некоторых вариантах осуществления активатор или агонист или активатор рецептора STING выбран из группы, состоящей из ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-диметилксантенон-4-уксусной кислоты (DMXAA), циклического ГМФ-АМФ (цГАМФ) и циклического ди-АМФ. В некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело к CD47. В некоторых вариантах осуществления, антитело к CD47 представляет собой магролимаб. В некоторых вариантах осуществления набор содержит ингибитор SIRP-альфа. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SIRP-альфа выбран из группы, состоящей из AL-008, RRx-001, CTX-5861, FSI-189 (GS-0189), ES-004, BI765063, ADU1805, и CC-95251. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат один или более ингибиторов или антагонистов следующего: протеинтирозинфосфатаза нерцепторного типа 11 (PTPN11 или SHP2), регулятора апоптоза последовательности 1 миелолейкозной клетки (MCL1), киназа киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 1 (MAP4K1) (также называемая киназой гематопозитической клетки-предшественника 1 (HPK1)), фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа, включая каталитическую субъединицу альфа (PIK3CA), каталитическую субъединицу бета (PIK3CB), каталитическую субъединицу гамма (PIK3CG) и каталитическую субъединицу дельта (PIK3CD), диацилглицеринкиназа-альфа (DGKA, DAGK, DAGK1 или DGK-альфа), 5'-нуклеотидаза экто (NT5E или CD73), эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (ENTPD1 или CD39), трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1 или TGFβ), гемоксигеназа 1 (HMOX1, HO-1 или HO1), гемоксигеназа 2 (HMOX2, HO-2 или HO2), фактор роста эндотелия сосудов А (VEGFA или VEGF), erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2, HER2, HER2/неу или CD340), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB, ERBB1 или HER1), рецептор тирозинкиназы ALK (ALK, CD246), поли(АДФ-рибоза)-полимераза 1 (PARP1), поли(АДФ-рибоза)-полимераза 2 (PARP2), TCDD-индуцибельная поли(АДФ-рибоза)-полимераза (TPARP, PARP7), циклинзависимая киназа 4 (CDK4), циклинзависимая киназа 6 (CDK6), член 14 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF14, HVEM, CD270), Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT), X-связанный ингибитор апоптоза (XIAP, BIRC4, IAP-3), бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 2 (BIRC2, cIAP1), бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 3 (BIRC3, cIAP2), бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 5 (BIRC5, сурвивин), С-Х-С-хемокиновый рецептор 2 (CCR2, CD192), С-С-хемокиновый рецептор 5 (CCR5, CD195), С-С-хемокиновый рецептор 8 (CCR8, CDw198), С-Х-С-хемокиновый рецептор 2 (CXCR2, CD182), С-Х-С-хемокиновый рецептор 3 (CXCR3, CD182, CD183), С-Х-С-хемокиновый рецептор 4 (CXCR4, CD184), цитокин-индуцируемый SH2-содержащий белок (CISH), аргиназа (ARG1, ARG2), карбоангидраза (CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14), простагландин-эндопероксидсинтаза 1 (PTGS1, COX-1), простагландин-эндопероксидсинтаза 2 (PTGS2, COX-2), секретируемая фосфолипаза А2, простагландин Е-синтаза (PTGES, PGES), арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5, 5-LOX), растворимая эпоксидгидролаза 2 (EPHX2), индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1), индоламин-2,3-диоксигеназа 2 (IDO2), гипоксия-индуцируемый фактор 1, субъединица альфа (HIF1A), ангиопозтин 1 (ANGPT1), эндотелиальная тирозинкиназа ТЕК (TIE-2, ТЕК), Янус-киназа 1 (JAK1), катенин-бета 1 (CTNНВ1), гистондеацетилаза 9 (HDAC9), 5'-3' экзорибонуклеаза 1 (XRN1) и/или RecQ-подобная геликаза WRN (WRN). В некоторых вариантах осуществления активатор/агонист или блокатор/ингибитор включает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или его конъюгат антитело-лекарственное средство, нацеленную на CD3 полиспецифическую молекулу, нацеленную на CD16 полиспецифическую молекулу, неиммуноглобулиновую антигенсвязывающую молекулу или белок-миметик антитела. В некоторых вариантах осуществления активатор/агонист или блокатор/ингибитор включает небольшую органическую молекулу. В некоторых вариантах осуществления ингибитор 5'-нуклеотидазы экто (NT5E или CD73) выбран из группы, состоящей из MEDI9447 (олеклумаба), CPI-006, BMS-986179, IPH5301, TJ4309 (TJD5), NZV-930, AV-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708, GS-1423 (AGEN1423) и PBF-1662. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CCR2 и/или CCR5 выбран из группы, состоящей из BMS-813160, PF-04136309

и ССХ-872. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MCL1 выбран из группы, состоящей из AMG-176, AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A 1210477, UMI-77 и JKY-5-037. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PTPN11 или SHP2 выбран из группы, состоящей из TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068 и RMC-4630. В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат ингибитор или антагонист регуляторных Т-клеток (Трег). В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат один или более противоопухолевых или химиотерапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более противоопухолевых или химиотерапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из следующего: аналог нуклеозида (например, 5-фторурацил, гемцитабин, цитарабин, кладрибин, пентостатин, флударабин), таксан (например, паклитаксел, наб-паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел), координационный комплекс платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, надаплатин, тетранитрат триплатина, фенантриплатин, пикоплатин, сатраплатин, дициклоплатин, эптаплатин, лобаплатин, мириплатин), ингибитор дигидрофолатредуктазы (DHFR) (например, метотрексат, триметрексат, пеметрексед), ингибитор топоизомеразы (например, доксорубин, даунорубин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузоксан, топотекан, иринотекан, MM-398 (липосомальный иринотекан), вораоксин и GPX-150, альдоксорубин, AR-67, мавелертиниб, AST-2818, авитиниб (ACEA-0010), ирофульвен (MGI-114)), алкилирующий агент (например, азотистый иприт (например, циклофосфамид, хлорметин, урамустин или урациловый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин), нитрозомочевина (например, кармустин, ломустин, стрептозоцин), алкилсульфонат (например, бусульфан)) и их смеси.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана индукция IL-6 мышцы в линии клеток M1, экспрессирующей FLT3, по титрам (50-0,00005 нМ) рекомбинантного человеческого лиганда FLT3 (рекомбинантный huFLT3L, закрашенный кружок), слитого белка рекомбинантного человеческого лиганда FLT3 - человеческого IgG1 (рекомбинантный huFLT3L-Fc, незакрашенный треугольник), антитела к агонисту мышинового FLT3 (препарат сравнения 1, закрашенный треугольник) или антитела изотипа IgG1 человека (отрицательный изотипический контроль, незакрашенный квадрат). По оси абсцисс показана концентрация белка (нМ), а по оси ординат - концентрация мышинового IL-6 (пг/мл). Крестик указывает на базовый уровень IL-6 в необработанных клетках. График представляет собой комбинацию двух независимых экспериментов. Эксперименты проводили в двух повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 1.

На фиг. 2 показана пролиферация линии клеток AML5, экспрессирующей FLT3 человека, в ответ на титры (100-0,0025 нМ) рекомбинантного человеческого лиганда FLT3 (рекомбинантный huFLT3L, незакрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганда FLT3 - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганда FLT3 - человеческого IgG1 (SEQ ID NO: 21, незакрашенный кружок) или антитела изотипа IgG1 человека (изотип hIgG1, крестик). По оси абсцисс показана концентрация белка (нМ), а по оси ординат - относительные единицы люминесценции (RLU). График представляет собой результат одного эксперимента. Эксперименты проводили в трех повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 2.

На фиг. 3 показана пролиферация линии клеток AML5, экспрессирующую FLT3 человека, индуцированную титрами (5-0,00008 нМ) слитого белка человеческого лиганда FLT3 дикого типа - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганда FLT3 (H8Y) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 22, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганда FLT3 (K84E) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 23, незакрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганда FLT3 (H8Y+K84E) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 24, закрашенный кружок) или антитела изотипа IgG1 человека (изотип hIgG1, крестик). По оси абсцисс показана концентрация белка (нМ), а по оси ординат - относительные единицы люминесценции (RLU). График представляет собой комбинацию двух независимых экспериментов. Эксперименты проводили в трех повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 3.

На фиг. 4 показана пролиферация линии клеток AML5, экспрессирующая FLT3 человека, индуцированная титрами (10-0,0004 нМ) слитого белка человеческого лиганда FLT3 - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, открытый треугольник), слитого белка мышинный лиганда FLT3 - мышинный IgG2a (LALA-PG) (SEQ ID NO: 19, незакрашенный кружок), слитого белка мышинный FLT3 - мышинный IgG2a (C136S LALA-PG) (SEQ ID NO: 20, незакрашенный квадрат), или антитело изотипа IgG1 человека (изотип hIgG1, крестик). По оси абсцисс показана концентрация белка (нМ), а по оси ординат - относительные единицы люминесценции (RLU). График представляет собой результат одного эксперимента. Эксперимент проводил в трех повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 4.

На фиг. 5 показана пролиферация линии клеток AML5, экспрессирующую FLT3 человека, индуцированная титрами (10-0,0004 нМ) слитого белка человеческого лиганда FLT3 - человеческого бесшарнир-

ный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 2, покрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческого IgG4 (S228P/L235E) (SEQ ID NO: 3, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческого IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 4, покрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (S128A/S151A) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 5, незакрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческого IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, покрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 7, крестик), или слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческого IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 8, покрашенный ромб). По оси абсцисс показана концентрация белка (нМ), а по оси ординат - относительные единицы люминесценции (RLU). График представляет собой комбинацию двух независимых экспериментов. Эксперимент проводил в трех повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 5.

На фиг. 6 показано связывание с рекомбинантным человеческим FLT3 по титрам (35-0,0001 нМ) слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 2, покрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческого IgG4 (S228P/L235E) (SEQ ID NO: 3, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческого IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 4, покрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (S128A/S151A) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 5, незакрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческого IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, покрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 7, крестик), или слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческого IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 8, покрашенный ромб). По оси абсцисс показана концентрация белка (нМ), а по оси ординат показана оптическая плотность (ОП) при 450 нм. График представляет собой результат одного эксперимента. Значения EC50 показаны в табл. 6.

На фиг. 7 показано связывание рекомбинантного человеческого FcRn по титрам (235-0,035 нМ) слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 2, покрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческого IgG4 (S228P/L235E) (SEQ ID NO: 3, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческого IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 4, покрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (S128A/S151A) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 5, незакрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческого IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, покрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 7, крестик), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческого IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 8, покрашенный ромб), антитела изотипа IgG1 человека (незакрашенный ромб) или антитела изотипа IgG4 человека (незакрашенная звездочка). По оси абсцисс показана концентрация белка (нМ), а по оси ординат показана оптическая плотность (ОП) при 450-650 нм. График представляет собой результат одного эксперимента. Эксперимент проводили в двух повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Расчетные значения EC50 показаны в табл. 7.

На фиг. 8 показано связывание человеческого IgG с рекомбинантным человеческим Fc γ RI, конкурирующее с титрами (294-0,48 нМ) слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 2, покрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческого IgG4 (S228P/L235E) (SEQ ID NO: 3, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческого IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 4, покрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (S128A/S151A) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 5, незакрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческого IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, покрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 7, крестик), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческого IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 8, покрашенный ромб), антитела изотипа IgG1 человека (незакрашенный ромб) или антитела изотипа IgG4 человека (незакрашенная звездочка). На оси x показана концентрация белка (нМ), а на оси y показаны относительные единицы флуоресценции (RFU). График представляет собой результат одного эксперимента. Эксперимент проводили в двух повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 8.

На фиг. 9 показано связывание человеческого IgG с рекомбинантным человеческим Fc γ RIIIa (V-

вариант), конкурирующее с титрами (1176-1,92 нМ) слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 2, закрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий IgG4 (S228P/L235E) (SEQ ID NO: 3, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 4, закрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (S128A/S151A) - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 5, незакрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, закрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 7, крестик), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 8, закрашенный ромб), антитела изотипа IgG1 человека (незакрашенный ромб) или антитела изотипа IgG4 человека (незакрашенная звездочка). На оси x показана концентрация белка (нМ), а на оси y показаны относительные единицы флуоресценции (RFU). График представляет собой результат одного эксперимента. Эксперимент проводили в двух повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 9.

На фиг. 10 показано связывание рекомбинантного человеческого C1q по титрам (94-0,74 нМ) слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 2, закрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий IgG4 (S228P/L235E) (SEQ ID NO: 3, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 4, закрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (S128A/S151A) - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 5, незакрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, закрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 7, крестик), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 8, закрашенный ромб), антитела изотипа IgG1 человека (незакрашенный ромб) или антитела изотипа IgG4 человека (незакрашенная звездочка). По оси абсцисс показана концентрация белка (нМ), а по оси ординат показана оптическая плотность (ОП) при 450-650 нм. График представляет собой результат одного эксперимента. Эксперимент проводили в двух повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 10.

На фиг. 11А-11В показан график зависимости концентрации от времени в сыворотке мышей после внутрибрюшинного введения 8 слитых белков лиганда FLT3 в дозе 5 мг/кг по сравнению с рекомбинантным лигандом FLT3. Панель А: линейная шкала; Панель В: Шкала Log10 после внутривенного введения однократной дозы (5 мг/кг) слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1, продуцируемого в системе экспрессии Expi293 (SEQ ID NO: 1 Expi293, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1, продуцируемого в системе экспрессии ExpiCHO (SEQ ID NO: 1 ExpiCHO, закрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 2, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий IgG4 (S228P/L235E) (SEQ ID NO: 3, закрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 4, незакрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (S128A/S151A) - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 5, закрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, крестик), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческий лиганд IgG1 (SEQ ID NO: 7, незакрашенный ромб), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 8, закрашенный ромб), или рекомбинантного человеческого лиганда FLT3 (рекомбинантный huFLT3L, закрашенная звездочка). График представляет собой результат одного эксперимента. На оси абсцисс показаны дни после инъекции, а на оси ординат показана концентрация белка в сыворотке (мкг/мл). Каждая точка данных представляет собой среднее значение для 4 животных. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение (станд. откл.) средних значений. Средние фармакокинетические значения \pm стандартное отклонение показаны в табл. 11.

На фиг. 12 показана частота обычных дендритных клеток подтипа 1 (cDC1) на 11 день в селезенках мышей C57BL/6, которым внутривенно вводили 5 мг/кг человеческого слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1, продуцируемого в системе экспрессии Expi293 (SEQ ID NO: 1 Expi293, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1, продуцируемого в системе экспрессии ExpiCHO (SEQ ID NO: 1 ExpiCHO, закрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 2, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий IgG4 (S228P/L235E) (SEQ ID NO: 3, закрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 4, незакрашенный квадрат), слитого белка чело-

вещеский лиганд FLT3 (S128A/S151A) - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 5, закрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, крестик), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческий лиганд IgG1 (SEQ ID NO: 7, незакрашенный ромб), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 10$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 8, закрашенный ромб), или рекомбинантного человеческого лиганд FLT3 (рекомбинантный huFLT3L, незакрашенная звездочка) на 0 день. Показана базовая частота встречаемости cDC1 (закрашенная звездочка). По оси абсцисс показан процент cDC1 селезенки от общего количества мононуклеарных клеток (MNC). График представляет собой результат одного эксперимента. Каждый отдельный символ представляет точку данных отдельной мыши. Горизонтальные полосы представляют собой средние значения, а полосы ошибок представляют собой стандартное отклонение средних значений. Средняя частота каждой группы показана в табл. 12.

На фиг. 13 показана пролиферация линии клеток AML5, экспрессирующей FLT3 человека, стимулированная титрами (10-0,0004 нМ) слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 9, незакрашенный квадрат), или слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 14, крестик). По оси абсцисс показана концентрация белка (нМ), а по оси ординат - относительные единицы люминесценции (RLU). График представляет собой результат одного эксперимента. Эксперимент проводили в двух повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 13.

На фиг. 14 показана дифференцировка обычных клеток дендритных клеток подтипа 1 (cDC1) от CD34+ стволовых клеток костного мозга человека по титрам (10-0,002 нМ) слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 9, незакрашенный квадрат), или слитого белка лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 14, крестик). По оси абсцисс показана концентрация белка (нМ), а по оси ординат - процентное содержание cDC1 в общем количестве мононуклеарных клеток (MNC). На графике показаны сводные данные по 13 донорам костного мозга. Планки погрешностей представляют собой среднюю стандартную ошибку средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 14.

На фиг. 15 показана активность титров (10-0,002 нМ) в отношении увеличения выживаемости обычных дендритных клеток подтипа 1 (cDC1), полученных из PBMC, для слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 9, незакрашенный квадрат), или слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 14, крестик). По оси абсцисс показана концентрация белка (нМ), а по оси ординат - процентное содержание cDC1 в общем количестве мононуклеарных клеток (MNC). График представляет собой сводку по 16 донорам PBMC. Планки погрешностей представляют собой среднюю стандартную ошибку средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 15.

На фиг. 16 показано связывание рекомбинантного человеческого FLT3 с титрами (15-0,007 нМ) слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 9, незакрашенный квадрат), или слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 14, крестик). По оси абсцисс показана концентрация белка (нМ), а по оси ординат показана оптическая плотность (ОП) при 450 нм. График представляет собой результат одного эксперимента. Эксперимент проводили в двух повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 16.

На фиг. 17 показано связывание рекомбинантного человеческого FcRn с титрами (3529-0,55 нМ) слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 9, незакрашенный квадрат), или слитого белка человеческого лиганд FLT3 ($\Delta 5$ АК) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 14, крестик). По оси абсцисс показана концентрация белка (нМ), а по оси

ординат показана оптическая плотность (ОП) при 450-650 нм. График представляет собой результат одного эксперимента. Эксперимент проводили в двух повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 17.

На фиг. 18 показано связывание человеческого IgG с рекомбинантным человеческим FcγRI, конкурирующее с титрами (294-0,48 нМ) слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (Δ5 AK) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 9, незакрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (Δ5 AK) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 14, крестик), антитела изотипа IgG1 человека (незакрашенный ромб) или антитела изотипа IgG4 человека (незакрашенная звездочка). На оси x показана концентрация белка (нМ), а на оси y показаны относительные единицы флуоресценции (RFU). График представляет собой результат одного эксперимента. Эксперимент проводили в двух повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 18.

На фиг. 19 показано связывание человеческого IgG с рекомбинантным человеческим FcγRIIIa (V-вариантом), конкурирующее с титрами (1176-1,92 нМ) слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (Δ5 AK) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 9, незакрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (Δ5 AK) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 14, крестик), антитела изотипа IgG1 человека (незакрашенный ромб) или антитела изотипа IgG4 человека (незакрашенная звездочка). На оси x показана концентрация белка (нМ), а на оси y показаны относительные единицы флуоресценции (RFU). График представляет собой результат одного эксперимента. Эксперимент проводили в двух повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 19.

На фиг. 20 показано связывание рекомбинантного человеческого C1q для титров (94-0,74 нМ) слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (Δ5 AK) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 9, незакрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (Δ5 AK) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 14, крестик), антитела изотипа IgG1 человека (незакрашенный ромб) или антитела изотипа IgG4 человека (незакрашенная звездочка). По оси абсцисс показана концентрация белка (нМ), а по оси ординат показана оптическая плотность (ОП) при 450-650 нм. График представляет собой результат одного эксперимента. Эксперимент проводили в двух повторностях. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Значения EC50 показаны в табл. 20.

На фиг. 21А-21В показан профиль концентрации в сыворотке яванского макака от времени после внутривенного и подкожного введения 500 мкг/кг 4 слитых белков лиганда FLT3 относительно рекомбинантного лиганда FLT3. Профили зависимости средней концентрации в сыворотке от времени после внутривенного (панель А) или подкожного (панель В) введения слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (Δ5 AK) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 9, незакрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (Δ5 AK) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 14, крестик). На оси абсцисс показаны дни после инъекции, а на оси ординат показана концентрация белка в сыворотке (мкг/мл). Каждая точка данных представляет собой среднее значение для 3 животных. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Средние значения фармакокинетических показателей показаны в табл. 21.

На фиг. 22А-22В показана кинетика кратность изменения количества обычных дендритных клеток подтипа 1 (сDC1) в периферической крови яванских макаков, которым внутривенно (панель А) или подкожно (панель В) вводили 500 мкг/кг слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1, незакрашенный треугольник), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (Δ5 AK) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6, незакрашенный кружок), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 9, незакрашенный квадрат), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (Δ5 AK) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 14, крестик) на 0 день. График представляет собой результат одного эксперимента. Каждая точка данных представляет собой среднее значение для 3

животных. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений.

На фиг. 23 показана кинетика роста опухоли мышей C57BL/6, имеющих опухоль MC38, которым внутривенно вводили 3750 мкг/кг (незакрашенный треугольник), 750 мкг/кг (незакрашенный кружок), 150 мкг/кг (незакрашенный квадрат), 30 мкг/кг (крестик) мышинный лиганд FLT3 - мышинный IgG2a (C136S, LALA-PG), или 3753 мкг/кг изотипа IgG2a мыши (открытая звездочка) на 0 день, когда объем опухоли достигал 50 мм³. По оси абсцисс указаны дни после введения дозы. По оси ординат указан объем опухоли в мм³. На графике представлены два независимых эксперимента. Каждая точка данных представляет собой среднее значение для 7 животных. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений. Статистические различия в скорости роста опухоли для каждой дозовой группы по сравнению с группой изотипа определяли с помощью дисперсионный анализ со смешанными эффектами для повторных измерений. Данные были аппроксимированы к линейной модели смешанных эффектов.

На фиг. 24А-24В показано количественное определение количества обычных дендритных клеток подтипа 1 (cDC1) на 7 день в опухолях (панель А) или селезенке (панель В) мышей C57BL/6, имеющих опухоль MC38, которым внутривенно вводили 3750 мкг/кг (незакрашенный треугольник), 750 мкг/кг (незакрашенный кружок), 150 мкг/кг (незакрашенный квадрат), 30 мкг/кг (крест) мышинный лиганд FLT3, мышинный IgG2a (C136S, LALA-PG), или 3753 мкг/кг изотипа IgG2a мыши (открытая звездочка) на 0 день, когда объем опухоли достигал 50 мм³. На оси абсцисс указаны дозовые группы. По оси ординат показано количество cDC1 на грамм опухоли (панель А) или количество cDC1 на селезенку (панель В). График представляет собой результат одного эксперимента. Каждый отдельный символ представляет точку данных отдельной мыши. Горизонтальные полосы представляют собой средние значения, а полосы ошибок представляют собой стандартное отклонение средних значений. Статистические различия определяли при помощи одностороннего дисперсионного анализа с апостериорным критерием Даннета. **** р-значение < 0,0001; *** р-значение < 0,001; ** р-значение < 0,01.

На фиг. 25 показана кинетика роста опухоли мышей C57BL/6, имеющих опухоль MC38, которым внутривенно вводили QWx2 в дозе 3,75 мкг/кг (незакрашенный кружок) мышинный лиганд FLT3 - мышинный IgG2a (C136S, LALA-PG), Q3W в дозе 3 мг/кг (незакрашенный треугольник) антитела к PD-1 мыши (клон RMP1-14), комбинации двух реагентов (закрашенный кружок) или QWx2 в дозе 10 мг/кг изотипического контроля мышинного IgG2a (незакрашенная звездочка) на 0 день, когда объем опухоли достигал 50 мм³. Каждая точка данных представляет собой среднее значение для 10 животных. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений.

На фиг. 26 показана кинетика роста опухоли мышей BALB/c, имеющих опухоль CT26, которым внутривенно вводили QWx2 в дозе 3,75 мкг/кг (незакрашенный кружок) мышинный лиганд FLT3 - мышинный IgG2a (C136S, LALA-PG), Q3W в дозе 3 мг/кг (незакрашенный треугольник) антитела к CTLA4 мыши (клон 9D9), комбинации двух реагентов (закрашенный кружок) или Q3W в дозе 10 мг/кг изотипического контроля мышинного IgG2a (незакрашенная звездочка) на 0 день, когда объем опухоли достигал 65 мм³. Каждая точка данных представляет собой среднее значение для 10 животных. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение средних значений.

На фиг. 27 представлена схема исследования иммуногенности на мышах C57BL/6, трансдуцированных вектором на основе аденоассоциированного вируса (AAV), кодирующим геном вируса гепатита В (HBV) длиной 1,2х (мышы с AAV-HBV). В указанное время (звездочки) мышам с AAV-HBV вводили 3 дозы вакцины против HBV и они получали солевой раствор, мышинный FLT3L, ингибирующее антитело к PD-1 мыши, ингибирующее антитело к CTLA-4 мыши или стимулирующее антитело к CD137 мыши. Контрольная группа мышей получала только вакцину против HBV, но не AAV-HBV. ELISPOT на HBV-специфический IFN- γ проводили с использованием селезенок всех животных на 105 день после первой вакцинации.

На фиг. 28А-С показаны ответы ELISPOT у мышей с AAV-HBV на IFN- γ , специфичный в отношении HBsAg (фиг. 28А), корового антигена HBV (фиг. 28В) и полимеразы HBV (фиг. 28С), наблюдаемых в конце исследования иммуногенности, представленного схемой на фиг. 27 для указанных групп лечения и контроля.

Подробное описание сущности изобретения

1. Введение.

Предложены слитые белки внеклеточный домен лиганда fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3L) - кристаллизующийся фрагмент иммуноглобулина (область Fc), которые имеют период полужизни в сыворотке, допускающие интервалы введения, которые согласуются с другими одобренными иммуноонкологическими терапевтическими агентами, например примерно раз в 1, 2, 3 или 4 недели или более длительные интервалы. Слитые белки FLT3L-Fc демонстрируют оптимальный выход экспрессии в культуре *in vitro*, обладают структурными свойствами, которые позволяют проводить эффективную крупномасштабную очистку и обеспечивают длительное хранение. Слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, имеют увеличенный период полужизни в сыворотке по сравнению с растворимым FLT3L. В то время как растворимый FLT3L необходимо вводить ежедневно, описанные в данном документе сли-

тые белки FLT3L-Fc можно вводить примерно один раз каждые 1-8 недель или с более длительными интервалами.

Слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, отличаются от коммерчески доступных слитых белков FLT3L-Fc (например, доступных от BioXCell или описанных в Kreiter, et al., Cancer Research (2011) 71(19):6132-42) несколькими структурными модификации, которые приводят к улучшению функциональных свойств и возможности введения и функциональной эффективности у млекопитающих. Например, слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, были сконструированы и составлены для улучшенного профиля гликозилирования, позволяющего прогнозировать и согласовывать период полужизни в сыворотке или фармакокинетику (ФК). В линкерной области между лигандом и партнером по слиянию Fc снижены или удалены сайты гликозилирования. В некоторых описанных в данном документе слитых вариантах FLT3L-Fc шарнирная область IgG усечена или удалена. Например, в слитых вариантах FLT3L-Fc, содержащих Fc IgG4 человека, пять N-концевых аминокислотных остатков шарнира IgG4 (т.е. ESKYG (SEQ ID NO: 97) усечены или удалены. Кроме того, были включены мутации для стабилизации оставшихся аминокислот во всей или усеченной шарнирной области (например, S228P в шарнире IgG4 человека), тем самым устраняя обмен Fab-плечами или обмен полуплечами IgG и обеспечивая оптимальный химический контроль производства. Кроме того, были введены мутации для уменьшения или устранения связывания Fc-гамма-рецептора (Fc γ) (например, замены 234A/235A в IgG4 человека), эффективного снижения или устранения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ) или комплемент-зависимой цитотоксичности (КЗЦ). Кроме того, были внесены изменения для усиления связывания FcRn (например, замены 252Y/254T/256E в IgG4 человека), что привело к увеличению периода полужизни в сыворотке слитого белка FLT3L-Fc (например, по сравнению с Fc дикого типа).

В определенных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, не находятся в формате антитела и поэтому связываются только с рецепторами Flt3 и FcRn. В таких вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, структурно дифференцированы от WO 2005/001048 и WO 2006/060021, описывающих FLT3L, слитый с HER2, CD20, TRAIL, CD3 или SM5-1. В таких вариантах осуществления отсутствие антиген-направленного связывания позволяет системное воздействие FLT3L-Fc, что приводит к системному увеличению клеток cDC1, позволяя контролировать фармакодинамику FLT3L-Fc с помощью жидкой биопсии.

2. Композиции слитых белков FLT3L-Fc.

Предложены слитые белки, содержащие внеклеточный домен лиганда fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3L), функционально связанный с кристаллизующимся фрагментом иммуноглобулина (область Fc), где по меньшей мере 5 аминокислот усечены с С-конца внеклеточного домена FLT3L; и/или при этом область Fc не содержит шарнирную область.

В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L, представленные в данном документе, способны связываться с лигандом fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) человека. Fms-подобная тирозинкиназа 3 человека идентифицирована в виде идентификационного номера гена в базе данных NCBI 2322 и также известна как CD135, FLK-2, FLK2 или STK1 человека. Связывание слитых белков FLT3L с FLT3L можно анализировать, например, с помощью проточной цитометрии, ППР, ИФА, иммунопреципитации/вестерн-блоттинга и других форматов анализа, известных в данной области техники.

Слитые белки и их гомодимеры.

Внеклеточный домен FLT3L.

В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L включает последовательность FLT3L человека или получен из нее. Лиганд fms-подобной тирозинкиназы 3 человека идентифицирован в виде идентификационного номера гена в базе данных NCBI 2323 и альтернативных обозначений FLT3LG, FLT3L, FL и FLG3L. В NCBI идентифицируются две изоформы и пять вариантов транскрипции. Примеры полинуклеотидных и полипептидных последовательностей FLT3L включают № по RefSeq NM_001204502.1 → NP_001191431.1 (изоформа 1, вариант транскрипта 1); NM_001204503.1 → NP_001191432.1 (изоформа 1, вариант транскрипта 2); NM_001459.4 → NP_001450.2 (изоформа 1, вариант транскрипта 3); NM001278637.1 → NP_001265566.1 (изоформа 2, вариант транскрипта 4); и NM_001278638.1 → NP_001265567.1 (изоформа 2, вариант транскрипта 5). В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере на 100% идентична аминокислотной последовательности NP_001191431.1, NP_001191432.1, NP_001450.2, NP_001265566.1 или NP_001265567.1, при этом внеклеточный домен FLT3L связывается с и активирует сигналинг через fms-подобную тирозинкиназу 3 (FLT3, CD135, FLK2, STK1). В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L содержит или получен из изоформы 1 FLT3L человека. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L содержит или получен из изоформы 2 FLT3L человека.

В некоторых вариантах осуществления часть FLT3L слитого белка содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере на 100% идентична аминокислотной последовательности

TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQ
GLLERVNTEIHFTVKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSRCELEQCQPDSSTLPPP
WSPRP (SEQ ID NO:71);

TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQ
GLLERVNTEIHFTVKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSRCELEQCQPDSSTLPPP
WSPRPL (SEQ ID NO:72);

TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQ
GLLERVNTEIHFTVKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSRCELEQCQPDSSTLPPP
WSPRPLE (SEQ ID NO:73);

TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQ
GLLERVNTEIHFTVKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSRCELEQCQPDSSTLPPP
WSPRPLEA (SEQ ID NO:74);
TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQ
GLLERVNTEIHFTVKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSRCELEQCQPDSSTLPPP
WSPRPLEAT (SEQ ID NO:75);

TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQ
GLLERVNTEIHFTVKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSRCELEQCQPDSSTLPPP
WSPRPLEATA (SEQ ID NO:76);

TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQ
GLLERVNTEIHFTVKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSRCELEQCQPDSSTLPPP
WSPRPLEATAP (SEQ ID NO:77);

TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQ
GLLERVNTEIHFTVKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSRCELEQCQPDSSTLPPP
WSPRPLEATAPT (SEQ ID NO:78);

TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQ
GLLERVNTEIHFTVKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSRCELEQCQPDSSTLPPP
WSPRPLEATAPTA (SEQ ID NO:79);

TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQ
GLLERVNTEIHFTVKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSRCELEQCQPDSSTLPPP
WSPRPLEATAPTAP (SEQ ID NO:80); или

TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQ
GLLERVNTEIHFTVKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSRCELEQCQPDSSTLPPP
WSPRPLEATAPTAPQ (SEQ ID NO:81);

где внеклеточный домен FLT3L связывается и активирует сигналинг через fms-подобную тирозинкиназу 3 (идентификационный номер гена: 2322; FLT3, CD135, FLK2, STK1) и способствует или увеличивает пролиферацию клеток, экспрессирующих FLT3, на своей клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления один или более аминокислотных остатков N100, S102, N123 и S125 домена FLT3L заменены, например, для удаления мотивов NXS/T, и потенциальных N-связанных и/или O-связанных сайтов гликозилирования, например, на аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из глицина (G), аланина (A) или валина (V), при этом положения аминокислотных остатков указаны со ссылкой на SEQ ID NO: 1-18, 21-27 или 71-81. В некоторых вариантах осуществления один или оба сериновых остатка в положениях 102 и 125 заменены на аланин (A), где положения аминокислотных остатков указаны со ссылкой на SEQ ID NO: 1-18, 21-27 или 71-81. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L содержит одну или более аминокислотных замен в следующих положениях: H8, K84, S102 и/или S125, при этом положения аминокислотных остатков указаны со ссылкой на SEQ ID NO: 1-18, 21-27 или 71-81. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L содержит одну или более из следующих аминокислотных замен: H8Y, K84E; S102A; и/или S125A; при этом положения аминокислотных остатков указаны со ссылкой на SEQ ID NO: 1-18, 21-27 или 71-81.

Можно внести модификации в структуру полинуклеотидов и полипептидов FLT3L-Fc, описанных в данном документе, и при этом получить функциональную молекулу, которая кодирует вариант или производное полипептида с желаемыми характеристиками. Когда желательно изменить аминокислотную

последовательность полипептида для создания эквивалентного или даже улучшенного варианта или части полипептида, описанного в данном документе, специалист в данной области техники, как правило, изменяет один или более кодонов кодирующей последовательности ДНК.

Например, некоторые аминокислоты могут быть заменены другими аминокислотами в структуре белка без заметной потери его способности связывать другие полипептиды (например, антигены) или клетки. Так как именно связывающая способность и природа белка определяют его биологическую функциональную активность, определенные замены аминокислотной последовательности могут быть произведены в последовательности белка и, конечно, в его кодирующей последовательности ДНК, и тем не менее получить белок с аналогичными свойствами. Таким образом, предполагается, что различные изменения могут быть внесены в полипептидные последовательности описанных антител и их антиген-связывающие фрагменты или соответствующие последовательности ДНК, которые кодируют указанные полипептиды без заметной потери их биологической эффективности или активности.

Во многих случаях вариант полипептида будет содержать одну или более консервативных замен. "Консервативная замена" представляет собой замену, при которой аминокислота заменяется другой аминокислотой, которая имеет аналогичные свойства, так что специалист в области химии пептидов может ожидать, что вторичная структура и профиль гидропатичности полипептида по существу не изменится.

При сравнении полинуклеотидных и полипептидных последовательностей две последовательности называют "идентичными", если последовательность нуклеотидов или аминокислот в двух последовательностях является одинаковой при выравнивании для максимального соответствия, как описано ниже. Сравнения двух последовательностей обычно выполняются путем сравнения последовательностей в окне сравнения для идентификации и сравнения локальных областей сходства последовательностей. "Окно сравнения", используемое в данном документе, относится к сегменту по меньшей мере из около 20 смежных положений, как правило, от 30 до около 75, от 40 до около 50 или по всей длине последовательности, в котором последовательность может сравниваться с эталонной последовательностью с таким же количеством смежных положений после того, как две последовательности были оптимально выровнены.

Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения может быть проведено с использованием программы Megalign в пакете биоинформатического программного обеспечения Lasergene (DNASTAR, Inc., Мэдисон, штат Висконсин) с использованием параметров по умолчанию. В этой программе реализовано несколько схем выравнивания, описанных в следующих ссылках: Dayhoff, M.O. (1978) A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. В Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358; Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenies pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D.G. and Sharp, P.M. (1989) CABIOS 5: 151-153; Myers, E.W. and Muller W. (1988) CABIOS 4:11-17; Robinson, E.D. (1971) Comb. Theor 77:105; Santou, N. Nes, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4:406-425; Sneath, P.H.A. and Sokal, R.R. (1973) Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W.J. and Lipman, D.J. (1983) Proc. Natl. Acad., Sci. USA 80:726-730.

В качестве альтернативы оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения может быть выполнено с помощью алгоритма для локального выравнивания согласно Smith and Waterman (1981) Add. APL. Math 2:482, алгоритма глобального выравнивания Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:443, способа поиска сходства по Pearson and Lipman, (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444, посредством компьютеризированной реализации данных алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA, и TFAS-TA в Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Мэдисон, штат Висконсин) или посредством визуального осмотра.

Одним примером алгоритма, который подходит для определения процента идентичности последовательностей и сходства последовательностей, являются алгоритмы BLAST и BLAST 2.0, описанные в Altschul et al., (1977) Nuc. Acids Res. 25:3389-3402 и Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410, соответственно. BLAST и BLAST 2.0 можно использовать, например, с параметрами, описанными в данном документе, для определения процентной идентичности последовательностей полинуклеотидов и полипептидов, описанных в данном документе. Программное обеспечение для проведения анализов BLAST публично доступно на сайте Национального центра биотехнологической информации (ncbi.nlm.nih.gov).

В одном иллюстративном примере совокупные баллы могут быть рассчитаны с использованием параметров M для нуклеотидных последовательностей (балл вознаграждения для пары совпадающих остатков; всегда >0) и N (штрафной балл за несовпадающие остатки; всегда <0). Расширение зачетов слов в каждом направлении прекращает, когда: совокупный балл выравнивания падает на величину X от его максимального достигнутого значения; совокупный балл стремится к нулю или ниже, вследствие накопления одного или более отрицательных баллов выравнивания остатков; или в конце каждой последовательности. Параметры W, T и X алгоритма BLAST определяют чувствительность и скорость выравнивания. Программа BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) использует по умолчанию длину слова (W), равную 11, и математическое ожидание (E), равное 10, и матрицу весов BLOSUM62 (см. Henikoff and Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915) выравнивания (B), равные 50, ожидание

(E), равное 10, M=5, N=-4 и сравнение обеих цепей.

Для аминокислотных последовательностей матрица подсчета баллов может использоваться для расчета совокупного балла. Расширение зачетов слов в каждом направлении прекращает, когда: совокупный балл выравнивания падает на величину X от его максимального достигнутого значения; совокупный балл стремится к нулю или ниже, вследствие накопления одного или более отрицательных баллов выравнивания остатков; или в конце каждой последовательности. Параметры W, T и X алгоритма BLAST определяют чувствительность и скорость выравнивания.

В одном подходе "процент идентичности последовательностей" определяется путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей в окне сравнения по меньшей мере из 20 положений, где часть полинуклеотидной или полипептидной последовательности в окне сравнения может иметь добавления или удаления (т.е., гэпы) 20 процентов или менее, как правило, от 5 до 15 процентов или от 10 до 12 процентов, по сравнению с эталонными последовательностями (которые не имеют добавлений или делеций) для оптимального выравнивания двух последовательностей. Процент рассчитывается путем определения количества положений, в которых идентичные основания нуклеиновой кислоты или аминокислотные остатки встречаются в обеих последовательностях, чтобы получить количество совпадающих положений, путем деления количества совпадающих положений на общее количество положений в эталонной последовательности (т.е. размер окна) и умножение результатов на 100 для получения процента идентичности последовательностей.

В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L не содержит сигнального пептида. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L содержит N-концевой сигнальный пептид. Сигнальный пептид может быть эндогенным сигнальным пептидом (например, из природного белка FLT3L или белка дикого типа) или из гетерологичного полипептида. В некоторых вариантах осуществления гетерологичный сигнальный пептид получают из секретируемого белка, например сывороточного белка, иммуноглобулина или цитокина. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид получают из сигнального пептида сывороточного альбумина (например, имеющего аминокислотную последовательность KWVTFISLLFLFSSAYS (SEQ ID NO: 82)). В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид получают из белка FLT3L (например, имеющего аминокислотную последовательность MTVLAPAWSPTTYLLLLLLLLSSGLSG (SEQ ID NO: 83) или MTVLAPAWSPNSSLLLLLLLLSPCLRG (SEQ ID NO: 84)). Сигнальный пептид может быть сконструирован таким образом, чтобы отщепляться, например, после секреции из клетки, с образованием зрелого слитого белка. Модифицированный сигнальный пептид человеческого сывороточного альбумина для секреции белков в клетках, которые могут найти применение при экспрессии настоящих слитых белков, описан, например, в Attallah, et al., Protein Expr Purif. (2017) 132:27-33. Дополнительные последовательности сигнальных пептидов для использования при экспрессии описанных в данном документе слитых белков описаны, например, в Kober, et al., Biotechnol Bioeng. (2013) 110(4):1164-73.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере пять аминокислот усекают с C-конца внеклеточного домена FLT3L. Например, в различных вариантах осуществления по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков усекают или удаляют с C-конца внеклеточного домена FLT3L. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L в слитом белке имеет длину не более 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156 или 157 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L не содержит аминокислотную последовательность PТАPQ (SEQ ID NO: 85), АPТАPQ (SEQ ID NO: 86), TAPТАPQ (SEQ ID NO: 87), АТАPТАPQ (SEQ ID NO: 88), ЕАТАPТАPQ (SEQ ID NO: 89), или LEАТАPТАPQ (SEQ ID NO: 90). В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L не содержит аминокислотную последовательность PТАPQPP (SEQ ID NO: 91), АPТАPQPP (SEQ ID NO: 92), TAPТАPQPP (SEQ ID NO: 93), АТАPТАPQPP (SEQ ID NO: 94), ЕАТАPТАPQPP (SEQ ID NO: 95) или LEАТАPТАPQPP (SEQ ID NO: 96).

В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L включает последовательность FLT3L мыши или получен из нее. Лиганд fms-подобной тирозинкиназы 3 *Mus musculus* идентифицирован в виде идентификационного номера гена в базе данных NCBI 14256 и альтернативных обозначений Flt3l, Ly72L и Flt3lg. В NCBI идентифицируется одна подтвержденная изоформа и три неподтвержденные изоформы (X1, X2 и X3). Примеры полинуклеотидных и полипептидных последовательностей FLT3L включают № по RefSeq NM_013520.3 → NP_038548.3 (подтвержденная изоформа 1); XM_006540607.3 → XP_006540670.1 (изоформа X1); XM_006540608.3 → XP_006540671.1 (изоформа X1); XM_006540606.2 → XP_006540669.1 (изоформа X1); XM_011250793.1 → XP_011249095.1 (изоформа X1); XM_006540609.3 → XP_006540672.1 (изоформа X2); XM_006540610.3 → XP_006540673.1 (изоформа X2); XM_006540612.3 → XP_006540675.1 (изоформа X3); и XM_011250794.2 → XP_11249096.1 (изоформа X3). В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере на 100% идентична аминокислотной последовательности NP_038548.3,

XP_006540670.1, XP_006540671.1, XP_006540669.1, XP_011249095.1, XP_006540672.1, XP_006540673.1, XP_006540675.1, XP_011249096.1, где внеклеточный домен FLT3L связывается с и активирует сигналинг через fms-подобную тирозинкиназу 3 (FLT3, CD135, FLK2, STK1) и способствует или увеличивает пролиферацию клеток, экспрессирующих FLT3 на их клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L включает или получен из изоформы 1, X1, X2 или X3 FLT3L мыши. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере пять аминокислот усекают с С-конца внеклеточного домена FLT3L мыши. Например, в различных вариантах осуществления по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков усекают или удаляют с С-конца внеклеточного домена FLT3L мыши. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L в слитом белке имеет длину не более 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158 или 159 аминокислотных остатков.

В некоторых вариантах осуществления часть FLT3L мыши из слитого белка содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере на 100% идентична аминокислотной последовательности:

```
TPDCYFHSHPISSNFKVKFRELTDHLLKDYPVTVAVNLQDEKHCALWSLFLAQRWIEQLKTVAGSKMQT
LLEDVNTIEHFVTSCFTQPLPECLRFVQTNISHLKDTCTQLLALKPCIGKACQNFSRCLLEVQCQPDSSTLLP
PRSPIALEATELPEPR (SEQ ID NO:98),
```

где внеклеточный домен FLT3L мыши связывается с и активирует сигналинг через fms-подобную тирозинкиназу 3 мыши (идентификационный номер человеческого гена в базе данных NCB: 14255; Flt3, Flk2; Ly72; wmf1; CD135; Flk-2; Flt-3; B230315G04). В некоторых вариантах осуществления цистеин в положении 109 заменен на аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из глицина (G), аланина (A), серина (S), треонина (T) или валина (V), где положения аминокислотных остатков указаны со ссылкой SEQ ID NO: 19, 20 и 42.

В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L содержит последовательность FLT3L макака или получен из нее. Лиганд fms-подобной тирозинкиназы 3 *Macaca mulatta* (макаки-резуса) идентифицирован в виде идентификационного номера гена в базе данных NCBI 719239 и альтернативных обозначений FLT3L и FLT3LG. В NCBI идентифицируется пять неподтвержденных изоформ (X1, X2, X3, X4, X5). Примеры полинуклеотидных и полипептидных последовательностей FLT3L включают № по RefSeq XM_015124576.1 → XP_014980062.1 (изоформа X1), XM_015124578.1 → XP_014980064.1 (изоформа X2), XM_015124579.1 → XP_014980065.1 (изоформа X3), XM_015124580.1 → XP_014980066.1 (изоформа X4) и XM_015124581.1 → XP_014980067.1 (изоформа X5). В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере на 100% идентична аминокислотной последовательности XP_014980062.1, XP_014980064.1, XP_014980065.1, XP_014980066.1 или XP_014980067.1, где внеклеточный домен FLT3L связывается с и активирует сигналинг через fms-подобную тирозинкиназу 3 (FLT3, CD135, FLK2, STK1) и способствует или увеличивает пролиферацию клеток, экспрессирующих FLT3 на их клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L включает или получен из изоформ FLT3L макака X1, X2, X3, X4 или X5. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере пять аминокислот усекают с С-конца внеклеточного домена FLT3L макаки. Например, в различных вариантах осуществления по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков усекают или удаляют с С-конца внеклеточного домена FLT3L макака. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L в слитом белке имеет длину не более 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164 или 165 аминокислотных остатков.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L состоит или получен из внеклеточного домена FLT3L собаки или кошки. В некоторых вариантах осуществления часть FLT3L собаки или *Canis lupus* из слитого белка содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере на 100% идентична аминокислотной последовательности: NP_001003350.1, XP_005615795.1 или XP_022273164.1. В некоторых вариантах осуществления часть FLT3L кошки или *Felis catus* из слитого белка содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере на 100% идентична аминокислотной последовательности: NP_001009842.1 или XP_011287950.1.

"Вариант полипептида", как этот термин используется в данном документе, представляет собой полипептид, который, как правило, отличается от полипептида, конкретно описанного в данном документе, одной или более заменами, делециями, добавлениями и/или вставками. Такие варианты могут встречаться в природе или могут быть получены синтетически, например, путем модификации одной или более из вышеуказанных полипептидных последовательностей, описанных в данном документе, и оценки одной или более биологических активностей полипептида, как описано в данном документе, и/или с использованием любого из ряда методов, хорошо известных в данной области техники.

Термин "вариант" может также относиться к любой природной или сконструированной молекуле, содержащей одну или более нуклеотидных или аминокислотных мутаций. В одном варианте осуществления полиспецифическая антигенсвязывающая молекула представляет собой биспецифическую антигенсвязывающую молекулу. В одном варианте осуществления полиспецифическая антигенсвязывающая молекула представляет собой биспецифическое антитело. Например, соматические варианты могут включать все родственные природные антитела, которые являются частью одной и той же линии дифференцировки В-клеток или получают из нее. Сконструированные варианты могут иметь все одиночные мутации или комбинаторные мутации, внесенные в антитело.

Область Fc.

Внеклеточный домен FLT3L или его усеченный фрагмент функционально связан с доменом Fc. Как правило, домен Fc состоит или получен из того же вида, что и внеклеточный домен FLT3L (например, человека, собаки, кошки, мыши или обезьяны). В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L или его усеченный фрагмент непосредственно связан или непрерывно связан или примыкает к домену Fc. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L или его усеченный фрагмент функционально связан с доменом Fc через линкер. При необходимости линкер может быть гибким линкером, например, последовательностью, содержащей 3 или 4 повтора мотива GGGGS или "линкера G-S" (SEQ ID NO: 99) (Desplancq et al 1994, Protein Engineering 7:1027-1033).

В некоторых вариантах осуществления область Fc получают из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления область Fc получают из IgG1 или IgG4 человека.

В определенных вариантах осуществления внеклеточный домен FLT3L или его усеченный фрагмент напрямую связан или связан через промежуточную аминокислотную последовательность (например, линкер G-S) с человеческим IgG1 (например, мутантной последовательностью IgG1m3), IgG2, IgG3 или IgG4 с 1-10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) аминокислотными заменами. В некоторых вариантах осуществления модификации Fc могут способствовать увеличению периода полужизни в сыворотке или снижению эффекторной функции молекулы антитела. В других вариантах осуществления некоторые из этих модификаций снижают эффекторную функцию антитела и увеличивают период полужизни антитела. В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, содержат два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, шесть или менее, пять или менее, четыре или менее, три или менее, два или менее, или один модифицированный аминокислотный остаток(остатки) Fc. Примеры аминокислотных замен описаны ниже.

В некоторых вариантах осуществления домен Fc слитого белка не содержит шарнирную область; она полностью или частично усечена или удалена. Структурная шарнирная область человеческих антител IgG1, IgG2 и IgG4 представляет собой пептидный линкер из около 19-23 аминокислот, содержащий от двух до четырех остатков цистеина, генетически кодируется на шарнирном экзоне вместе с 5'-концом экзона CH2, и позволяет создавать дисульфидные мостики между первым и вторым доменами Fc (Roux, et al., J. Immunol. (1998) 161:4083). Структурная шарнирная область состоит из положений аминокислотных остатков 216-238 (нумерация EU) или 226-251 (нумерация Kabat) (идентифицирована на imgt.org). В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит или получают из изоформа человеческого IgG4 и не содержит аминокислотную последовательность ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO: 100). В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит или получают из изоформа человеческого IgG1 и не содержит аминокислотную последовательность EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 101) или EPKSCDKTHTCPPCPPELL (SEQ ID NO: 110).

Мутации Fc, которые увеличивают период полужизни в сыворотке.

В некоторых вариантах осуществления область Fc имеет модификации аминокислот, которые способствуют увеличению периода полужизни слитого белка в сыворотке. Описаны мутации, которые увеличивают период полужизни антитела. В одном варианте осуществления константная область слитых белков FLT3L-Fc, описанных в данном документе, включает замену метионина на тирозин в положении 252 (нумерация EU), замену серина на треонин в положении 254 (нумерация EU) и замену треонина на глутаминовую кислоту в положении 256 (нумерация EU). См., например, патент США № 7658921. Этот тип мутанта, обозначенный как "мутант YTE", демонстрирует четырехкратное увеличение периода полужизни по сравнению с версиями того же антитела дикого типа (Dall'Acqua, et al., J Biol Chem, 281: 23514-24 (2006); Robbie, et al., Antimicrob Agents Chemother., 57(12):6147-6153 (2013)). В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, содержат константный домен IgG, содержащий одну, две, три или более аминокислотных замен аминокислотных остатков в положениях 251-257, 285-290, 308-314, 385-389, и 428-436 (нумерация EU). Альтернативно, замены

M428L и N434S ("LS") могут увеличивать фармакокинетический период полужизни слитого белка. В других вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, имеют замену M428L и N434S (нумерация EU). В других вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, имеют мутации T250Q и M428L (нумерация EU). В других вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, имеют мутации H433K и N434F (нумерация EU).

Мутации Fc, которые снижают или устраняют эффекторную активность.

В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, могут иметь домен Fc с аминокислотными заменами, которые снижают или устраняют эффекторную функцию Fc (включая, например, антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ) и комплемент-зависимую цитотоксичность (КЗЦ)).

В некоторых вариантах осуществления область Fc изменяют путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком для уменьшения или устранения эффекторной функции(й) антитела. Например, одна или более аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 и 322 (нумерация EU), могут быть заменены другим аминокислотным остатком, так что слитый белок имеет сниженную аффинность к эффекторному лиганду. Эффекторный лиганд, аффинность к которому изменена, может быть, например, Fc-рецептором (например, в положениях остатков 234, 235, 236, 237, 297 (нумерация EU)) или компонентом C1 комплемента (например, в положениях остатков 297, 318, 320, 322 (нумерация EU)). Патенты США № 5624821 и 5648260, оба принадлежат Winter et al.

Модификации Fc, которые снижают или устраняют эффекторную функцию, включают замены, вставки и делеции, например, в одном или более положениях, включая 234, 235, 236, 237, 267, 269, 325 и 328, например, 234G, 235G, 236R, 237K, 267R, 269R, 325L и 328R (нумерация EU). Кроме того, вариант Fc может содержать 236R/328R. Другие модификации для уменьшения взаимодействий Fc γ R и комплемента включают замены в положениях 297A, 234A, 235A, 318A, 228P, 236E, 268Q, 309L, 330S, 331S, 220S, 226S, 229S, 238S, 233P, и 234V (нумерация EU). Эти и другие модификации рассматриваются в Strohl (2009) *Current Opinion in Biotechnology* 20:685-691. Эффекторные функции (как АЗКЦ, так и активация комплемента) могут быть снижены при сохранении связывания неонатального FcR (поддержание периода полужизни) путем мутации остатков IgG в одном или более положениях 233-236 и 327-331, таких как E233P, L234V, L235A, необязательно G236A, A327G, A330S и P331S в IgG1; E233P, F234V, L235A, необязательно G236A, в IgG4; и A330S и P331S в IgG2 (нумерация EU). См. Armour et al. (1999) *Eur. J. Immunol.* 29:2613; WO 99/58572. Другие мутации, снижающие эффекторную функцию, включают L234A и L235A в IgG1 (Alegre et al. (1994) *Transplantation* 57:1537); V234A и G237A в IgG2 (Cole et al. (1997) *J. Immunol.* 159:3613; см. также патент США № 5834597); и S228P и L235E для IgG4 (Reddy et al. (2000) *J. Immunol.* 164:1925). Другая комбинация мутаций для снижения эффекторной функции в человеческом IgG1 включает L234F, L235E и P331S. Oganessian et al. (2008) *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* 64:700. См. в целом Labrijn et al. (2008) *Curr. Op. Immunol.* 20:479. Дополнительные мутации, снижающие эффекторную функцию в контексте слитого белка Fc (IgG1) (абатацепт), включают C226S, C229S и P238S (нумерация EU). Davis et al. (2007) *J. Immunol.* 34:2204.

Активность АЗКЦ может быть снижена путем модификации области Fc. В некоторых вариантах осуществления сайты, которые влияют на связывание с Fc-рецепторами, могут быть удалены, например, сайты, отличные от сайтов связывания рецепторов реутилизации. В других вариантах осуществления область Fc может быть модифицирована для удаления сайта АЗКЦ. Примеры сайтов АЗКЦ были описаны относительно сайтов АЗКЦ в IgG1 (Sarmay, et al., (1992) *Molec. Immunol.* 29 (5): 633-9). В одном варианте осуществления вариант G236R и L328R человеческого IgG1 эффективно устраняет связывание Fc γ R (Horton, et al. (2011) *J. Immunol.* 186:4223 и Chu, et al. (2008) *Mol. Immunol.* 45:3926). В других вариантах осуществления Fc, имеющая пониженное связывание с Fc γ R, имеет аминокислотные замены L234A, L235E и G237A. Gross, et al. (2001) *Immunity* 15:289. Модификации в области Fc IgG для уменьшения связывания с Fc γ RI для уменьшения АЗКЦ (например, 234A; 235E; 236A; G237A), указанные в WO 88/007089, можно использовать в настоящих слитых белках. См. также Duncan & Winter (1988) *Nature* 332:563; Chappel et al. (1991) *Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA)* 88:9036; и Sondermann et al. (2000) *Nature* 406:267 (в которых обсуждается влияние этих мутаций на связывание с Fc γ RIII).

Активность КЗЦ также может быть снижена путем модификации области Fc. Мутации в положениях IgG1 D270, K322, P329 и P331, особенно аланиновые мутации D270A, K322A, P329A и P331A, значительно снижают способность соответствующего антитела связывать C1q и активировать комплемент (Idusogie et al. (2000) *J. Immunol.* 164:4178; WO 99/51642. Было показано, что модификация в положении 331 IgG1 (например, P331S) снижает связывание комплемента (Tao et al. (1993) *J. Exp. Med.* 178:661; Xu Y, et al. *J Biol Chem.* 1994. 269:3469-74; и Canfield & Morrison (1991) *J. Exp. Med.* 173:1483). В еще одном примере один или более аминокислотных остатков в аминокислотных положениях с 231 по 239 изменены, чтобы тем самым снизить способность антитела фиксировать комплемент (WO 94/29351). В настоящих слитых белках можно использовать модификации в области Fc IgG, идентифицированные в WO

88/007089, которые уменьшают или устраняют связывание с компонентом комплемента C1q и, следовательно, уменьшают или устраняют КЗЦ (например, E318A или V/K320A и K322A/Q).

В некоторых вариантах осуществления Fc с пониженной фиксацией комплемента имеет аминокислотные замены A330S и P331S. Gross et al. (2001) *Immunity* 15:289.

Другие варианты Fc со сниженной АЗКЦ и/или КЗЦ описаны в Glaesner et al. (2010) *Diabetes Metab. Res. Rev.* 26:287 (F234A и L235A для снижения АЗКЦ и АЗКФ в IgG4); Hutchins et al. (1995) *Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA)* 92:11980 (F234A, G237A и E318A в IgG4); An et al. (2009) *MAbs* 1:572 и публикации заявки на патент США 2007/0148167 (H268Q, V309L, A330S и P331S в IgG2); McEarchern et al. (2007) *Blood* 109:1185 (C226S, C229S, E233P, L234V, L235A в IgG1); Vafa et al. (2014) *Methods* 65:114 (V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S в IgG2) (нумерация EU).

В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит Fc, по существу не имеющий эффекторной функции, например, Fc уменьшает или исключает связывание с FcγR и уменьшает или устраняет фиксацию комплемента, например, не является эффекторной. Иллюстративная Fc, которая не является эффекторной, например, Fc IgG1, содержит следующие пять мутаций: L234A, L235E, G237A, A330S и P331S (нумерация EU) (Gross et al. (2001) *Immunity* 15:289). Эти пять замен можно комбинировать с N297A для устранения гликозилирования.

Fc изотипа IgG1.

В одном варианте осуществления область Fc включает или получают из человеческого IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет химерную константную область тяжелой цепи (например, имеющую область CH1, шарнирную область, CH2 IgG4 и область CH3 IgG1).

Антитела IgG1 существуют в различных аллотипах и изоаллотипах. В конкретных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, включают тяжелую цепь IgG1, имеющую аллотип G1m1; nG1m2; G1m3; G1m17,1; G1m17,1,2; G1m3,1; или G1m17. Каждый из этих аллотипов или изоаллотипов характеризуется следующими аминокислотными остатками в указанных положениях в пределах константной области тяжелой цепи (Fc) IgG1 (нумерация EU):

G1m1: D356, L358;

nG1m1: E356, M358;

G1m3: R214, E356, M358, A431;

G1m17,1: K214, D356, L358, A431;

G1m17,1,2: K214, D356, L358, G431;

G1m3,1: R214, D356, L358, A431; и

G1m17: K214, E356, M358, A431.

В конкретном варианте осуществления внеклеточный домен FLT3L или его усеченный фрагмент напрямую связан или связан через промежуточную аминокислотную последовательность (например, линкер G-S) с последовательностью IgG1m3 дикого типа или ее фрагментом, представленным ниже

```
ERKSCDKTHTCPPEPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:102).
```

В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc имеет изотип IgG1. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc содержит константную область человеческого IgG1. В некоторых вариантах осуществления область Fc человеческого IgG1 содержит одну или более модификаций. Например, в некоторых вариантах осуществления область Fc содержит одну или более аминокислотных замен (например, по сравнению с областью Fc дикого типа того же изотипа). В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен выбраны из N297A, N297Q (Bolt S. et al. (1993) *Eur J Immunol* 23:403-411), D265A, L234A, L235A (McEarchern et al., (2007) *Blood*, 109:1185-1192), C226S, C229S (McEarchern et al., (2007) *Blood*, 109:1185-1192), P238S (Davis et al., (2007) *J Rheumatol*, 34:2204-2210), E233P, L234V (McEarchern et al., (2007) *Blood*, 109:1185-1192), P238A, A327Q, A327G, P329A (Shields R.L. et al., (2001) *J Biol Chem*, 276(9):6591-604), K322A, L234F, L235E (Hezareh, et al., (2001) *J Virol* 75, 12161-12168; Oganessian et al., (2008). *Acta Crystallographica* 64, 700-704), P331S (Oganessian et al., (2008) *Acta Crystallographica* 64, 700-704), T394D (Wilkinson et al. (2013) *MAbs* 5(3): 406-417), A330L, M252Y, S254T и/или T256E, где положение аминокислоты соответствует системе нумерации EU. В определенных вариантах осуществления область Fc дополнительно содержит делецию аминокислоты в положении, соответствующем глицину 236 в соответствии с системой нумерации EU. Как используется в данном документе, нумерация данного полимера аминокислоты или полимера нуклеиновой кислоты "соответствует", является "соответствующей" или "относительно" нумерации выбранного или эталонного аминокислотного полимера или полимера нуклеиновой кислоты, когда положение любого данного полимерного компонента (например, аминокислоты, нуклеотида, также обозначаемого в общем как "остаток") обозначается ссылкой на то же или эквивалентное положение (например, на основе оптимального выравнивания или консенсусной последовательности) в выбранном аминокислотном полимере или полимере нуклеиновой кислоты, а не фактическим числовым положением компонента в данном полимере.

В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc имеет изотип IgG1 с константной областью тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную замену C220S в соответствии с системой нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит изотип IgG1 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: N297A, N297G, N297Q, N297G, D265A, L234A, L235A, C226S, C229S, P238S, E233P, L234V, P238A, A327Q, A327G, P329A, P329G, K322A, L234F, L235E, P331S, T394D, A330L, M252Y, S254T, T256E, M428L, N434S, T366W, T366S, L368A, Y407V и любой их комбинации, в которой нумерация остатков соответствует нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит изотип IgG1 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: L234A, L234V, L234F, L235A, L235E, A330L, P331S, и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EU.

Fc изотипа IgG4.

Для применений, для которых следует полностью избегать эффекторной функции, например, когда связывания одного антигена достаточно для получения желаемого терапевтического эффекта, а эффекторная функция приводит только к нежелательным побочным эффектам (или увеличивает риск их возникновения), можно использовать антитела IgG4 или могут быть созданы антитела или фрагменты, в которых отсутствует область Fc или ее значительная часть, или Fc может быть мутирована для полного устранения гликозилирования (например, N297A). В качестве альтернативы была создана гибридная конструкция человеческого IgG2 (домен CH1 и шарнирная область) и человеческого IgG4 (домены CH2 и CH3), лишенная эффекторной функции, лишенная способности связывать FcγR (например, IgG2) и лишенная способности активировать комплемент (как IgG4). (см. Rother et al. (2007) *Nat. Biotechnol.* 25:1256; Mueller et al. (1997) *Mol. Immunol.* 34:441; и Labrijn et al. (2008) *Curr. Op. Immunol.* 20:479, в которой обсуждаются модификации Fc для снижения эффекторной функции в целом).

В одном варианте осуществления область Fc включает человеческий IgG4 или получают из него. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc имеет изотип IgG4. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc содержит константную область человеческого IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область IgG4 человека содержит область Fc. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит одну или более модификаций. Например, в некоторых вариантах осуществления область Fc содержит одну или более аминокислотных замен (например, по сравнению с областью Fc дикого типа того же изотипа). В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен выбраны из E233P, F234V, F234A, L235A, G237A, E318A, S228P, L235E, T394D, M252Y, S254T, T256E, N297A, N297G, N297Q, T366W, T366S, L368A, Y407V, M428L, N434S, и любой их комбинации, при этом положение аминокислоты соответствует системе нумерации EU. См., например, Hutchins et al. (1995) *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:11980-11984; Reddy et al., (2000) *J Immunol*, 164:1925-1933; Angal et al., (1993) *Mol Immunol.* 30(1): 105-8; Патент США № 8614299 B2; Vafa O. et al., (2014) *Methods* 65:114-126; и Jacobsen et al., *J. Biol. Chem.* (2017) 292(5): 1865-1875. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит изотип IgG4 человека и содержит одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: F234V, F234A, L235A, L235E, S228P и любой их комбинации, причем нумерация остатков соответствует нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления вариант IgG4 по данному изобретению может быть объединен с мутацией S228P в соответствии с системой нумерации EU (Angal et al., (1993) *Mol Immunol*, 30:105-108) и/или с одной или более мутациями, описанными в Peters et al., (2012) *J Biol Chem* 13; 287(29):24525-33) для усиления стабилизации антител.

Fc изотипа IgG2.

В определенных вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc имеет изотип IgG2. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc содержит константную область человеческого IgG2. В некоторых вариантах осуществления константная область IgG2 человека содержит область Fc. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит одну или более модификаций. Например, в некоторых вариантах осуществления область Fc содержит одну или более аминокислотных замен (например, по сравнению с областью Fc дикого типа того же изотипа). В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен выбраны из P238S, V234A, G237A, H268A, H268Q, H268E, V309L, N297A, N297G, N297Q, V309L, A330S, P331S, C232S, C233S, M252Y, S254T, и/или T256E, где аминокислотное положение соответствует системе нумерации EU (Vafa, et al., (2014) *Methods* 65:114-126).

В определенных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, содержат мутации L234F, L235E, D265A, которые вместе именуется "FEA". Мутации FEA уменьшают или отменяют эффекторную функцию. В определенных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, содержат мутации L234F, L235E, D265A и F405L, которые вместе именуется "FEAL". В определенных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, содержат L234F, L235E, D265A и мутацию, выбранную из группы, состоящей из F405L, F405A, F405D, F405E, F405H, F405I, F405K, F405M, F405N, F405Q, F405S, F405T, F405V, F405W,

и F405Y. В определенных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, содержат мутации L234F, L235E, D265A и K409R, которые вместе именуется "FEAR". В определенных вариантах осуществления FEAL и FEAR содержатся в слитом белке, описанном в данном документе. В определенных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, дополнительно содержат мутации M428L и N434S, которые вместе именуется LS. В определенных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, содержат мутации L234F, L235E, D265A, F405L, M428L и N434S, которые вместе именуется "FEALLS". В определенных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, содержат мутации L234F, L235E, D265A, M428L и N434S вместе с одной дополнительной мутацией, выбранной из группы, состоящей из F405L, F405A, F405D, F405E, F405H, F405I, F405K, F405M, F405N, F405Q, F405S, F405T, F405V, F405W, и F405Y. В определенных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, содержат мутации L234F, L235E, D265A, K409R, M428L и N434S, которые вместе именуется "FEARLS". В определенных вариантах осуществления FEALLS и FEARLS содержатся в слитом белке, описанном в данном документе. За счет снижения или отмены эффекторной функции доменов Fc слитого белка FLT3L-Fc клетки, связанные с этой молекулой, не уничтожаются врожденными эффекторными клетками, например, NK-клетками, макрофагами.

В некоторых вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из следующих аминокислотных замен Fc (нумерация EU) или их комбинаций: L234F; L235E; G236A; S239D; F243L; D265E; D265A; S267E; H268F; R292P; N297Q; N297G, N297A; S298A; S324T; I332E; S239D; A330L; L234F; L235E; P331S; F243L; Y300L; V305I; P396L; S298A; E333A; K334A; E345R; L235V; F243L; R292P; Y300L; P396L; M428L; E430G; N434S; G236A, S267E, H268F, S324T и I332E; G236A, S239D и I332E; S239D, A330L, I332E; L234F, L235E и P331S; F243L, R292P, Y300L, V305I и P396L; G236A, H268F, S324T и I332E; S239D, H268F, S324T и I332E; S298A, E333A и K334A; L235V, F243L, R292P, Y300L и P396L; S239D, I332E; S239D, S298A и I332E; G236A, S239D, I332E, M428L и N434S; G236A, S239D, A330L, I332E, M428L и N434S; S239D, I332E, G236A и A330L; M428L и N4343S; M428L, N434S; G236A, S239D, A330L и I332E; и G236A и I332E. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из группы, состоящей из: D265A, L234F, L235E, N297A, N297G, N297Q и P331S. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из N297A и D265A. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из L234F и L235E. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из L234F, L234E и D265A. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из L234F, L234E и N297Q. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из L234F, L235E и P331S. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из D265A и N297Q. В определенных вариантах осуществления одна или более модификаций выбраны из L234F, L235E, D265A, N297A, N297G, N297Q и P331S.

Мутации, которые снижают связывание Fc-рецептора и находят применение в описанных в данном документе слитых белках, включают, например, N297A; N297G; N297Q; D265A; L234F/L235E; L234F/L235E/N297Q; L234F/L235E/P331S; D265A/N297Q; и L234F/L235E/D265A/N297Q/P331S (все согласно нумерации EU). В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе слитые белки FLT3L-Fc содержат мутации L234F и L235E. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе слитые белки FLT3L-Fc содержат мутации L234F, L235E и D265A. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе слитые белки FLT3L-Fc содержат мутации L234F, L235E и N297Q. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе слитые белки FLT3L-Fc содержат мутацию N297A или N297Q. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе слитые белки FLT3L-Fc содержат мутации N297A, N297G или N297Q, а также мутации L234F, L235E и D265A. В некоторых вариантах осуществления в область Fc вводят одну, две, три, четыре или более аминокислотных замен для изменения эффекторной функции антигенсвязывающей молекулы. Например, эти замены расположены в положениях, выбранных из группы, состоящей из аминокислотных остатков 234, 235, 236, 237, 265, 297, 318, 320 и 322 (согласно нумерации EU). Эти положения могут быть заменены другим аминокислотным остатком, так что антигенсвязывающая молекула имеет измененную (например, сниженную) аффинность к эффекторному лиганду (например, Fc-рецептору или компоненту комплемента C1), но сохраняет способность исходного антитела связывать антиген. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе слитые белки FLT3L-Fc содержат мутации E233P, L234V, L235A и/или G236A (нумерация EU). В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, содержат мутации A327G, A330S и/или P331S (нумерация EU). В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, содержат мутации K322A (нумерация EU). В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, содержат мутации E318A, K320A и K322A (нумерация EU). В определенных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, содержат мутацию L235E (нумерация EU).

В некоторых вариантах осуществления Fc-часть слитого белка содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по мень-

шей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере на на 100% идентична аминокислотной последовательности

GGPSVFLFPPKPKD~~T~~LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEAL
HNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:103);

GGPSVFLFPPKPKD~~T~~YITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKLSLSL
GK (SEQ ID NO:104);

ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKD~~T~~LMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK
KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSSVMHE
ALHNHYTQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:105);

ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD~~T~~LMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSSVMH
EALHNHYTQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:106); или

ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKD~~T~~YITREPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK
KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSSVMHE
ALHNHYTQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:107).

Иллюстративные полипептидные последовательности слитых белков FLT3L-Fc, описанных в дан- ном документе, представлены в табл. А. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3-Fc содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-18 и 21-27. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3-Fc содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-18 и 21-27. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3-Fc содержит аминокислот- ную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19-20. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3-Fc содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19-20.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc могут быть гликозилированы или агликозилированы. В определенных вариантах осуществления, в которых слитый белок FLT3L-Fc по меньшей мере на на 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по мень- шей мере 85%, по меньшей мере 90% или более процентов гликозилирован, N-связанные и/или O- связанные сайты гликозилирования в слитом белке сиалилированы. В определенных вариантах осущест- вления, где слитый белок FLT3L-Fc является сиалированным, сиалилированные N-связанные и/или O- связанные сайты гликозилирования в слитом белке содержат от 2 до 7 остатков сиаловой кислоты, на- пример, от 3 до 6 остатков сиаловой кислоты, например, от 4 до 5 остатков сиаловой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc имеют период полужизни в сыво- ротке по меньшей мере около 7 дней, например, у млекопитающего, например у человека, обезьяны, мыши, кошки или собаки. В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc имеют период полужизни в сыворотке по меньшей мере около 7 дней, например по меньшей мере около 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 дней или дольше, например, у млекопитающего, например у человека, обезья- ны, мыши, кошки или собаки. Как правило, более короткий период полужизни в сыворотке наблюдается при относительно более низких дозах. Более длительный период полужизни в сыворотке наблюдается при относительно более высоких дозах.

Функционально слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, индуцируют, стимулируют и/или увеличивают рост, пролиферацию и/или экспансию клеток или популяций клеток, которые экс- прессируют или сверхэкспрессируют FLT3 на своей клеточной поверхности. Иллюстративные клетки или популяции клеток, которые экспрессируют или сверхэкспрессируют FLT3, включают дендритные клетки (например, клетки cDC1 и/или клетки cDC2), моноцитарные дендритные клетки (moDC), и/или их

клетки-предшественники. В некоторых вариантах осуществления клетка или популяция клеток, экспрессирующих FLT3, включают гематопоэтические клетки-предшественники, например, общие лимфоидные предшественники (CLP), ранние предшественники с лимфоидным и миелоидным потенциалом (EPLM), предшественники гранулоцитов и моноцитов (GM) (GMP), предшественники моноцитарных дендритных клеток (moDC), и ранние мультипотентные предшественники (MPP) в пределах lin⁻ Scal⁺ c-kit⁺ (LSK) клеток.

Таблица А. Слитые белки FLT3L-Fc

БЕЛОК NO: SEQ ID NO:	Особенности	Последовательность полипептида (домен Fc подчеркнут)
1	ВКД FLT3L-бесшарнирный hG1	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPTVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQ GLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQPDSSSTLPP WSPRPLEATAPTAQGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPOVYITLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
2	ВКД FLT3L (Δ C-конт. 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85)) - бесшарнирный hG1	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPTVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQ GLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQPDSSSTLPP WSPRPLEATAGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPOVYITLPPSREEMTKNOV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEAL HNHYTQKLSLSLSPGK
3	FLT3L ECD - hG4 S228P/L235E	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPTVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQ GLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQPDSSSTLPP WSPRPLEATAPTAQESKYGPPCPPEAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKAGQ PREPOVYITLPPSQEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLSPGK
4	FLT3L ECD - hG4 S228P/F234A/L235A	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPTVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQ GLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQPDSSSTLPP WSPRPLEATAPTAQESKYGPPCPPEAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKAGQ PREPOVYITLPPSQEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLSPGK
5	ВКД аглико-FLT3L (S128A/S151A) бесшарнирный hG1	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPTVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQ GLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQPDSSSTLPP PWSRPLEATAPTAQGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPOVYITLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCS VMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
6	FLT3L (Δ C-конт. 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85)) - hG4 S228P/F234A/L235A	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPTVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKM QGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQPDSSSTLP PPWSPRPLEATAESKYGPPCPPEAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKAGQPR EPOVYITLPPSQEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLSPGK
7	ВКД FLT3L (Δ C-конт. 10AK (LEATAPTAQ; SEQ ID NO:90)) - бесшарнирный hG1	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPTVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKM QGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQPDSSSTLP PPWSPRPGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPOVYITLPPSREEMTKNOVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHN HYTQKLSLSLSPGK
8	ВКД FLT3L (Δ C-конт. 10AK (LEATAPTAQ; SEQ ID NO:90)) - hG4 S228P/F234A/L235A	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPTVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKM QGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQPDSSSTLP PPWSPRPEESKYGPPCPPEAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKAGQPREPOVYIT LPPSQEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ GNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
9	ВКД FLT3L-бесшарнирный hG1 (M252Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPTVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKM QGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQPDSSSTLP PPWSPRPLEATAPTAQGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPOVYITLPPSRE EMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVF SCVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
10	ВКД FLT3L (Δ C-конт. 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85)) - бесшарнирный hG1 (M252Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPTVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKM QGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQPDSSSTLP PPWSPRPLEATAGGSPVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPOVYITLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCVMHE ALHNHYTQKLSLSLSPGK

11	FLT3L ECD - hG4 S228P/L235E/M252Y/S254T/T256E	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSKMQG LLERNVTEIHVFVKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTLPPPPWS PRPLEATAPTAQOESKYGPPCCPCAPEFEAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREQVY TLPSPSEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK
12	FLT3L ECD - hG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S25 4T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSKMQG LLERNVTEIHVFVKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTLPPPPWS PRPLEATAPTAQOESKYGPPCCPCAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWY YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREQ VYTLPPSSEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK
13	ВКД аглико-FLT3L (S128A/S151A) бесшарнирный hG1 (M252Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSKMQG LLERNVTEIHVFVKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTLPPPPWS PRPLEATAPTAQOESKYGPPCCPCAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREQVYTLPP SREEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK
14	ВКД FLT3L (Δ C-конт. 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85)) - hG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S25 4T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSKMQG LLERNVTEIHVFVKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTLPPPPWS PRPLEATAESKYGPPCCPCAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYV DGVVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREQVYTLPP SOEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK
15	ВКД FLT3L (Δ C-конт. 10AK (LEAARTAPQ; SEQ ID NO:90))- hG1 (M252Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSK MQG LLERNVTEIHVFVKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTL PPRPWSRPPESKYGPPCCPCAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK
16	ВКД FLT3L (Δ C-конт. 10AK (LEAARTAPQ; SEQ ID NO:90))-hG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S2 54T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSK MQG LLERNVTEIHVFVKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTL PPRPWSRPPESKYGPPCCPCAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYV DGVVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREQVYTLPP SOEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK
17	ВКД аглико-FLT3L (Δ C-конт. 10AK (LEAARTAPQ; SEQ ID NO:90)) (S128A/S151A) - hG4 S228P/F234A/L235A	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSK MQG LLERNVTEIHVFVKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTL PPRPWSRPPESKYGPPCCPCAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYV DGVVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREQVYTLPP SOEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK
8	ВКД аглико-FLT3L (Δ C-конт. 10AK (LEAARTAPQ; SEQ ID NO:90)) (S128A/S151A) - hG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S2 54T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSK MQG LLERNVTEIHVFVKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTL PPRPWSRPPESKYGPPCCPCAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYV DGVVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREQVYTLPP SOEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK
19	Мышиный суррогат mFLT3L ECD - mG2a Fc (L234A/L235A/P329G)	TPDCYFHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVAVNLQDEKHCKALWSLFLAQRWIEQLKTAVGSKMQ TLEEDVNTIEHFVTKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTL PPRPWSRPPESKYGPPCCPCAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYV DGVVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREQVYTLPPSREEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK
20	Мышиный суррогат mFLT3L ECD (C136S) mG2a Fc (L234A/L235A/P329G)	TPDCYFHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVAVNLQDEKHCKALWSLFLAQRWIEQLKTAVGSKMQ TLEEDVNTIEHFVTKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTL PPRPWSRPPESKYGPPCCPCAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYV DGVVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREQVYTLPPSREEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK
21	ВКД FLT3L-бесшарнирный моно-Fc	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSKMQG LLERNVTEIHVFVKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTLPPPPWS PRPLEATAPTAQOESKYGPPCCPCAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREQVYTLPPSREEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK
22	ВКД FLT3L (H8Y) - Fc бесшарнирного hG1	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSKMQG LLERNVTEIHVFVKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTLPPPPWS PRPLEATAPTAQOESKYGPPCCPCAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREQVYTLPPSREEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK
23	FLT3L ECD (K84E) - hingeless hG1 Fc	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSKMQG LLERNVTEIHVFVKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTLPPPPWS PRPLEATAPTAQOESKYGPPCCPCAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREQVYTLPPSREEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK
24	FLT3L ECD (H8Y/K84E) hingeless hG1 Fc	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSKMQG LLERNVTEIHVFVKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTLPPPPWS PRPLEATAPTAQOESKYGPPCCPCAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREQVYTLPPSREEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK
25	ВКД аглико-FLT3L (Δ C-конт. 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85)) (S128A/S151A) - hG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S2 54T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSKMQG LLERNVTEIHVFVKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQDPSSTLPPPPWS PRPLEATAESKYGPPCCPCAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYV DGVVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREQVYTLPP SOEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGFSFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFCSCVMHEALHNHYTOKLSLSLSPGK

26	ВКД FLT3L (А С-конец, 5АК (РТАРQ; SEQ ID NO:85)) – линкер SST/AAA - hG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKM QGLLERVNTEIHFVTKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLEQETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQPDAAAL PPPWSPRPLEATAESKYGPPCPPEAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSOEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLLTVDK SRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLK
27	ВКД FLT3L (А С-конец, 5АК (РТАРQ; SEQ ID NO:85)) – линкер SST/AAA; S170A/S180A - hG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKM QGLLERVNTEIHFVTKCAFQPPSCLRFVQTNISRLLEQETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQPDAAAL PPPWAPRPLEATAEAKYGPPCPPEAPEAAGGSPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSOEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLLTVDK KSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLK

Гетеродимеры и слитые белки, содержащие слитый белок FLT3L-Fc и второй полипептид.

Кроме того, предложены слитые белки, содержащие (i) слитый белок FLT3L-Fc, описанный в данном документе, например, имеющий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или на 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19-20 и (ii) второй полипептид. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид включает нацеленный фрагмент или домен, фактор роста, цитокин, хемокин или член суперсемейства TNF (TNFSF). В некоторых вариантах осуществления второй полипептид является N-концевым по отношению к внеклеточному домену FLT3L. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид является C-концевым по отношению к области Fc. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид находится между внеклеточным доменом FLT3L и областью Fc. В различных вариантах осуществления нацеленный фрагмент связывается с белком-мишенью в табл. В.

Кроме того, предложены гетеродимерные молекулы, содержащие (i) слитый белок FLT3L-Fc, описанный в данном документе, например, имеющий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или на 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19-20, и (ii) второй полипептид, слитый со второй областью Fc. В определенных вариантах осуществления первая и вторая области Fc гетеродимерных молекул различаются, например, имеют дополнительные аминокислотные замены "выступ (W) и впадина (S)" в положении 366 (нумерация EU). В некоторых вариантах осуществления второй полипептид включает нацеленный фрагмент или домен, фактор роста, цитокин, хемокин или член суперсемейства TNF (TNFSF). В различных вариантах осуществления нацеленный фрагмент связывается с белком-мишенью в табл. В.

В некоторых вариантах осуществления нацеленный фрагмент или домен содержит фрагмент антигена (например, scFv, sc(Fv)₂, Fab, F(ab)₂, Fab', F(ab')₂, Facb, и Fv). В некоторых вариантах осуществления фрагмент антигена содержит Fab или одноцепочечный варибельный фрагмент (scFv). В некоторых вариантах осуществления как первая область Fc, так и вторая область Fc не содержат шарнирную область. В некоторых вариантах осуществления гетеродимер стабилизируется взаимодействием между первой областью Fc и второй областью Fc. Иллюстративные взаимодействия, которые могут стабилизировать гетеродимер через область Fc, включают, без ограничения, дисульфидные связи и замены комплементарных аминокислот в первой и второй областях Fc (например, мутации типа "выступ-во-впадину").

В некоторых вариантах осуществления нацеленный фрагмент или домен включает неиммуноглобулиновый белок или белок-миметик антигена. Примеры нацеленных фрагментов или доменов неиммуноглобулиновых белков или белков-миметики антигена включают, без ограничения, аднектины, молекулы аффилина, аффилины, аффимеры, аффитины, альфа-тела, антикарины, пептидные аптамеры, белки с повторами Armadillo (ARM), атримеры, авимеры, сконструированные белки с анкириновыми повторами (DARPin®), финомеры, ноттины, пептиды домена Куница, монотела и papoCLAMP. Нацеленные фрагменты или домены неиммуноглобулиновых белков или белков-миметики антигена, используемые в описанных в данном документе в гетеродимерах слитого белка FLT3L-Fc, описаны, например, в Zhang, et al., *Methods Mol Biol.* 2017;1575:3-13; Ta, et al., *Future Med Chem.* 2017 Aug;9(12):1301-1304; Yu, et al., *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif).* 2017 Jun 12;10(1):293-320; Baloch, et al., *Crit Rev Biotechnol.* 2016;36(2):268-75; и Bruce, et al., *Chembiochem.* 2016 Oct 17;17(20):1892-1899.

В некоторых вариантах осуществления нацеленный фрагмент или домен обладает свойствами связывания, подобными T-клеточному рецептору (TCR), и связывается с эпитопом антигена-мишени или опухолеассоциированного антигена (ТАА), презентированного в молекуле главного комплекса гистосовместимости (МНС).

В некоторых вариантах осуществления нацеленный фрагмент или домен включает домен партнера по связыванию, например, растворимый или внеклеточный домен партнера по связыванию или лиганда белка-мишени или антигена. Например, в некоторых вариантах осуществления нацеленный фрагмент или домен включает партнера по связыванию или лиганд любого из белка или антигена-мишени, перечисленных в табл. В. В одном варианте осуществления нацеленный фрагмент или домен включает вне-

клеточный домен рецептора TGFBI (например, "ловушку TGF-бета").

В гомодимерах или гетеродимерных форматах слитых белков FLT3L-Fc димерная молекула содержит первый и второй домены Fc. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные замены могут быть получены в одном или обоих из первого и второго доменов Fc. В некоторых вариантах осуществления один или оба из первого и второго доменов Fc имеют одну или более (1, 2, 3, 4 или 5) следующих мутаций (нумерация EU). В некоторых вариантах осуществления гетеродимеризация области Fc двух разных иммуноадгезинов (Fc-слитых белков) может быть облегчена с помощью так называемых мутаций "выступы-во-впадины" (Atwell et al. 1997. *JMB* 270:26-35). Мутации типа "впадина" (T366S, L368A и Y407V) включены в одну Fc-содержащую цепь, мутация типа "выступ" T366W включена в другую цепь. Аминокислотные замены типа "выступ и впадина" могут быть включены в домены Fc человеческого IgG1 или человеческого IgG4. Кроме того, мутация C220S может быть включена в шарнирную область IgG1 содержащего scFv плеча для устранения свободной цистеина, который в противном случае образует дисульфидную связь с соответствующим цистеином в легкой цепи в IgG1 дикого типа. Котрансфекция таких конструкций приводит к преимущественному образованию гетеродимерного Fc с низкими уровнями гомодимерных загрязняющих примесей. Кроме того, включение мутации S354C может быть включено в Fc, имеющего мутации типа "впадина", а мутация Y349C в Fc, имеющего мутации "выступ", может необязательно использоваться для создания ковалентной связи между двумя половинами гетеродимерного Fc, если дополнительно необходима термодинамическая стабильность (Merchant et al. 1998. *Nat. Biotechnol.* 16: 677-81). В некоторых вариантах осуществления мутации R409D, K370E введены в "цепь выступов", а мутации D399K, E357K введены в "цепь впадин". В других вариантах осуществления мутации Y349C, T366W вводят в одну из цепей, а мутации E356C, T366S, L368A, Y407V вводят в другую цепь-партнер. В некоторых вариантах осуществления мутации Y349C, T366W вводят в одну цепь, а мутации S354C, T366S, L368A, Y407V вводят в цепь-партнер. В некоторых вариантах осуществления мутации Y349C, T366W вводят в одну цепь, а мутации S354C, T366S, L368A, Y407V вводят в цепь-партнер. В других вариантах осуществления мутации Y349C, T366W вводят в одну цепь, а мутации S354C, T366S, L368A, Y407V вводят в цепь-партнер (все согласно нумерации EU).

Чтобы облегчить очистку гетеродимерной молекулы от гомодимерных загрязняющих примесей, мутации H435R или H435R+Y436F для уменьшения или устранения связывания с белком А могут быть введены в одну, но не в обе цепи, содержащие Fc (Jendeberg, L. et al. 1997 *J. Immunol. Methods* 201:25-34). Это уменьшает или устраняет связывание с белком А гомодимерного контаминанта, содержащего эти мутации, и значительно упрощает очистку требуемого гетеродимера от остаточного гомодимерного загрязняющей примеси с помощью дополнительных стадий хроматографии (например, ионного обмена). В вариантах осуществления, включающих мутации H435R (или H435R+Y436F) в первую или вторую область Fc тяжелой цепи, если область VH в той же тяжелой цепи получают из вариабельной области семейства VH3, эта область VH также может включать аминокислотные замены, как описано в данном документе, для уменьшения или устранения связывания с белком А всей тяжелой цепи.

Еще одним иллюстративным методом получения биспецифических антител является использование платформы трифункциональных гибридных антител - Triomab®. Эта платформа использует химерную конструкцию, состоящую из половинок двух полноразмерных антител разных изотипов, IgG2a мыши и IgG2b крысы. Эта технология основана на объединении предпочтительных для видов тяжелых/легких цепей. См., Lindhofer et al., *J Immunol.*, 155:219-225 (1995).

Еще одним способом получения биспецифических антител является технология CrossMab. CrossMab представляют собой химерные антитела, состоящие из половинок двух полноразмерных антител. Для правильного соединения цепей она сочетает в себе две технологии: (i) выступ-во-впадину, который способствует правильному спариванию между двумя тяжелыми цепями; и (ii) обмен между тяжелой и легкой цепями одного из двух Fab для введения асимметрии, которая позволяет избежать неправильного соединения легких цепей. См., Ridgway et al., *Protein Eng.*, 9:617-621 (1996); Schaefer et al., *PNAS*, 108:11187-11192 (2011). CrossMabs могут объединять два или более антигенсвязывающих домена для нацеливания на две или более мишеней или для придания бивалентности в отношении одной мишени, например, в формате 2:1.

В некоторых вариантах осуществления нацеленный фрагмент или домен нацеливается на эффекторную клетку или связывается с ней, например, задействуя или активируя Т-клетку или NK-клетку. В определенных вариантах осуществления нацеленный фрагмент или домены связываются с CD3. В некоторых вариантах осуществления нацеленный фрагмент связывается с CD16. Иллюстративные белки и антигены, включая опухлеассоциированные антигены, белки иммунных контрольных точек и белки поверхности дендритных клеток, которые могут быть нацелены или связаны нацеленным фрагментом или доменом, включают, без ограничения, те, которые перечислены в табл. В. Названия, обозначения мишеней (официальные и альтернативные) и идентификационные номера генов, указанные в табл. В, взяты с сайта ncbi.nlm.nih.gov/gene.

Таблица В. Иллюстративные антиген/белковые мишени

Имя мишени	Официальное обозначение согласно NCBI	Идентификационный номер гена человека согласно NCBI	Альтернативные обозначения (также известны как)
5'-нуклеотидаза экто	NT5E	4907	NT, eN; NT5; NTE; eNT; CD73; E5NT; CALJA
Рецепторная тирозинкиназа ALK	ALK	238	CD246; NBLST3
Альфа-фетопротенин	AFP	174	AFPD, FETA, HPAFP
Ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок кадгерин 3	BTLA	151888	BTLA1, CD272
	CDH3	1001	CDHP; HJMD; p-кадгерин; PCAD
карбоангидраза 6	CA6	765	CA-VI; GUSTIN
карбоангидраза 9	CA9	768	MN; CAIX
родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-3	CEACAM3	1084	CEA; CGM1; W264; W282; CD66D
родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-5	CEACAM5	1048	CEA; CD66e
родственная раково-эмбриональному антигену молекула клеточной адгезии-6	CEACAM6	4680	NCA; CEAL; CD66c
С-С-хемокиновый рецептор 2	CCR2	729230	CC-CCR-2, CCR-2, CCR2A, CCR2B, CD192, CKR2, CKR2A, CKR2B, CMKBR2, MCP-1-R
С-С-хемокиновый рецептор 4	CCR4	1233	CC-CCR-4, CD194, CKR4, CMKBR4, ChemR13, HGCN:14099, K5-5
С-С-хемокиновый рецептор 5	CCR5	1234	CC-CCR-5, CCCR5, CCR-5, CD195, CKR-5, CKR5, CMKBR5, IDDM2
С-С-хемокиновый рецептор 8	CCR8	1237	CC-CCR-8, CCR-8, CDw198, CKRL1, CMKBR8, CMKBRL2, CY6, GPRCY6, TER1
Молекула CD160	CD160	11126	BY55, NK1, NK28
Молекула CD19	CD19	930	B4; CVID3
Молекула CD1a	CD1A	909	CD1, FCB6, HTA1, R4, T6
Молекула CD1c	CD1C	911	R7; CD1; CD1A; BDCA1
Молекула CD1d	CD1D	912	CD1A, R3, R3G1
Молекула CD1e	CD1E	913	CD1A, R2
Молекула CD22	CD22	933	SIGLEC2; SIGLEC-2
Молекула CD226	CD226	10666	DNAM-1, DNAM1, PTA1, TLI5A1
Молекула CD24	CD24	100133941	CD24A
Молекула CD244	CD244	51744	2B4, NAIL, NKR2B4, Nmrk, SLAMF4
Молекула CD27	CD27	939	T14; S152; Tp55; TNFRSF7; S152, LPFS2
Молекула CD207	CD207	50489	CLEC4K
Молекула CD274	CD274	29126	B7-H; B7H1; PDL1; PD-L1; hPD-L1; PDCD1L1; PDCD1LG1
Молекула CD276	CD276	80381	4 Ig-B7-H3, B7-H3, B7H3, B7RP-2
Молекула CD28	CD28	940	Tp44
Молекула CD33	CD33	945	p67; SIGLEC3; SIGLEC-3
Молекула CD37	CD37	951	GP 52-40; TSPAN26
Молекула CD38	CD38	952	ADPRC1; ADPRC 1
Лиганд CD40	CD40LG	959	IGM; IMD3; TRAP; gp39; CD154; CD40L; HIGM1; T-BAM; TNFSF5; hCD40L
Молекула CD40	CD40	958	p50; Bp50; CDW40; TNFRSF5
Молекула CD44	CD44	960	IN; LHR; MC56; MDU2; MDU3; MIC4; Pgp1; CDW44; CSPG8; HCELL; HUTCH-I; ECR-III
Молекула CD47	CD47	961	IAP, MER6, OA3
Молекула CD48	CD48	962	BCM1; BLAST; hCD48; mCD48; BLAST1; SLAMF2; MEM-102
Молекула CD52	CD52	1043	HE5; CDW52; EDDM5
Молекула CD70	CD70	970	CD27L; LPFS3; CD27-L; CD27LG; TNFSF7; TNLG8A
Молекула CD74	CD74	972	II; p33; DHLAG; HLADG; Ia-GAMMA
Молекула CD79a	CD79A	973	IGA; MB-1
Молекула CD79b	CD79B	974	B29; IGB; AGM6
Молекула CD80	CD80	941	B7; BB1; B7-1; B7.1; LAB7; CD28LG; CD28LG1
Молекула CD84	CD84	8832	LY9B; hCD84; mCD84; SLAMF5
Молекула CD86	CD86	942	B70; B7-2; B7.2; LAB72; CD28LG2
Молекула CD96	CD96	10225	TACTILE
молекула клеточной адгезии-1	CADM1	23705	BL2, IGSF4, IGSF4A, NECL2, Necl-2, RA175, ST17, SYNCAM, TSLC1, sTSLC-1, sglGSF, synCAM1
хорионический соматомаммотропный гормон 1	CSH1	1442	PL; CSA; CS-1; CSMT; GHB3; hCS-1; hCS-A
фактор свертывания крови III, тканевой фактор	F3	2152	TF; TFA; CD142
альфа-1 цепь коллагена IV типа	COL4A1	1282	BSVD, BSVD1, RATOR
альфа-2 цепь коллагена IV типа	COL4A2	1284	BSVD2, ICH, POREN2
альфа-3 цепь коллагена IV типа	COL4A3	1285	ATS2, ATS3

альфа-4 цепь коллагена IV типа	COL4A4	1286	ATS2, BFH, CA44
альфа-5 цепь коллагена IV типа	COL4A5	1287	ASLN, ATS, ATS1, CA54
член 10 подсемейства коллектинов	COLEC10	10584	3MC3; CLL1; CL-34
член A семейства лектиновых доменов C-типа 9	CLEC9A	283420	CD370; DNGR1; DNGR-1; UNQ9341
член A семейства лектиновых доменов C-типа 12	CLEC12A	160364	CLL1; M1CL; CD371; CLL-1; DCAL-2
член C семейства лектиновых доменов C-типа 4	CLEC4C	170482	DLEC; HECL; BDCA2; CD303; CLECSF7; CLECSF11; PRO34150
C-X-C-хемокиновый рецептор 1	CXCR1	3577	C-C, C-C-CKR-1, CD128, CD181, CDw128a, CKR-1, CMKAR1, IL8R1, IL8RA, IL8RBA
C-X-C-хемокиновый рецептор 2	CXCR2	3579	CD182, CDw128b, CMKAR2, IL8R2, IL8RA, IL8RB
C-X-C-хемокиновый рецептор 3	CXCR3	2833	CD182, CD183, CKR-L2, CMKAR3, GPR9, IP10-R, Mig-R, MigR
C-X-C-хемокиновый рецептор 4	CXCR4	7852	CD184, D2S201E, FB22, HM89, HSY3RR, LAP-3, LAP3, LCR1, LESTR, NPY3R, NPYR, NPYRL, NPY3R, WHIM, WHIMS
цитокин-индуцируемый SH2-содержащий белок	CISH	1154	CIS; G18; SOCS; CIS-1; BACTS2
ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4	CTLA4	1493	ALP55, CD, CD152, CELIAC3, CTLA-4, GRD4, GSE, IDDM12
дельта-подобный канонический лиганд Notch 3	DLL3	10683	SCDO1
эктонуклеотидирифосфатаза/фосфодиэстераза 3	ENPP3	5169	B10; NPP3; PDNP3; CD203c; PD-IBETA
эктонуклеотидрифосфатдифосфогидролаза 1	ENTPD1	953	CD39; SPG64; ATPDase; NTPDase-1
эфриновый рецептор A1	EPHA1	2041	EPH; EPHT; EPHT1
эфриновый рецептор A2	EPHA2	1969	ECK; CTPA; ARCC2; CTPP1; CTRCT6
эфриновый рецептор A4	EPHA4	2043	EK8; SEK; HEK8; TYRO1
эфриновый рецептор A5	EPHA5	2044	EK7; CEK7; EHK1; HEK7; EHK-1; TYRO4
эфриновый рецептор A7	EPHA7	2045	EHK3; EK11; EHK-3; HEK11
эфрин A1	EFNA1	1942	B61; EFL1; ECKLG; EPLG1; LERK1; LERK-1; TNFAIP4
рецептор эпидермального фактора роста, включая вариант III	EGFR (например, EGFRvIII)	1956	ERBB; HER1; mENA; ERBB1; PIG61; NISBD2
адгезивная молекула эпителиальных клеток	EPCAM	4072	ESA; KSA; M4S1; MK-1; DIAR5; EGP-2; EGP40; KS1/4; MIC18; TROP1; EGP314; HNPCC8; TACSTD1
erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2	ERBB2	2064	NEU; NGL; HER2; TKR1; CD340; HER-2; MLN 19; HER-2/neu
erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 3	ERBB3	2065	ErbB-3, FERLK, HER3, LCCS2, MDA-BF-1, c-erbB-3, c-erbB3, erbB3-S, p180-ErbB3, p45-sErbB3, p85-sErbB3
erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 4	ERBB4	2066	ALS19, HER4, p180erbB4
рецептор Ia фрагмента Fc IgE	FCER1A	2205	FCE1A, FcERI
рецептор IIIa фрагмента Fc IgG	FCGR3A	2214	CD16; FCG3; CD16A; FCGR3; IGFR3; IMD20; FCR-10; FCRIII; FCGRIII; FCRIIIA
белок активации фибробластов альфа	FAP	2191	DPPIV, FAPA, FAPalpha, SIMP
рецептор фактора роста фибробластов 1	FGFR1	2260	BFGFR, CD331, CEK, ECCL, FGFR, FGFR-1, FLG, FLT-2, FLT2, HBGFR, HH2, HRTFDS, KAL2, N-SAM, OGD, bFGF-R-1
рецептор фактора роста фибробластов 2	FGFR2	2263	BEK; JWS; BBDS; CEK3; CFD1; ECT1; KGF; TK14; TK25; BFR-1; CD332; K-SAM
рецептор фактора роста фибробластов 3	FGFR3	2261	ACH, CD333, CEK2, HSFGR3EX, JTK4
fms-подобная тирозинкиназа 1	FLT1	2321	FLT, FLT-1, VEGFR-1, VEGFR1
fms-подобная тирозинкиназа 4	FLT4	2324	FLT-4, FLT4I, LMPH1A, LMPHM1, PCL, VEGFR-3, VEGFR3
фолатгидролаза 1	FOLH1	2346	PSM; FGCP; FOLH; GCP2; PSMa; mGCP; GCPII; NAALAD1; NAALAdase, карбоксипептидаза II
фолатный рецептор 1	FOLR1	2348	FBP; FOLR, FR α
галектин 9	LGALS9	3965	HUAT, LGALS9A
глипикан 3	GPC3	2719	SGB; DGSX; MXR7; SDYS; SGBS; OCI-5; SGBS1; GTR2-2
гликопротеин NMB GPNMB	GPNMB	10457	NMB; HGFIN; PLCA3; остеоактивин
гуанилатциклаза 2C	GUCY2C	2984	GC-C; STAR; DIAR6; GUC2C; MECIL; MUCIL
клеточный рецептор 2 вируса гепатита A	HAVCR2	84868	TIM3; CD366; KIM-3; SPTCL; TIMD3; Tim-3; TIMD-3; HAVcr-2
HERV-H LTR-ассоциированный белок 2	HHLA2	11148	B7-H5, B7-H7, B7H7, B7 γ
член 11 суперсемейства иммуноглобулинов	IGSF11	152404	CT119; VSIG3; Igsf13; BT-IgSF; CXADRL1
индуцибельный костимулятор Т-клеток	ICOS	29851	AILIM, CD278, CVID1
лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток	ICOSLG	23308	B7-H2, B7H2, B7RP-1, B7RP1, B7h, CD275, GL50, ICOS-L, ICOSL, LICOS
альфа-5-субъединица интегрина	ITGA5	3678	CD49e, FNRA, VLA-5, VLA5A
альфа-V-субъединица интегрина	ITGAV	3685	CD51, MSK8, VNRA, VTNR
бета-7-субъединица интегрина	ITGB7	3695	
субъединица-альфа рецептора интерлейкина 2	IL2RA	3559	p55; CD25; IL2R; IMD41; TCGFR; IDDM10
субъединица-альфа рецептора интерлейкина 3	IL3RA	3563	IL3R; CD123; IL3RX; IL3RY; IL3RAY; hIL-3Ra
иммуноглобулиноподобный рецептор клеточных киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1	KIR3DL1	3811	CD158E1, KIR, KIR3DL1/S1, NKAT-3, NKAT3, NKB1, NKB1B

иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1	KIR2DL1	3802	CD158A, KIR-K64, KIR221, KIR2DL3, NKAT, NKAT-1, NKAT1, p58.1
иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2	KIR2DL2	3803	CD158B1, CD158b, NKAT-6, NKAT6, p58.2
иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3	KIR2DL3	3804	p58; NKAT; GL183; NKAT2; CD158b; KIR2DL; NKAT2A; NKAT2B; CD158B2; KIR-K7b; KIR-K7c; KIR2DS5; KIRCL23; KIR-023GB
лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1	KLRC1	3821	CD159A, NKG2, NKG2A
лектинподобный рецептор клеток-киллеров C2	KLRC2	3822	CD159c, NKG2-C, NKG2C
лектинподобный рецептор клеток-киллеров C3	KLRC3	3823	NKG2E; NKG2-E
лектинподобный рецептор клеток-киллеров C4	KLRC4	8302	NKG2-F, NKG2F
лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1	KLRD1	3824	CD94
лектинподобный рецептор клеток-киллеров G1	KLRG1	10219	2F1, CLEC15A, MAFA, MAFA-2F1, MAFA-L, MAFA-LIKE
лектинподобный рецептор клеток-киллеров K1	KLRK1	22914	CD314, D12S2489E, KLR, NKG2-D, NKG2D
рецептор с доменом, содержащим киназную вставку	KDR	3791	CD309, FLK1, VEGFR, VEGFR2
протоонкоген KIT, рецепторная тирозинкиназа	KIT	3815	PBT; SCFR; C-Kit; CD117; MASTC
протоонкоген KRAS, ГТФаза	KRAS	3845	NS; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS; C-K-RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2
лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B1	LILRB1	10859	ILT2; LIR1; MIR7; PIRB; CD85J; ILT-2; LIR-1; MIR-7; PIR-B
лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2	LILRB2	10288	ILT4; LIR2; CD85D; ILT-4; LIR-2; MIR10; MIR-10
содержащий домен LY6/PLAUR белок-3	LYPD3	27076	C4.4A
белок гена активации лимфоцитов 3	LAG3	3902	CD223
антиген лимфоцита 9	LY9	4063	CD229, SLAMF3, hly9, mL Y9
член A1 семейства MAGE	MAGEA1	4100	CT1.1; MAGE1
член A11 семейства MAGE	MAGEA11	4110	CT1.11; MAGE11; MAGE-11; MAGEA-11
член A3 семейства MAGE	MAGEA3	4102	HIP8; HYPD; CT1.3; MAGE3; MAGEA6
член A4 семейства MAGE	MAGEA4	4103	CT1.4; MAGE4; MAGE4A; MAGE4B; MAGE-41; MAGE-X2
член C1 семейства MAGE	MAGEC1	9947	CT7; CT7.1
член D1 семейства MAGE	MAGED1	9500	NRAGE; DLXIN-1
член D2 семейства MAGE	MAGED2	10916	11B6; BCG1; BCG-1; HCA10; BARTS5; MAGE-D2
главный комплекс гистосовместимости, класс I, E	HLA-E	3133	QA1; HLA-6.2
главный комплекс гистосовместимости, класс I, F	HLA-F	3134	HLAF; CDA12; HLA-5.4; HLA-CDA12
главный комплекс гистосовместимости, класс I, G	HLA-G	3135	MHC-G
член A1 семейства белков с 4 трансмембранными доменами	MS4A1	931	B1; S7; Bp35; CD20; CVID5; MS4A2; LEU-16
Мезотелин	MSLN	10232	MPF, SMRP
протоонкоген MET, рецепторная тирозинкиназа	MET	4233	HGFR; AUTS9; RCCP2; c-Met; DFNB97
последовательность A, родственная полипептиду MHC класса I	MICA	100507436	MIC-A, PERB11.1
последовательность B, родственная полипептиду MHC класса I	MICB	4277	PERB11.2
муцин 1, связанный с клеточной поверхностью, и его сплайс-варианты (например, включая MUC1/A, C, D, X, Y, Z и REP)	MUC1	4582	ADMCKD, ADMCKD1, CA 15-3, CD227, EMA, H23AG, KL-6, MAM6, MCD, MCKD, MCKD1, MUC-1, MUC-1/SEC, MUC-1/X, MUC1/ZD, PEM, PEMT, PUM
муцин 16, связанный с клеточной поверхностью	MUC16	94025	CA125
лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных клеток-киллеров 3	NCR3LG1	374383	B7-H6, B7H6, DKFZp686O24166
нектин, член семейства MAGE	NDN	4692	PWCR; HsT16328
молекула клеточной адгезии-2 нектин	NECTIN2	5819	CD112, HVEB, PRR2, PVRL2, PVRR2
молекула клеточной адгезии-4 нектин	NECTIN4	81607	EDSS1, LNIR, PRR4, PVRL4, нектин-4
нейрональная молекула клеточной адгезии 1	NCAM1	4684	CD56, MSK39, NCAM
нейрофилин 1	NRP1	8829	NP1; NRP; BDCA4; CD304; VEGF165R
Периостин	POSTN	10631	OSF-2, OSF2, PDLPOSTN, PN
молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR)	PVR	5817	CD155, HVED, NECL5, Necl-5, PVS, TAGE4
белок программируемой клеточной гибели 1	PDCD1	5133	PD1; PD-1; CD279; SLEB2; hPD-1; hPD-1; hSLE1
лиганд 2 белка программируемой клеточной гибели 1	PDCD11.G2	80380	B7DC, B7dc, CD273, PD-1.2, PDCD11.2, PDI.2, BA574F11.2
проминин 1	PROM1	8842	RP41; AC133; CD133; MCDR2; STGD4; CORD12; PROML1; MSTP061
промиелоцитарный лейкоз	PML	5371	MYL, PP8675, RNF71, TRIM19

протенирозикиназа-7 (неактивная)	PTK7	5754	CCK-4, CCK4
родственный PVR, содержащий иммуноглобулиновый домен	PVRIG	79037	C7orf15, CD112R
ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E	RAET1E	135250	LETAL, N2DL-4, NKG2DL4, RAET1E2, RL-4, ULBP4, bA350J20.7
ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G	RAET1G	353091	ULPB5
ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L	RAET1L	154064	ULPB6
навигационный рецептор Roundabout 4	ROBO4	54538	ECSM4, MRB
связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9	SIGLEC9	27180	CD329, CDw329, FOAP-9, siglec-9, OBBP-LIKE
связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10	SIGLEC10	89790	SLG2; PRO940; SIGLEC-10
связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10	SIGLEC10	89790	SLG2; PRO940; SIGLEC-10
сигнальный регуляторный белок альфа	SIRPA	140885	BIT; MFR; P84; SIRP; MYD-1; SHPS1; CD172A; PTPNS1
член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул	SLAMF1	6504	SLAM; CD150; CDw150
член 6 семейства SLAM	SLAMF6	114836	CD352, KALI, KAL1b, Ly108, NTB-A, NTBA, SF2000
член 7 семейства SLAM	SLAMF7	57823	19A, CD319, CRACC, CS1
член 6 SLIT- и NTRK-подобного семейства	SLITRK6	84189	DFNMYP
семейство переносчиков растворенных веществ 34 (фосфат натрия), член 2	SLC34A2	10568	NPT1b; NAPI-3B; NAPI-1b
член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39	SLC39A6	25800	LIV-1, ZIP6
член 4 семейства переносчиков растворенных веществ 44	SLC44A4	80736	C6orf29, CTL4, DFNA72, NG22, TPPT, hTPPT1
член 1 семейства STEAP	STEAP1	26872	PRSS24, STEAP
синдекан 1	SDC1	6382	SDC; CD138; SYND1; синдекан
белок-4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен мушья	TIMD4	91937	SMUCKLER, TIM4
Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM	TIGIT	201633	VSIG9, VSTM3, WUCAM
тенасцин С	TNC	3371	150-225, DFNA56, GMEM, GP, HXB, JI, TN, TN-C
тромбомодулин	THBD	7056	AHUS6, BDCA3, CD141, THPH12, THRM, TM
член 10a суперсемейства рецепторов TNF	TNFRSF10A	8797	APO2, CD261, DR4, TRAILR-1, TRAILR1
член 10b суперсемейства рецепторов TNF	TNFRSF10B	8795	CD262, DR5, KILLER, KILLER/DR5, TRAILR-2, TRAILR2, TRICK2, TRICK2A, TRICK2B, TRICKB, ZTNFR9
член 14 суперсемейства рецепторов TNF	TNFRSF14	8764	ATAR, CD270, HVEA, HVEM, LIGHTR, TR2
член 17 суперсемейства рецепторов TNF	TNFRSF17	608	BCM, BCMA, CD269, TNFRSF13A
член 18 суперсемейства рецепторов TNF	TNFRSF18	8784	AITR, CD357, GITR, GITR-D
член 4 суперсемейства рецепторов TNF	TNFRSF4	7293	OX40; ACT35; CD134; IMD16; TXGP1L
член 8 суперсемейства рецепторов TNF	TNFRSF8	943	CD30; Ki-1; DIS166E
член 9 суперсемейства рецепторов TNF	TNFRSF9	3604	4-1BB, CD137, CDw137, ILA
член 10 суперсемейства TNF	TNFSF10	8743	APO2L, Apo-2L, CD253, TL2, TNLG6A, TRAIL
член 13b суперсемейства TNF	TNFSF13B	10673	BAFF, BLYS, CD257, DTL, TALL-1, TALL1, THANK, TNFSF20, TNLG7A, ZTNF4
член 14 суперсемейства TNF	TNFSF14	8740	CD258, HVEM, LIGHT, LTg
член 18 суперсемейства TNF	TNFSF18	8995	AITRL, GITRL, TL6, TNLG2A, hGITRL
член 4 суперсемейства TNF	TNFSF4	7292	CD134L, CD252, GP34, OX-40L, OX40L, TNLG2B, TXGP1
член 8 суперсемейства TNF	TNFSF8	944	CD153, CD30L, CD30LG, TNLG3A
член 9 суперсемейства TNF	TNFSF9	8744	4-1BB-L, CD137L, TNLG5A
трансферрин	TF	7018	HEL-S-71p, PRO1557, PRO2086, TFQTL1
трансформирующий фактор роста бета 1 и его изоформы	TGFB1	7040	CED, DPD1, IBDIMDE, LAP, TGFB, TGFbeta
содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2	TMIGD2	126259	CD28H, IGPR-1, IGPR1
трофинин	TRO	7216	MAGE-d3, MAGED3
трофобластический гликопротеин	TPBG	7162	5T4, 5T4AG, M6P1, WAIF1
опухолассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2	TACSTD2	4070	EGP-1, EGP1, GA733-1, GA7331, GP50, MIS1, TROP2
UL16-связывающий белок 1	ULBP1	80329	N2DL-1, NKG2DL1, RAET1I
UL16-связывающий белок 2	ULBP2	80328	ALCAN-альфа, N2DL2, NKG2DL2, RAET1H, RAET1L
UL16-связывающий белок 3	ULBP3	79465	N2DL-3, NKG2DL3, RAET1N
ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий переменный иммуноглобулиноподобный домен	VTCN1	79679	B7-H4, B7H4, B7S1, B7X, B7h.5, PRO1291, VCTN1
V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор	VSIR	64115	B7-H5, B7H5, C10orf54, DD1альфа, Dies1, Gi24, PD-1H, PP2135, SISP1, VISTA
X-C мотив хемокинового рецептора 1	XCRI	2829	GPR5; CCXCR1

В некоторых вариантах осуществления целевой антиген включает опухолеассоциированный угле-

водный антиген (ТАСА). Иллюстративные целевые углеводные антигены включают, например, ТАСА муцина, включая укороченные гликаны Thomsen-nouveau (Tn) (GalNAc α 1-Ser/Thr) и STn (Neu5Ac α 2,6GalNAc α 1-Ser/Thr), гексасахарид антигена RM2, карбасахара, С-гликозиды, ганглиозиды GM2, GD2 и GD3; глобогексаозилцерамид, антигены сиалил-Льюис (a), сиалил-Льюис (x) и сиалил-Льюис (y). ТАСА описаны, например, в Sadraei, et al., *Adv Carbohydr Chem Biochem.* (2017) 74:137-237; Sletmoen, et al., *Glycobiology.* (2018) 28(7):437-442; Chuang, et al., *J Am Chem Soc.* (2013) 135(30):11140-50; Ragupathi, *Cancer Immunol Immunother.* (1996) 43(3):152-7; Ugorski, et al., *Acta Biochim Pol.* 2002;49(2):303-11; Takada, et al., *Cancer Res.* 1993 Jan 15;53(2):354-61.

В некоторых вариантах осуществления целевой антиген включает неоантиген, презентируемый молекулой класса I или класса II главного комплекса гистосовместимости (МНС). См., например, Ott, et al., *Nature.* (2017) 547(7662):217-221; Capietto, et al., *Curr Opin Immunol.* (2017) 46:58-65; Sun, et al., *Cancer Lett.* (2017) 392:17-25; Khodadoust, et al., *Nature.* (2017) 543(7647):723-727; Kreiter, et al., *Nature.* (2015) 520(7549):692-6; Marty, et al., *Cell.* (2017) 171(6):1272-1283; и Kochin et al., *Oncoimmunology.* (2017) 6(4):e1293214 (в котором описан пептид SUV39H2, презентируемый HLA-A24).

Конъюгированные слитые белки FLT3L-Fc.

Любой из слитых белков FLT3L-Fc или их гомодимеров или гетеродимеров, описанных в данном документе, может быть конъюгирован. Слитые белки FLT3L-Fc, которые связаны с различными молекулами (например, метками), включая, помимо прочего, макромолекулярные вещества, такие как полимеры (например, полиэтиленгликоль (PEG), полиэтиленимин (PEI), модифицированный PEG (PEI-PEG)), полиглутаминовая кислота (PGA) (сополимеры N-(2-гидроксипропил) метакриламида (HPMA)), гиалуроновая кислота, радиоактивные материалы (например, ^{90}Y , ^{131}I , ^{125}I , ^{35}S , ^3H , ^{121}In , ^{99}Tc), флуоресцентные вещества (например, флуоресцеин и родамин), флуоресцентные белки, люминесцентные вещества (например, люминол), Qdots, гаптены, ферменты (например, глюкозооксидаза), хелаты металлов, биотин, авидин и лекарственные средства.

Вышеописанные конъюгированные слитые белки FLT3L-Fc могут быть получены в соответствии с известными способами, например, путем проведения химических модификаций слитых белков FLT3L-Fc, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления фрагмент для мечения или терапевтический фрагмент конъюгирован с Fc-частью слитого белка. Способы модификации областей Fc антитела хорошо известны в данной области техники (например, US 5057313 и US 5156840).

В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc или его гомодимер или гетеродимер конъюгирован с лекарственным средством или терапевтическим агентом. В различных вариантах осуществления лекарственное средство представляет собой небольшое органическое соединение или ингибирующую нуклеиновую кислоту, например короткую ингибирующую РНК (киРНК), микроРНК (миРНК). В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство или терапевтический агент представляет собой противоопухолевый агент или химиотерапевтический агент, как известно в данной области техники и описано в данном документе. В конкретном варианте осуществления лекарственное средство или терапевтический агент выбран из группы, состоящей из следующего: монометилауристатин Е (ММАЕ), монометилауристатин F (ММАF), калихеамицин, ансамитоцин, майтанзин или их аналог (например, мертанзин/эмтанзин (DM1), равтанзин/соравтанзин (DM4)), антрацилин (например, доксорубин, даунорубин, эпирубин, идарубин), пирролобензодиазепин (PBD) ДНК-сшивающий агент SC-DR002 (D6.5), дуокармицин, ингибиторы микротрубочек (MTI) (например, таксан, алкалоид барвинка, эпотилон), пирролобензодиазепин (PBD) или его димер и дуокармицин (A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065).

3. Полинуклеотиды, кодирующие слитые белки FLT3L-Fc.

Предложены полинуклеотиды, кодирующие слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, векторы, содержащие такие полинуклеотиды, и клетки-хозяева (например, клетки человека, клетки млекопитающих, клетки дрожжей, клетки растений, клетки насекомых, бактериальные клетки, например *E. coli*), содержащие такие полинуклеотиды или векторы экспрессии. В данном документе предложены полинуклеотиды, содержащие нуклеотидную последовательность(и), кодирующую любой из слитых белков FLT3L-Fc, предложенных в данном документе, а также кассеты экспрессии и вектор(ы), содержащие такие полинуклеотидные последовательности, например, векторы экспрессии для их эффективной экспрессии в клетках-хозяевах, например клетках млекопитающих. В различных вариантах осуществления полинуклеотид представляет собой ДНК, кДНК или мРНК.

Термины "полинуклеотид" и "молекула нуклеиновой кислоты" взаимозаменяемо относятся к полимерной форме нуклеотидов и включают как смысловые, так и бессмысловые цепи РНК, кДНК, геномной ДНК, а также синтетические формы и смешанные полимеры из вышеперечисленных. Используемый в данном документе термин "молекула нуклеиновой кислоты" может быть взаимозаменяемым с термином "полинуклеотид". В некоторых вариантах осуществления нуклеотид относится к рибонуклеотиду, дезоксирибонуклеотиду или модифицированной форме любого типа нуклеотида и их комбинациям. Термины также включают без ограничения одно- и двухцепочечные формы ДНК. Кроме того, полинуклеотид, например, кДНК или мРНК, может включать как встречающиеся в природе, так и модифицированные нуклеотиды, связанные вместе встречающимися в природе и/или не встречающимися в природе нуклеотид-

ными связями. Молекулы нуклеиновой кислоты могут быть модифицированы химически или биохимически или могут содержать неприродные или дериватизированные нуклеотидные основания, что легко поймет специалисты в данной области техники. Такие модификации включают, например, метки, метилирование, замену одного или более встречающихся в природе нуклеотидов аналогом, межнуклеотидные модификации, такие как незаряженные связи (например, метилфосфонаты, фосфотриэфиры, фосфорамидаты, карбаматы и т.д.), заряженные связи (например, фосфоротиоаты, фосфородитиоаты и т.д.), боковые фрагменты (например, полипептиды), интеркаляторы (например, акридин, псорален и т.д.), хелаторы, алкиляторы и модифицированные связи (например, альфа-аномерные нуклеиновые кислоты и т.д.). Вышеупомянутый термин также предназначен для включения любой топологической конформации, включая одноцепочечные, двухцепочечные, частично дуплексные, триплексные, шпильчатые, кольцевые и закрытые конформации. Ссылка на последовательность нуклеиновой кислоты включает ее комплемент, если не указано иное. Таким образом, следует понимать, что ссылка на молекулу нуклеиновой кислоты, имеющую конкретную последовательность, включает ее комплементарную цепь с ее комплементарной последовательностью. Термин также включает полинуклеотиды со смещением кодонов для улучшенной экспрессии в желаемой клетке-хозяине.

Используемый данным документе термин "замена" означает замену одной или более аминокислот или нуклеотидов другими аминокислотами или нуклеотидами, соответственно.

"Выделенная" нуклеиновая кислота относится к молекуле нуклеиновой кислоты, которая была отделена от компонента ее естественного окружения. Выделенная нуклеиновая кислота включает молекулу нуклеиновой кислоты, содержащуюся в клетках, которые, как правило, содержат молекулу нуклеиновой кислоты, но молекула нуклеиновой кислоты присутствует вне хромосомы или в хромосомном местоположении, которое отличается от ее естественного хромосомного местоположения. "Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая слитый белок FLT3L-Fc" относится к одной или более молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующим первый антигенсвязывающий домен и, необязательно, второй антигенсвязывающий домен, тяжелую и легкую цепи антитела (или их фрагменты), включая такую молекулу(ы) нуклеиновой кислоты в одном векторе или отдельных векторах, и такая молекула(ы) нуклеиновой кислоты присутствует в одном или более местах в клетке-хозяине.

"Выделенный" полипептид, такой как выделенный слитый белок FLT3L-Fc, представленный в данном документе, представляет собой полипептид, который был идентифицирован и отделен и/или выделен из компонента его естественного окружения. Загрязняющий компонент естественного окружения представляет собой вещества, которые влияют на диагностическое или терапевтическое применение полипептида, и могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворенные вещества. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид будет очищен (1) до более чем 95 мас.% полипептида, что определяют способом Лоури, и, например, более 99 мас.% (2) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности с применением секвенатора с вращающимся стаканом или (3) до гомогенности с помощью ДНС-ПААГ-электрофореза в восстанавливающих или невосстанавливающих условиях с применением Кумасси синего или красителя на основе серебра. Выделенный полипептид включает полипептид *in situ* в рекомбинантных клетках, поскольку по меньшей мере один компонент естественной среды антитела будет отсутствовать. В то же время, выделенный полипептид, как правило, будет получен с использованием по меньшей мере одной стадии очистки.

В контексте данного документа термин "вариант полинуклеотида", представляет собой полинуклеотид, который, как правило, отличается от полинуклеотида, конкретно раскрытого в данном документе, одной или более заменами, делециями, добавлениями и/или вставками. Такие варианты могут встречаться в природе или могут быть получены синтетически, например путем модификации одной или более из вышеуказанных полинуклеотидных последовательностей, описанных в данном документе, и оценки одной или более биологических активностей кодируемого полипептида, как описано в данном документе, и/или с использованием любого из ряда методов, хорошо известных в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты смещена по кодонам для усиления экспрессии в желаемой клетке-хозяине, например, в клетках человека, клетках млекопитающих, дрожжевых клетках, клетках растений, клетках насекомых или бактериальных клетках, например, клетках *E.coli*. Соответственно, предложены полинуклеотиды, кодирующие слитый белок FLT3L-Fc, в которых полинуклеотиды смещены по кодонам, содержат замещающие гетерологичные сигнальные последовательности и/или в которых удалены элементы нестабильности мРНК. Способы создания нуклеиновых кислот со смещением кодонов могут быть реализованы путем адаптации способов, описанных, например, в патентах США № 5965726; 6174666; 6291664; 6414132; и 6794498. Предпочтительная частота использования кодона для экспрессии слитых белков FLT3L-Fc в желаемых клетках-хозяевах представлена, например, по ссылкам kazusa.or.jp/codon/; и genscript.com/tools/codon-frequency-table.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, кодирующий слитый белок FLT3L-Fc, как описано в данном документе, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%,

или на 100% идентичен последовательности нуклеиновой кислоты, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28-70, как указано в табл. С.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления 3'-конец полинуклеотида, кодирующего слитый белок FLT3L-Fc, содержит несколько тандемных стоп-кодонов, например, два или более тандемных TAG ("янтарь"), TAA ("охра") или TGA ("опал" или "умбра") стоп-кодоны. Множественные тандемные стоп-кодоны могут быть одинаковыми или разными.

Таблица С. Полинуклеотиды, кодирующие слитые белки FLT3L-Fc

ПОЛИНУКЛЕОТИД. №: SEQ ID NO:	Особенности	Полинуклеотидная последовательность
28	ВКД FLT3L- бесшарнирный hG1	ACACAGGATTGCAGCTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCCGCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACTA CCTGCTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGCTGTGGTGGACTGTGGCGACT GGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGAAAAGA GTGAACACCCAGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTCCAGCTCCTCCATCTGCTGAGATTCGTGCAGACCC AACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCTGAAAGCCTTGGATCACCAGACAGAACTT CAGCCGGTGGCTGGAAGTGCAGTGCAGCCGGATAGCAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCTAGACCTCTGGA AGCCACAGCTCCACCCTCTCAAGGCGGACCGTCACTCTCTCTCCCTCCCAAAACCAAGGACACCCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGAGCTGAGCCAGCAAGCCTTGGATCACCAGACAGTCAACTG GTACGTGGACGGCTGGAGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCCGTG TGGTCAAGCTCTCACCCTCTGCACCAAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGAGTCTCCAACAAA GCCCTCCAGCCCCATCGAAGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTTACACCCT GCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGTCAAGCTGACCTGCTGCTGCTAAAGGCTTCTATCCAGCGA CATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGCACCCGCTCCCGTGTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTCTACAGCAAGCTCACCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGAGGGGAACGCTCTCTCATGCT CCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACACTACAGCAGAAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA
29	ВКД FLT3L- бесшарнирный hG1	ACCCAGGACTGCTCCTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCGACTACC TGTCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGTGTGGTGGCTGTGGCGACTGG TGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACCGTGGCCGGCTCTAAGATGCAGGGCTGCTGGAAAGAGTG AACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTTCAGCTCCTCCATCTGCTGAGATTCGTGCAGACCAAC ATCTCCCGGTGCTGCAAGAGACATCCGAGCAGCTGGTGGCTCTGAAGCCCTGGATCACCAGGAGAACTTCTCT CGGTGTCTGGAAGTGCAGTGCAGCCGACTCTTCTACCTGCCTCCACCTGGAGGCCAGACCTTTGGAAGTCA CCGCTCAACAGCTCTCAAGGCGCCCTCCGCTGTCTGTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCGTGATGATCTC TCGGACCCCTGAAGTGAAGTGCCTGCTGGTGGTGGATGTGTCTACGAGGATCCCGAAGTGAAGTCAATTGGTACGT GGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACAGAGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGGATTGGTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTTCAACAAAGGCCCTG CCTGCTCTATCGAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAAGTTTACACCTGCCACT AGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGCTCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCTGATATCGCC GTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCTGAGAACAACTACAAGACCACTCTGCTGCTGGACTCCGAGCTCCGAGC ATTCTTCTGTACTCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTTCTCTGCTCCGTGAT GCACAGGCTCTGCACAACACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCTGTCCTCCGTTGAAA
30	ВКД FLT3L (Δ С-конт. 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85) - бесшарнирный hG1	ACACAGGATTGCAGCTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCCGCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACTA CCTGCTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGTGTGGTGGACTGTGGCGACT GGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGAAAAGA GTGAACACCCAGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTTCAGCTCCTCCATCTGCTGAGATTCGTGCAGACC AACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCTGAAGCCTTGGATCACCAGACAGAACTT CAGCCGGTGGCTGGAAGTGCAGTGTGAGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCTAGACCTTGGGA AGCCACAGCTGGGGACCGTCACTCTCTCCCTCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCC TGAGGTCACATGCGTGGTGGAGCTGAGCCAGCAAGACCCGAGGTTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTGTCAGCTCCTC ACCCTCTGACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTTCCCAACAAAGCCTCCAGCC CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTTACACCTGCCCCATCCCGGG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGACCGCCGAGAACAACTACAAGACCAGCCTCCCGTGGACTCCGAGCCTCTCTTCC TCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTTCTCATGCTCCGTGATGATGAG GCTCTGCACAACACTACAGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA
31	ВКД FLT3L (Δ С-конт. 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85) - бесшарнирный hG1	ACCCAGGACTGCTCCTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCGACTA CCTGCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACTGCAGGATGAAGAAGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGCTGCTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCCAAGATGCAGGGACTGCTGGA AAGAGTGAACACAGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTTCAGCTCCTCCATCTGCTGAGATTCGTG CAGACCAACATCTCCCGCTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCTGAAAGCCTTGGATCACCAGG AGAACTTCTCTGGTGCCTGGAAGTGCAGTGTGAGCTGATCTCTACCTGCCTCCACTTGGAGCCCTAGA CCTTTGGAAGTACAGCTGGCGGCCAAGCGTGTCTCTGTTTCTCCAAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCT CTCGGACCCCTGAAGTGCCTGCTGGTGGATGTGTCTACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAAATTGGTA CGTGGACGGCTGGAAGTGCACAACGCCAAGCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACAGAGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGGATTGGTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTTCCAAACAA GGCCCTGCCTGCTCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCAGCCTAGGGAACCTCAGTTTACACC CTGCCACCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAAAACAGGTTGCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCAT CCGATATCGCCGTGGAAATGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGCACACCTCTCTGTG ACTCCGACGGCTCATCTCTCTGACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTT CTCCTGTCTGTGATGACAGGGCCCTGCACAACACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGCAAA

32	FLT3L ECD -hG4 S228P/ L235E	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGAC TACCTGCTGCAGGACTACCTGTGACCTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAACTGTGGTGGGACTGTGGC GACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGG AAAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTCCAGCCTCCTCCATCTGCCTGAGATTCTGT GCAGACCAACATCAGCAGACTGTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAAGCCTGGATCACCAG ACAGA AACTCAGCCGGTGCCTGGA AACTGCAGTGTACGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCTT AGACCTCTGGAAGCCACAGCTCCACCGCTCTCAAGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCTCCTTGGCCAG CCCCTGAATTTGAGGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCTCCCAAGCCAAAGGACACCCCTGATGATCAGCCG GACCCCGAAGTGACTCGTGGTGGTGGATGTGTCCAGGAAGATCCGAGGTGCAGTTC AATTGGTACGTG GACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCCGGTGGT GTCCGTGCTGACAGTGTGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAACAGGG CCTGCCAGTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGCAACCCAGGTGTACACACT GCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGTGAAAGGCTTCTACCCCTCC GATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACTACAAGACACCCCTCAGGTGTACACACTGGAC AGCGAGGGCTATTCTCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTC AGCTGCAGCGTGTACAGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTCCCTGGGCAA
33	FLT3L ECD -hG4 S228P/ L235E	ACCCAGGACTGCTCCTTCCAGCACTCCCTATCTCTTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTA CCTGCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACCTGCAGGATGAAGA AACTGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGA AAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCAAGATGCAGGGACTGCTGGA AAGAGTGAACACAGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTTTACAGCTCCTCCATCCTGCCTGAGATTCTGT CAGACCAACATCTCCCGGCTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAAGCCTTGGATCACC AGAACTTCTCTGGTGCCTGGA AACTGCAGTGTACCGCTGATTCTTCTACCTCCCTCCACTTGGAGCCATA CCTTGGAGGCTACAGCTCTACCGCTCTCAAGAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCTCCATGTCTGTCTCC AGAATTTGAGGGCGCCAAAGCGTGTCTGTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCTGATGATCTCTCGGACC CCTGAAGTGACTCGTGGTGGTGGTGTGTCTAAGAGGACCCCGAGGTGCAGTTC AATTGGTACGTGGAGC GCCTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCG TGCTGACCGTGTGCACCCAGGATTGGCTGAACGGCAAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAACAGGGCCCT CTAGTCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAAGAGA AACTCAGGTGTACACACTGGCTC CAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCATCCGATA TCGCCGTGGAATGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACTACAAGACCAACCTCCTGTGCTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTTCTGTACTCTCGCTGACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAAGAGGCAACGTGTCTCTCTCC TCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTCCCTGGGCAA
34	FLT3L ECD -hG4 S228P/ F234A/ L235A	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACTA CCTGCTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGA AACTGTGTGGTGGACTGTGGCGACT GGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGA AAGA GTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTCCAGCCTCCTCCATCTGCCTGAGATTCTGTGCAGCAC AACATCAGCAGACTGTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAAGCCTTGGATCACCAGACA AACT CAGCCGGTGCCTGGA AACTGCAGTGTACGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCTAGACCTCTGGA AGCCACAGCTCCACCGCTCTCAAGAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCTCCATCTCTGTCTCCAGAAGCTGCT GGCGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCTGATGATCTCTCGGCAACCTTGAAGTGCAT GCGTGGTGGTGGATGTGTCCAAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCA AATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCAC AACGCCAAGCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGTGACCGTGTGCA CCAGGATTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAACAGGGCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGA CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGGTTTACACCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAAT GGCCAGCCTGAGAACTACAAGACCACACTCCTGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTGTACTCCTCCGCG TGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTCTCTGTCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATC ACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTCCCTGGGCAA
35	FLT3L ECD -hG4 S228P/ F234A/ L235A	ACCCAGGACTGCTCCTTCCAGCACTCCCTATCTCTTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTACC TGCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACCTGCAGGATGAAGA AACTGTGTGGTGGACTGTGGCGACTGG TGCTGGCTCAGAGATGGATGGA AAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCAAGATGCAGGGACTGCTGGA AAGAGTG AACACAGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTTTACAGCTCCTCCATCCTGCCTGAGATTCTGTGCAGACCAAC ATCTCCCGGCTGTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAAGCCTTGGATCACCAGGCAAGACTTCT CGGTGCCTGGA AACTGCAGTGTACCGCTGATTCTTCTACCTGCCTCCACTTGGAGCCCTAGACCTTTGGAGGCTA CAGTCTCTACCGCTCCTCAAGAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCTCCATGTCTCCAGAAAGCTGTGGCGG ACCAAGCGTTTCTCTGTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGCAGTGGT GTGGTGGATGTGTCTCAAGAGGACCCGAGGTGCAGTTCA AATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGTGACCCGTGTGCAACAGG ATTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAACAGGGCCTGCCTAGCTCCATCGAAAAGACCATC TCCAAGGCCAAGGGCCAGCAAGAGA AACTCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAAAGAGGAAATGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCATCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCTAACGGCCA GCCTGAGAACTACAAGACCACACTCCTGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTGTACTCTGCCTGACC GTGGACAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTCTCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTAC ACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTCCCTGGGCAA

36	Аглико-FLT3L (S128A/S151A) бесшарнирный hG1	ATGACAGTTTGGCTCCAGCTTGGTCCCTACAACCTACCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTCTGGCCTGTCTGG CACCCAGGACTGTTCCCTCCAGCACTCCCTATCTCCAGCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCGACTAT CTGCTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGTGTGTGGTGGCCTGTGGCAGTGT GTTTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGGTGAAAACCGTGGCCGGCTCTAAGATGCAGGGCTGTGGAAAGAGT GAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTTTCAGCTCCTCCATCTCTGCCTGAGATTCGTGACAGCAAT ATCGCCCGGCTGTGCAAGAGACATCCGAGCAGCTGGTGGCTTGAAGCCCTGGATCACCAGACAGAAGTTCGCC CGGTGTCTGGAATGCAGTGTACGCTGACAGCTTACCTGTCTCCACTTGGAGCCCTAGACCTCTGGAAGT ACCGCTCCAACCGCTCTCAAGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCTCATGATCT CCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGCAAGACCCTGAGGTCAAGTTCACCTGGTAC GTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGCAAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT CAGCGTCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGAGTTCCTCAACAAAGCCCT CCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCTTGGCCC CATCCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGTCTGGTCAAAGGCTTCTATCCACGGCAGATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCCTAAGGCTGGACTCCGACGGC TCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACTGTCTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTGTGCAACAACCTACACGCAAGAGGCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA
37	Аглико-FLT3L (S128A/S151A) бесшарнирный hG1	ACCCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCGACTACC TGCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACTGCAGGATGAAGAAGTGTGTGGTGGACTGTGGCAGTGG TGCTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCCAAGATGCAGGGACTGTGGAAGAGTGA AACACAGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTTTCAGCTCCTCCATCTGTGCTGAGTTCCTCAACAAAGCCCT ATCGCCCGGCTGTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAAGCTTGGATCACCAGACAGAAGTTCGCC CCGTGTCTGGAAGTGCAGTGTACGCTGATCTTCTACCTGTCTCCACTTGGAGCCCTAGACCTTGGAGGCTA CAGTCTCTACTGCTCCTCAAGGGCCAGCAAGCGTTTCTGTTCTCCAAAGCCCTAAGGCTGGACTCCGATGATCT TCGGACCCCTGAAGTGAACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTACGAGGATCCCGAAGTGAAGTCAATTTGATCGT GGACGGCTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCACACTACAGAGTGGTGT CCGTGTGACCGTGTGTCACAGGATTTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTTCACCAACAAAGCCCTG CCGTGTCTCTCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCTCAGGTTACACCTGGCACTT GAGCCGGGAAGAGATGACCAAAAACAGGTGTCTCTGACCTGCTGGTCAAGGCTTCTACACTCCGATATCGCC GTGGAATGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACACTCTGTGCTGGACTCCGACGGCTC ATTCTCTGACTCCAAGTGCAGATGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAAGCTGTCTCTGTCTGTGATGATG CACGAGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGCAAA
38	FLT3L (Δ С-конц. 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85)) -hG4 S228P/ F234A/ L235A	ACACAGGATTGCAGTCTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGAC TACTGCTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGTGTGTGGTGGACTGTGGC GACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGACTGTGG AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGGCCTTCCAGCCTCTCCATCTGCCTGAGATTCGT GCAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGTGGCCCTGAAAGCTTGGATCACCAG ACAGAACTTCAGCCGGTGCCTGGAACTGCAGTGTGACGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCT AGACCTCTGGAAGCCACAGCTGAGTCTAAGTACGGCCCTCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGCTG CGCGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGAAC TGCGTGGTGGTGGATGTGTCCAAAGAGGATCCCGAGGTGCAAGTCAATTTGATCGTGGACGGCTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCACCTCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG CTGCACCAAGGATTTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGGCTGCCTTCCAGCATC GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGGTTTACACCTGCCTCCAAGCCAAAGAG GAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCTTCCGATATCGCCGTGGAAT GGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACACTCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTT TCTGTACTCCCGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCTGTCTCCGTGATGCAC GAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGCAAA
39	FLT3L (Δ С-конц. 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85)) -hG4 S228P/ F234A/ L235A	ACCCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCGACTA CTGCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACTGCAGGATGAAGAAGTGTGTGGTGGACTGTGGCC ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCCAAGATGCAGGACTGCTGGA AAGAGTGAACACAGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGGCCTTTTCAGCTCCTCCATCTGTGCTGAGATTCGT GCAGACCAACATCTCCCGGCTGTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGCCCTGAAAGCTTGGATCACCAGGCG GAAACTTCTCTCGGTGCTGGAAGTGCAGTGTGAGCTGATCTTCTACCTGCCTCCACTTGGAGCCCTAGA CCTTGGAAAGTACCGCCGAGTCTAAGTACGGACCTCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGTGGCC GACCAAGCGTTTTCTGTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGAACCTG CGTGGTGGTGGATGTGTCTCAAGAGGACCCCGAGGTGCAAGTTCATTTGATCGTGGACGGCTGGAAGTGCA CAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCACCTCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTG GCACCAAGGATTTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGGCTGCCTAGCTCCATCGA AAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGAACCTCAGGTGTACACACTGCATCCAAGCCAAAGAG AATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCTGGTCAAGGGCTTCTACCCATCCGATATCGCCGTGGAATGG GAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACACTCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTTC TGTACTCTCGCTGACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCTGTCTGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGCAAA

40	ВКД FLT3L (Δ С- конц. 10АК (LEАТАРТАРQ; SEQ ID NO:90)) - бесшарнирный hG1	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGAC TACCTGTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGTGTGGTGGACTGTGGC GACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGG AAAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGCCTTCCAGCTCCTCCATCTGCCTGAGATTCGT GCAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAG ACAGAАСТTСAGCCGGTGCCTGGAАСТGCAGTGTCAGCCGATAGCAGCАСТGCCTCCGCTTGGAGTCT AGACSTGGGGACCGTCACTCTTCTTCCCCAAAACCAAGGACACCCCTATGATCTCCCGGACCCCTG AGGTCACATGCGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGC TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCCGTGTGGTTCAGCGTCC TCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAG CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACACAGGTGTACACCCCTGCCCCAT CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTСAGCTGACCTGCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCAGCATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACG GCTCCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGAGGAGGAGTCTCTCATGCTC CGTATGATGAGGCTTGCACAACCACTACACGACAGAAAGGCTCTCCCTGTCTCCGGGATAA
41	ВКД FLT3L (Δ С- конц. 10АК (LEАТАРТАРQ; SEQ ID NO:90)) - бесшарнирный hG1	ACCCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTA CCTGTGCAGGACTATCCTGTGACCGTGGCCAGCAACCTGCAGGATGAAGAAGTGTGGTGGACTGTGGC ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCAAAGATGCAGGGACTGCTGGA AAGAGTGAACACAGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGCCTTTCAGCCTCTCCGACTGAGATTCTGTG CAGACCAACATCTCCCGCTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACC AGAACTTCTCCTGGTGCCTGGAАСТGCAGTGTCAGCTGATCTTCTACCTGCCTCACCCTTGGAGTCTAGA CCTGGCGGACCAAGCGTGTCTCTTCTTCCAAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAG TGACCTGCGTGGTGGATGTCTCACGAGGATCCGAAGTGAAGTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGGA AGTGCACAACGCAAGCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAАСТCACCCTACAGAGTGGTTCCTGCTGAC CGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAGAGTGCACAAAGGCTTCCAGCTTCC TATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCAGCTAGGGAACCTCAGTTTACACCTGCCACCTAGCCG GGAAAGAGTGAACAAAACAGGTGTCTTCTGACCTGCTGGTCAAGGGCTTCTACCCATCCGATATCCCGCTG GAATGGAGTCTAACGGCCAGCTGAGAACAACTACAAGACCACCTCCTGTGGGAAAGCTCCGACGGCTCA TTCTCTGTACTCAAGCTGACAGTGACAAGTCTCGTGGCAGCAGGGCAAGCTGTCTCTCTGTCTGTGAT GCACAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCTCTGCCCTGGCAAA
42	ВКД FLT3L (Δ С- конц. 10АК (LEАТАРТАРQ; SEQ ID NO:90))-hG4 S228P/ F234A/ L235A	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGAC TACCTGTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGTGTGGTGGACTGTGGC GACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGG AAAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGCCTTCCAGCTCCTCCATCTGCCTGAGATTCTGT GCAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAG ACAGAАСТTСAGCCGGTGCCTGGAАСТGCAGTGTCAGCCGATAGCAGCАСТGCCTCCGCTTGGAGTCT AGACCTGAGTCTAAGTACGGCCCTCTTGTCTTCCATGTCTGCTTCCAGAAAGTGTGGTGGTGGTGGT TCTGTCTCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTACCTGCTGGTGGTGGAT GTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCTAGAGAGGAACAGTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGTGACCGTGGAAATGGGAGAGCAATGGCC CTGAAACGGCAAGAGTACAAGTGCAGGTGTCCAAAGGGCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCC AAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGTTTACACCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAAC CAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCTTCCGATATCCCGTGGAAATGGGAGAGCAATGGCC AGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCTCCTGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTGTACTCCCGCTG ACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAAGCTGTCTCTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAT CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTGCCCTGGGCAAA
43	ВКД FLT3L (Δ С- конц. 10АК (LEАТАРТАРQ; SEQ ID NO:90))-hG4 S228P/ F234A/ L235A	ACCCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTA CCTGTGCAGGACTATCCTGTGACCGTGGCCAGCAACCTGCAGGATGAAGAAGTGTGGTGGACTGTGGC ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCAAAGATGCAGGGACTGCTGGA AAGAGTGAACACAGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGCCTTTCAGCCTCCTCCATCTGCCTGAGATTCTGTG CAGACCAACATCTCCCGCTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACC AGAACTTCTCCTGGTGCCTGGAАСТGCAGTGTCAGCTGATCTTCTACCTGCCTCACCCTTGGAGCCCTCG CCTGAATCTAAGTATGGCCCTCTTGTCTTCCATGTCTGCTCAGAAAGTGTGGCGGACCAAGCGTTTTCT GTTTCTCCAAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTACCTGCTGGTGGTGGATGTG TCTCAAGAGGACCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACC CCTAGAGAGGAACAGTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGA ACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAAGGGCCTGCCTAGCTTCAAGAAAAGACCATCTCCAAAG CCAAGGGCCAGCAAGAAACCTCAGGTGTACACTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAG GTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCTCAGATATCGCGTGGAAATGGGAGTCTAACGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACCTCCTGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTGTACTCTCGCTGACC GTGGACAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCAAGCTGTCTCTCTGCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTGCCCTGGGCAAA

44	ВКД FLT3L- бесшарнирный hG1 (M252Y/S254T/T256E)	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGAC TACCTGTGTCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGCTGTGTGGTGGACTGTGGC GACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACCGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGG AAAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGCAGCTTCCAGCTCCTCCATCTGCCTGAGATTCGT GCAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTGGATCACCAG ACAGAACTTCAGCCGGTGCCTGGAAGTGCAGTGTACGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCTCT AGACCTTGGAAAGCCACAGCTCCACCCGCTCCTCAAGGGCGGACCGTCACTTCTCTTCCCCAAAAACCCCA AGGACACCCTTACATCACCCGGGAACCTGAGGTACATGCGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCCCTG AGGTCAAGTTCACCTGGTACGTGGACCGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGGAGGAGCAGT ACAACAGCAGCTACCGTGTGGTACGCTCCTCACCCGCTGCACAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC GAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACA AGACCAGCCTCCCGTGTGGATCCAGCGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCCAGGACAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACTACACCGAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA
45	ВКД FLT3L- бесшарнирный hG1 (M252Y/S254T/T256E)	ACCCAGGACTGCTCCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTA CCTGTGTCAGGACTACTCTGTGACCGTGGCCAGCAACTGCAGGATGAAGAAGCTGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCAAGATGCAGGGACTGCTGGA AAGAGTGAACACAGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGCAGCTTTCAGCCTTTCAGCCTCCTCCATCTGCCTG CAGACCAACATCTCCCGCTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTGGATCACCCTGGC AGAACTTCTCTCGTGTGCAACTGCAGTGTACGCTGATTTCTTACCTGCTCCACTGGAAGCCTAGA CCTTTGGAGGCTACAGCTCCTACTGCTCCTCAAGGGCGCCAAAGCCTTTCTGTTCTCCAAAGCCTAAGGA CACCTGTACATCACCCGGAGCCTGAAGTGCATGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACAGGAGACCCCGAAGT GAAGTTCAATTGGTACGTGGACCGCTGGAAGTGCACAACGCCAAGCAAGCTAGAGAGGACAAGTACA ACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAAAGCCCTGCTGCTCCTATCGAAAAGACCTCCTCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG AACCTCAGGTTTACACCTGCCACCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAAAACAGGTGTCCCTGACCTGCTGGT CAAGGGCTTCTACCATCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAG CACACCTCCTGTGTGACTCCGACGGCTCATTTCTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGGTGG CAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACACTACACCCAGAAGTCCCTGT CTCTGTCCCTGGCAAA
46	ВКД FLT3L (Δ С-конт. 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85)) - бесшарнирный hG1 (M252Y/S254T/T256E)	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACTA CCTGTGTCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAACTGCAGGATGAAGAAGCTGTGTGGTGGACTGTGGCGG GGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACCGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGAAGA GTGAACACCGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGCAGCTTCCAGCTCCTCCATCTGCCTGAGATTCGTGCAGAC AACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTGGATCACCAGACAAGACT CAGCCGGTGCCTGGAAGTGCAGTGTACGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCTAGACCTCTGGA AGCCACAGCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTACATCACCCGGGAAC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCCTGTGGTACGCTCCTC ACCGTCTGCACCAAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGCTCCTCAACAAAGCCCTCCAGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGG AGGAGATGACCAAGAACCAGTCACTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCAGCATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAGCCTCCGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACACTACACCGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA
47	ВКД FLT3L (Δ С-конт. 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85)) - бесшарнирный hG1 (M252Y/S254T/T256E)	ACCCAGGACTGCTCCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTACC TGCTGCAGGACTATCCTGTGACCGTGGCCAGCAACTGCAGGATGAAGAAGCTGTGTGGTGGACTGTGGCGACTGG TGCTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCCTCAAGATGCAGGGACTGCTGGAAGAAGT AACACAGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGCAGCTTTCAGCCTCCTCCATCTGCCTGAGATTCGTGCAGACCA ATCTCCCGCTGCTGCAAGAGACTGTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGGCAAACTTCTCT CGGTGCTGGAAGTGCAGTGTACGCTGATTTCTTCTACCCTGCTCCACCTTGGAGCCTAGACCTTTGGAAGCTA CAGCTGGCCGGCCAAAGCGTGTCTCTTCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGTACATCACCCGGCAGCCTGAAG TGACATGCGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCGAAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCTGGAA GTGCACAACGCCAAGACCAAGCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGT GCTGCACAGGATTTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGTGTCAAACAAGCCCTGCTGCTCTATCG AAAAAGCCTATCCAAAGCCAAAGGGCCAGCCTAGGGAACTCAGGTTTACACCTGCCACCTAGCCGGGAAGAG ATGACAAAACAGGTTGCTGACCTGCTGCTGTTCAAGGCTTCTACCATCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG TCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGACCACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTTCTCTGTACT CCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGCAAA

<p>48</p> <p>FLT3L ECD - hG4 S228P/L235E/ M252Y/ S254T/T256E)</p>		<p>ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGAC TACCTGTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGCTGTGGTGGACTGTGGC GACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGG AAAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGGCCCTTCCAGCCTCCTCCTGCCTGAGATTTCGT GCAGACCAACATCAGCAGACTGTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAAGCCTTGGATCACCAG ACAGAAGCTTCCAGCCGGTGCCTGGAAGTGCAGTGTACGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCT AGACCTTGGAAAGCCAGCTCCACCGCTCTCAAGAATCTAAGTACGGCCCTCCTGCCCTCTTGGCCAG CCCCTGAATTTGAGGGCGGACCCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCCTGTACATCACCCG GGAACCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGCCAGGAAGATCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGT GGACGGCTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGG TGTCCGTGTGACAGTGTGCACCGACTGGCTGAAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTTCCAAACAGG GCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGCAACCCAGGTGTACACAC TGCTCCAAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTC CGATATCCCGTGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGACAACAACAGGACCAACCCCTGTGCTGGA CAGCGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGTTGGAGGAAGGCAACGTGT CAGCTGCAGCGTGTGACAGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGCAAA ACCCAGGACTGCTCCTTCCAGCACTCCCTATCTCTTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTA CCTGTGCAGGACTACTCTGTGACCGTGGCCAGCAACCTGCAGGATGAAGAACTGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCCAAGATGCAGGGACTGCTGGA AAGAGTGAACACAGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGGCCTTTACAGCTTTCAGCTTTCAGCTTTCAGCT CAGACCAACATCTCCCGCTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGTGTGGCCCTGAAAGCCTTGGATCACC AGAACTTCTCTCGGTGCTGGAAGTGCAGTGTGAGCTGATTTCTTCTACCTGCCTCACCTTGGAGCCCTAGA CCTTTGGAGGCTACAGCTCCTACCGCTCCTCAAGAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTTGCTCCATGTCTGCTG AGAATTTGAAGCGGCCAAGCGTGTCTGTTCTCCAAAGCCTAAGGACACCCCTGTACATCACCCGCGAG CCTGAAGTGACATGCGTGGTGGTGGATGTGCCAAGAGGACCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGAC GGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCAGCTACAGAGTGTGTCTC GTGCTGACCGTGTGACACAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTCAAGGTTTCCAACAGGGCCCTG CCTAGCTCCATCGAAAAGACCACTTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAAGAGAACCTCAGGTGTACACATGCCT CCAAGCCAAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCATCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGTCTAACGGCCAGCTGAGAACTACAAGACCAACCTCCTGTGCTGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTGACTCTCGCTGACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCT GCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTGCTGGGCAAA</p>
<p>49</p> <p>FLT3L ECD - hG4 S228P/L235E/ M252Y/ S254T/T256E)</p>		<p>ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGAC TACCTGTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGCTGTGGTGGACTGTGGC GACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGG AAAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGGCCCTTCCAGCCTCCTCCTGCCTGAGATTTCGT GCAGACCAACATCAGCAGACTGTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAAGCCTTGGATCACC AGAACTTCTCTCGGTGCTGGAAGTGCAGTGTGAGCTGATTTCTTCTACCTGCCTCACCTTGGAGCCCTAGA CCTTTGGAGGCTACAGCTCCTACCGCTCCTCAAGAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTTGCTCCATGTCTGCTG AGAATTTGAAGCGGCCAAGCGTGTCTGTTCTCCAAAGCCTAAGGACACCCCTGTACATCACCCGCGAG CCTGAAGTGACATGCGTGGTGGTGGATGTGCCAAGAGGACCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGAC GGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCAGCTACAGAGTGTGTCTC GTGCTGACCGTGTGACACAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTCAAGGTTTCCAACAGGGCCCTG CCTAGCTCCATCGAAAAGACCACTTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAAGAGAACCTCAGGTGTACACATGCCT CCAAGCCAAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCATCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGTCTAACGGCCAGCTGAGAACTACAAGACCAACCTCCTGTGCTGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTGACTCTCGCTGACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCT GCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTGCTGGGCAAA</p>
<p>50</p> <p>FLT3L ECD - hG4 (S228P/F234A/L235A/ M252Y/ S254T/T256E)</p>		<p>ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGAC TACCTGTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGCTGTGGTGGACTGTGGC GACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGG AAAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGGCCCTTCCAGCCTCCTCCTGCCTGAGATTTCGT GCAGACCAACATCAGCAGACTGTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAAGCCTTGGATCACCAG ACAGAAGTTCAGCCGGTGCCTGGAAGTGCAGTGTGACGCCGATAGCAGCACACTGCTCCGCTTGGAGTCT AGACCTTGAAGCCACAGCTCCACCGCTCCTCAAGAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCTCCATGTCTGCTC TCCAGAAGCTGCTGGCGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCAAGCCTAAGGACACCCCTGTACATCACCCG GAACCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTGCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTG GACGGCTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGT GTCCGTGTGACAGTGTGCAACAGGACTGGTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTTCCAAACAGGG CCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGCAACCCAGGTGTACACACT GCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGTGAAAGGCTTCTACCCCTC GATATCGCCGTGGAATGGGAGACAACGGCCAGCCGAGAAACAACACTACAAGACCAACCCCTGTGCTGGAC AGCGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTT AGCTGCAGCGTGTGACAGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTGCTGGGCAAA</p>
<p>51</p> <p>FLT3L ECD - hG4 (S228P/F234A/L235A/ M252Y/ S254T/T256E)</p>		<p>ACCCAGGACTGCTCCTTCCAGCACTCCCTATCTCTTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTA CCTGTGCAGGACTACTCTGTGACCGTGGCCAGCAACCTGCAGGATGAAGAACTGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCCAAGATGCAGGGACTGCTGGA AAGAGTGAACACAGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGGCCTTTACAGCTCCTCCTCCTGCCTGAGATTTCGT CAGACCAACATCTCCCGCTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAAGCCTTGGATCACC AGAACTTCTCTCGGTGCTGGAAGTGCAGTGTGAGCTGATTTCTTCTACCTGCCTCACCTTGGAGCCCTAGA CCTTTGGAGGCTACAGCTCCTACCGCTCCTCAAGAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCTCCATGTCTGCTC AGAAGTGTGGCGGACCAAGCGTTTCTGTTCTCCAAAGCCTAAGGACACCCCTGTACATCACCCGCGAG CCTGAAGTGACATGCGTGGTGGTGGATGTGTCCAAAGAGGACCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGAC GGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGTGACACAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTTCAACAGGGCCCTG CCTAGCTCCATCGAAAAGACCACTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAAGAGAACCTCAGGTGTACACACTGCCT CCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCATCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGTCTAACGGCCAGCTGAGAACTACAAGACCAACCTCCTGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTGACTCTCGCTGACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCT GCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTGCTGGGCAAA</p>

<p>52</p>	<p>ВКД аглико-FLT3L (S128A/S151A) бесшпирный hG1 (M252Y/S254T/T256E)</p>	<p>ATGACAGTTTGGCTCCAGCTTGGTCCCTACAACCTACCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTCTGGCCTGTCTGG CACCCAGGACTGTTCCTCCAGCACTCCCTATCTCCAGCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTAT CTGCTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGTGTGGTGGCCTGTGGCAGCTG GTGTTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACCGTGGCCGGCTCTAAGATGCAGGGCTGTGGAAAGAGT GAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGGCCCTTTCAGCCTCTCCATCTCCGCTGAGATTCGTGCAGCAAT ATCGCCCGGCTGCTGCAAGAGACATCCGAGCAGCTGGTGGCTTGAAGCCCTGGATCACCAGACAGAAGTTCGCC CGGTGTCTGGAAGTGCAGTGTGACCTGACAGCTTACCTTGCCTCCACCTTGGAGCCCTAGACCTTGGAAAGT ACCGCTCCAACCGCTCTCAAGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCTCTACATC ACCCGGAAACCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGCAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTA CGTGACGGCGTGGAGGTGCATATGCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCGTGTGG TCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGCTCCCAACAAAGCC TCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCAGAAACACAGGTGTACACCTGCC CCATCCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGACGCCGGAACAACACTACAAGACCAGCTCCGCTGCTGAGTCCGAGCG CTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA</p>
<p>53</p>	<p>ВКД аглико-FLT3L (S128A/S151A) бесшпирный hG1 (M252Y/S254T/T256E)</p>	<p>ACCCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTACC TGCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACTGCAGGATGAAGAAGTGTGGTGGACTGTGGCAGCTGG TGCTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCCAAGATGCAGGAGCTGTGGAAGAGTG AACACAGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGGCCCTTTCAGCCTCTCCATCTGCTGAGATTCGTGCAGCAAT ATCGCCCGGCTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAAGCCTGGATCAGACAGAACTCCGCC CGTGTCTGGAAGTGCAGTGTGACCTGATTTCTTACCTGCCTCCACTTGGAGCCCTAGACCTTTGGAGGCTA CAGCTCTACTGCTCTCAAGGGGGCCAAAGCGTTTCTGTCTTCCAAAGCCTAAGGACACCTGTACATCAC CCGCGAGCTGAAAGTGCATGCGTGGTGGTGGATGTGCCACAGGAGCAGCCGAAAGTGAAGTCAATGGTACGT GGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGCAAGCCAGCTAGAGAGGAACAGTCAACTCCACCTACAGAGTGGT CCGTGTGACCGTGTGCACCAAGGATTGGTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGTGTCCAACAAGGCCCTG CTTGCTCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCTAGGGAACCTCAGTTTACACCTGCCACT AGCCGGGAAGAGATGACCAAAAACAGGTGTCTCTGACTGCTGGTCAAGGGCTTCTACCGCTGATATCGCC GTGGAATGGAGTCTAACGGCCAGCTGAGAACAACACTACAAGACCACCTCTGTGCTGGACTCCGACGGCTC ATTTCTCTGACTCCAAGTGCAGTGGACAAGTCTCGTGGCAGCAGGGGAACGTGTCTCTGTCTGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGCAAA</p>
<p>54</p>	<p>ВКД FLT3L (Δ C-конец 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85) - hG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E)</p>	<p>ACACAGGATTGCAGTTCACGACAGCCCCATCAGCAGCGATTCGCGGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGAC TACTGTGTCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAACTTCGAGGACGAAGAAGTGTGGTGGACTGTGGC GACTGGTGTCTGGCTCAGAGATGGATGGAAACGGCTGAAAACAGTGGCCGCTCAGCAAGATGCAGGACTGTGG AAAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGGCCCTTCCAGCTCTCCATCTGCCTGAGATTCGT GCAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAAGCCTGGATCACCAG ACAGAACTTCAGCCGGTGCCTGGAAGTGCAGTGTGACGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCT AGACCTCTGGAAGCCACAGCTGAGTCTAAGTACGGCCCTCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGCTG CGCGCCCTTCCGCTTTCTGTTCCTCCAAAGCCAAAGGACACCTGTACATCACCCGGGAACCCGAAAGTGC CTTGCTGGTGGTGGATGTGTCCAGGAAGATCCGAGGTGCAGTTCAATTTGTACGTGGACGGCGTGGAAAT GCACAACGCCAAGCCAAAGCCAGAGAGGAACAGTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACAGT GCTGCACCAAGGACTGGTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCAT CGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGGAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGA AGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGTGAAAGGGCTTACCCCTCCGATATCCGCTGGAA TGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATT TCCCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTTTACAGCTGCAGCGTGTATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGCAAA</p>
<p>55</p>	<p>ВКД FLT3L (Δ C-конец 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85) - hG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E)</p>	<p>ACCCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTA CCTGTGTCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACTGCAGGATGAAGAAGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCCAAGATGCAGGAGCTGTGGA AAGAGTGAACACAGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGGCCCTTTCAGCCTCTCCATCTGCCTGAGATTCGTG CAGACCAACATCTCCCGCTGTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAAGCCTGGATCACCAGCC AGAACTTCTCTCGGTGCCTGGAAGTGCAGTGTGACCGTGTCTTCTTACCTGCCTCCACTTGGAGCCCTAGA CCTTGGAAAGTACCCCGAGTCTAAGTACGGACCTCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGTGGCG GACCAAGCGTTTCTGTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCTGTACATCACCCGCGAGCCTGAAAGTGCATG CGTGGTGGTGGATGTGTCCAAAGAGGACCCCGAGGTGCAGTTCAATTTGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGC AACCAGCAAGCCAAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACTACAGAGTGGTGTCCGTGACCGTGTG CACACAGGATTGGTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTAGCTCCATCGA AAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAAGAGAACCTCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAAAGAGA AATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACTGCTGGTCAAGGGCTTACCCATCCGATATCGCCGTGGAATGG GAGTCTAACGGCCAGCTGAGAACAACACTACAAGACCACCTCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTTT TGTACTCTCGCTGACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTCTCTGCTGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGCAAA</p>

56	ВКД FLT3L (Δ C-кониц. 10AK (LEАТАРТАРQ; SEQ ID NO:90))-hG1 (M252Y/S254T/T256E)	ACACAGGATTGCAGTTCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGAC TACCTGTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATTCGAGGACGAAGAAGCTGTGTGGTGGACTGTGGC GACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGG AAAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTCCAGCCTCCTCCATCCTGCCTGAGATTCTGT GCAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGTGGTGGCCCTGAAAGCTTGGATCACCAG ACAGAACTTCAGCCGGTGCCTGGAAGTGCAGTGTACGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCTCT AGACCTGGGGACCGTCACTCTCTCTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCTACATCACCCGGGAACCTG AGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCG TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCTGGTGTGGTACGCTCC TCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAG CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCAT CCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCAGATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGACAACCTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACG GCTCTCTCTCTCAAGCAAGCTCACCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCCAGGGGAACGTTCTCTCATGCTC CGTATGATGATAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAAGGCTCTCTCTCCGGGTTAA
57	ВКД FLT3L (Δ C-кониц. 10AK (LEАТАРТАРQ; SEQ ID NO:90))-hG1 (M252Y/S254T/T256E)	ACCCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTA CTGTCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACCTGCAGGATGAAGAAGCTGTGTGGTGGACTGTGGC ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCCAAGATGCAGGACTGCTGGA AAGAGTGAACACAGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTTACGCTCTCCATCCTGCCTGAGATTCTGT CAGACCAACATCTCCCGGTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAAGCTTGGATCCCGC AGAACTTCTCTGGTGCCTGGAATGCAGTGTGAGCTGATTCTTCTACCTGCCTCCACTTGGAGTCTAGA CCTGGCGGACCAAGCGTGTCTGTCTTCCAAAGCCTAAGGACACCTGTATCACCCGCGACTGAAG TGACATGCGTGGTGGTGGATGTGCCACGAGGACCCGAAGTGAAGTCAATTTGTACGTGGACGGCTGG AAGTGCACAACGCCAAGCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCAACAGATGGTGTGGTGGTGGTGA CCGTGTGCACCAGGATGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAG CTATCGAAAAGACATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCTCAGGTTTACACCTGCCACTAGCC GGGAAGAGATGACCAAAAACAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCATCCGATATCGCCG GGAATGGGAGTCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCTCTGTGGTGGACTCCGACGGCTC ATTCTTCTGTACTCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTTCTCTGTCTGTG ATGCACAGGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGCAAA
58	ВКД FLT3L (Δ C-кониц. 10AK (LEАТАРТАРQ; SEQ ID NO:90))-hG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E)	ACACAGGATTGCAGTTCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGAC TACCTGTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATTCGAGGACGAAGAAGCTGTGTGGTGGACTGTGGC GACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGTGG AAAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTCCAGCCTCCTCCATCCTGCCTGAGATTCTGT GCAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGTGGTGGCCCTGAAAGCTTGGATCACCAG ACAGAATTCAGCCGGTGCCTGGAAGTGCAGTGTACGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCTT AGACCTGAGTCTAAGTACGGCCCTCTTGTCTTCCATGTCTGTCTCCAGAAAGCTGTGGCGGCCCTCCGTT TCTGTCTCCCTCAAAGCCTAAGGACACCTGTACATCACCCGGGAACCCGAAGTGCCTGCCTGGTGGTGGAT GTGTCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTTGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGAAC AAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGAGTACAAGTGTCAAGTGTCCAACAAGGGCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACATCAGC AAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGC CAGCCCGAGAACACTACAAGACCACCCCTGTGTGACAGCAGCAGCGCTATCTCTCTGTACAGCAGAC TGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTTTACAGTGCAGCGTGTGACAGGAGCCCTGCACA ACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTCCCTGGCAAA
59	ВКД FLT3L (Δ C-кониц. 10AK (LEАТАРТАРQ; SEQ ID NO:90))-hG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E)	ACCCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTA CTGTCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACCTGCAGGATGAAGAAGCTGTGTGGTGGACTGTGGC ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCGTGGCCGGCTCCAAGATGCAGGGACTGTGG AAGAGTGAACACAGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTTACGCTCTCCTCCATCCTGCCTGAGATTCTGT CAGACCAACATCTCCCGGTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAAGCTTGGATCACC AGAACTTCTCTGGTGCCTGGAAGTGCAGTGTACGCTGATTCTTCTACCTGCCTCCACTTGGAGCCCTCG CTGAATCTAAGTATGGCCCTCTTGTCTCCTGCTGCTCCAGAAAGCTGTGGCGGACCAAGCGTTTCTCT GTTTCTCAAAGCCTAAGGACACCTGTACATCACCCGGAGCCTGAAAGTGCAGTGGTGGTGGTGGATGTG TCCCAAGAGGACCCCGAGGTGCAGTTCAATTTGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACTACAGAGTGGTGTCCGTGTGACCGTGTGCACCAGGATTTGGTGA ACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGGCTGCCTAGCTTCAATGCAAAAAGACCATCTCCAAGG CCAAGGGCCAGCAAGAAACCTCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAG GTGTCCCTGACTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCATCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCTAACGGCCAG CTGAGAACAACTACAAGACCACCTCTGTGTGGACTCCGACGGCTCTTTCTTCTGTACTCTCGCTGACC GTGGACAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCAACGTTTCTCTGTCTGTGATGACAGGAGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTCCCTGGCAAA

60	ВКД аглико-FLT3L (Δ С-конт. 10АК (LEАРТАРQ; SEQ ID NO:90)) (S128A/S151A) - hG4 S228P/F234A/L235A	<p>ACCCAGGACTGTTCCCTCCAGCACTCCCCTATCTCCAGCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCGGACT ATCTGCTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAAGAACTGTGGTGGCCCTGTGGCG ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACCGTGGCCGGCTCTAAGATGCAGGGCCTGCTGGA AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTTACGCTCCTCCATCCTGCCTGAGATTCGTG CAGACCAATATCGCCCGCTGCTGCAAGAGACATCCGAGCAGCTGGTGGCTTGAAGCCCTGGATCACCAGA CAGAACTTCGCCCGGTGTCTGGAAGTGCAGTGTGACGCTGACAGCTTACCCTGCCTCCACTTGGAGCCCTA GACCTGAGTCTAAGTACGGCCCTCCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGCCCTTCCGTGTTT CTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCTGATGATCTCTCGGACCCTGAAGTGCACCTGGTGGTGGATG TGTCCTAAGAGGATCCCGAGGTGCAAGTCAATGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACTACAGAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT GAAAGGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAACAAGGGCTGCCTTCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAA GGCCAAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGGTTTACACCTGCCTCCAAAGCCAAAGGAAATGACCAAGAACCA GGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAG CCTGAGAACAACTACAAGACCACTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTGTACTCCCGCTGAC CGTGGACAAGTCCAGATGGCAAAGGGCAACGTGTCTCTGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCA CTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGCAA</p>
61	ВКД аглико-FLT3L (Δ С-конт. 10АК (LEАРТАРQ; SEQ ID NO:90)) (S128A/S151A) - hG4 (S228P/F234A/L235A/ M252Y/S254T/T256E)	<p>ACCCAGGACTGTTCCCTCCAGCACTCCCCTATCTCCAGCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCGGACT ATCTGCTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAAGAACTGTGGTGGCCCTGTGGCG ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACCGTGGCCGGCTCTAAGATGCAGGGCCTGCTGGA AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTTACGCTCCTCCATCCTGCCTGAGATTCGTG CAGACCAATATCGCCCGCTGCTGCAAGAGACATCCGAGCAGCTGGTGGCTTGAAGCCCTGGATCACCAGA CAGAACTTCGCCCGGTGTCTGGAAGTGCAGTGTGACGCTGACAGCTTACCCTGCCTCCACTTGGAGCCCTA GACCTGAGTCTAAGTACGGCCCTCCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCGCCCTTCCGTGTTT CTGTTCCCTCCAAAGCCAAAGGACACCTGTACATACCCGGGAAACCCGAAGTGAAGTGCCTGGTGGTGGATG TGTCCTAAGAGGATCCCGAGGTGCAAGTCAATGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGCACACGAGGACTGGC TGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAACAAGGGCTGCCTCCAGTCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCCGGCAACCCAGGTTTACACACTGCCTCCAAAGCCAGGAAAGATGACCAAGAAC AGGTGTCCCTGACCTGTCTGTGAAAGCTTCTACCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCA GCCCGAGAACAACTACAAGACCACTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATCTTCTGTACTACAGCAGACTG ACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGTGACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGCAA</p>
62	Мышиный суррогат mFLT3L ECD - mG2a Fc (L234A/L235A/ P329G)	<p>ACCCCTGACTGCTACTTCAGCCACTCTCTATCTCCAGCAACTTCAAAGTGAAGTTCGCCGAGCTGACCGACCATC TGCTGAAGGACTATCCTGTGACCGTGGCCGTGAACCTGCAGGACGAAAGCAACTGCAAGGCCCTGTGGTCCCTGT TTCTGGCCAGAGATGGATCGAGCAGCTGAAAACCGTGGCTGGCTCCAAGATGCAGACCTGCTGGAAGATGTG AAACCCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTCCAGCTCTGCTGAGTGCCTGAGATTGCTGCAGACCAAC ATCTCCACCTGTGAAGGACACATCCACCCAGCTGTGCGCCCTGAAGCCTTGTATCGGCAAGGCCCTGCCAGAAC TTCTCCCGTGTCTGGAAGTGCAGTGCAGCCTGACTCTCCACTGCTGCCACCTAGAAGCCCTATCGCTCTGG AAGCTACCGAGCTGCCTGAGCCTAGAGGCCCTACCAATCAAGCCTTGTCTCCATGCAAGTGCCTCCCTCAATG CTGCTGGTGGCCCTTCCGTGTCTATCTTCCACCTAAGATCAAGGACGTGTGATGATCTCCCTGTCTCTATCGTG ACCTGCGTGGTGGGACGTGTCCGAGGATGATCTGACGTGCAGATCAGTGGTTCGTGAACAACGTGGAAGTG CACACCGCTCAGACCCAGACACAGAGAGGACTACAACAGCACCTGAGAGTGGTGTGCTGCCCTGCCTATCCA GCACCAAGGATTGGATGTCCGGCAAAGAATTCAAGTGAAGTGAACAACAAGGACCTGGGGCTCCATCGAGC GGACCATCTTAAGCCTAAGGGATCCGTGAGAGCCCTCAGGTGTACGTCTGCTCCACCTGAGGAAGAGATGA CCAAGAAACAAGTGAACCTGACCTGCATGGTCAACCGACTTCAATGCCGAGGACATCTACGTGGAATGGACCAAC AACGGCAAAGGACCGCTGAACCTACAAGAACACCGAGCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTACTTATGACTCC AAGTGCCTGCTGAGAAAGAACTGGGTGAGAGAACTCTACTCTGCTCCGTGGTGCACGAGGCCCTGCA CAATCACCACACCACCAAGTCTTCTCTCGGACCCCTGGGCAA</p>
63	Мышиный суррогат mFLT3L ECD (C136S) mG2a Fc (L234A/ L235A/P329G)	<p>ACCCCTGACTGCTACTTCAGCCACTCTCTATCTCCAGCAACTTCAAAGTGAAGTTCGCCGAGCTGACCGACCATC TGCTGAAGGACTATCCTGTGACCGTGGCCGTGAACCTGCAGGACGAAAGCAACTGCAAGGCCCTGTGGTCCCTGT TTCTGGCCAGAGATGGATCGAGCAGCTGAAAACCGTGGCTGGCTCCAAGATGCAGACCTGCTGGAAGATGTG AAACCCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTCCAGCTCTGCTGAGTGCCTGAGATTGCTGCAGACCAAC ATCTCCACCTGTGAAGGACACATCCACCCAGCTGTGCGCCCTGAAGCCTTGTATCGGCAAGGCCCTGCCAGAAC TTCTCCCGTGTCTGGAAGTGCAGTGCAGCCTGACTCTCCACTGCTGCCACCTAGAAGCCCTATCGCTCTGG AAGCTACCGAGCTGCCTGAGCCTAGAGGCCCTACCAATCAAGCCTTGTCTCCATGCAAGTGCCTCCCTCAATG CTGCTGGTGGCCCTTCCGTGTCTATCTTCCACCTAAGATCAAGGACGTGTGATGATCTCCCTGTCTCTATCGTG ACCTGCGTGGTGGGACGTGTCCGAGGATGATCTGACGTGCAGATCAGTGGTTCGTGAACAACGTGGAAGTG CACACCGCTCAGACCCAGACACAGAGAGGACTACAACAGCACCTGAGAGTGGTGTCTGCCCTGCCTATCCA GCACCAAGGATTGGATGTCCGGCAAAGAATTCAAGTGAAGTGAACAACAAGGACCTGGGGCTCCATCGAGC GGACCATCTTAAGCCTAAGGGATCCGTGAGAGCCCTCAGGTGTACGTCTGCTCCACCTGAGGAAGAGATGA CCAAGAAACAAGTGAACCTGACCTGCATGGTCAACCGACTTCAATGCCGAGGACATCTACGTGGAATGGACCAAC AACGGCAAAGGACCGCTGAACCTACAAGAACACCGAGCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTACTTATGACTCC AAGTGCCTGCTGAGAAAGAACTGGGTGAGAGAACTCTACTCTGCTCCGTGGTGCACGAGGCCCTGCA CAATCACCACACCACCAAGTCTTCTCTCGGACCCCTGGGCAA</p>

64	ВКД FLT3L- бесшарнирный моно- Fc	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACTA CCTGCTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGCTGTGTGGTGGACTGTGGCGACT GGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGAAGA GTGAACACCCGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGGCCCTTCCAGCTCCTCATCTGCTGAGATTCGTGCAGACC AACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGACAGAATT CAGCCGGTGCCTGGAAGTGCAGTGTACGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCCCTGGAGTCTAGACCTCTGGA AGCCACAGCTCCACCCTCTCAAGGGCGGACCGTCACTTCTGTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGAT GATCAGCAGAACCCTGAAGTGAAGTGTGGTGGATGTGCCACAGGATCCCAAGTGAAGTCAATTG GTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGA GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCCAGGATGGCTGAAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGCAACAA GGCCCTGCCTGCTCTATCGAAGAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCTAGGGAACCCCAAGGTGTACAAA AGCCTCCAAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCCTGTCAAGGGCTTTACCCAGC GACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAAACAACATAAGACCACCGTGCCTGTGCTGGACG CGACGGCTCTTTAGACTGGCCAGCTACCTGACCTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAAGCT CAGCGTGTGCACGAGCCCTGCACAACCACTACCCCAAGAGTCCCTGTCTGAGCCCCGGCAAA
65	ВКД FLT3L (H8Y) - Fc бесшарнирного hG1	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGTACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACTA CTGCTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGCTGTGTGGTGGACTGTGGCGACTG GTGCTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGAAGAAGT GAACACCCGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGGCCCTTCCAGCTCCTCATCTGCTGAGATTCGTGCAGACCA CATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGACAGAATTCA GCCGTGCTGGAAGTGCAGTGTACGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCCCTGGAGTCTAGACCTCTGGAAG CCACAGCTCCACCCTCTCAAGGGCGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCTCATGAT CTCCGGACCCCTGAGGTCAATGCTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA CTGTGACGGCGTGGAGGTGCAATATGCCAAGACAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAAGCAGCAGTACCGTGTGG TCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGGCC TCCAGCCCCATCGAAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCC CCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAGAGCTCTATCCACAGCAGCAGC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGGGAACAATAAGACCACCTCCCTGCTGCTGAGCTCCGACGG CTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGTCCGT GATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA
66	ВКД FLT3L (K84E) - Fc бесшарнирного hG1	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGAC TACCTGCTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGCTGTGTGGTGGACTGTGGC GACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGG AAAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCTGTGACCGAGTGCCTTCCAGCTCCTCATCTGCTGAGATTCGT GCAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAG ACAGAACTTACGCCGGTGCCTGGAAGTGCAGTGTACGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCCCTTGGAGTCT AGACCTCTGGAAGCCACAGCTCCACCGCTCTCAAGGGCAGCCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGGAGGAGCAGT ACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAAGAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCC GAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGGC TGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGGAGAACAATA AGACCAGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGCTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCGAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCCGGGTA
67	ВКД FLT3L (H8Y/K84E) Fc бесшарнирного hG1	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGTACAGCCCCATCAGCAGCGATTTCCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGAC TACCTGCTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGCTGTGTGGTGGACTGTGGC GACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGG AAAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCTGTGACCGAGTGCCTTCCAGCTCCTCATCTGCTGAGATTCGT GCAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAG ACAGAACTTACGCCGGTGCCTGGAAGTGCAGTGTACGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCCCTTGGAGTCT AGACCTCTGGAAGCCACAGCTCCACCGCTCTCAAGGGCAGCCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGGAGGAGCAGT ACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAAGAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCC GAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGGAGAACAATA AGACCAGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGCTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCGAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCCGGGTA

68	ВКД аглико-FLT3L (Δ С-конт. 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85)) (S128A/S151A) - hG4 (S228P/F234A/L235A/ M252Y/S254T/T256E)	ACCCAGGACTGTTCTCCAGCACTCCCCTATCTCCAGCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACT ATCTGCTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAACTGTGGTGGCCCTGTGGCG ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACCGTGGCCGGCTCTAAGATGCAGGGCCTGCTGGA AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCAGCTTTCAGCTCCTCCATCTCGCTGAGATTCGTG CAGACCAATATCGCCGGCTGTCTGCAAGAGACATCCGAGCAGCTGGTGGCTCTGAAGCCCTGGATCACCAGA CAGAACTTCGCCGGTGTCTGGAAGTGCAGTGTGACGCTGACAGCTCTACCCCTGCCCTCCACTTGGAGCCCTA GACCTCTGGAAGCTACCGCTGAGTCTAAGTACGGCCCTCCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGCTGGC GGCCCTTCGGTGTCTGTTCCTCCAAAGCCcAAGGACACCCCTGtacATCaccCGGgaaCCCGAAAGTGACCTGGT GGTGGTGGATGTGTCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTC AATTTGGTACGTGGACGGCTGGAAGTGCACAA CGCCAAAGCCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCCGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGCA CCAGGACTGGCTGAACCGCAAGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAA AACCATCAGCAAAGGCCAAGGGCCAGCCCGGAAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG AGCAACGGCCAGCCGAGAACTACAAGACCACCCCTGTGTGGACAGCCGGCTCATCTTCCTGT ACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCCAACGTGTTACAGTGCAGCGTGTATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGCAA
69	ВКД FLT3L (Δ С-конт. 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85)) – линкер SST/AAA - hG4 (S228P/F234A/L235A/ M252Y/S254T/T256E)	ACCCAGGACTGTTCTCCAGCACTCCCCTATCTCCAGCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACT ATCTGCTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAACTGTGGTGGCCCTGTGGCG ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACCGTGGCCGGCTCTAAGATGCAGGGCCTGCTGGA AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCAGCTTTCAGCTCCTCCATCTCGCTGAGATTCGTG CAGACCAATATCGCCGGCTGTCTGCAAGAGACATCCGAGCAGCTGGTGGCTCTGAAGCCCTGGATCACC CAGAACTTCTCGGTGTCTGGAAGTGCAGTGTGACGCTGTGCTGCCCTGAGTGTGCTGCCCTGAGGACCTAG ACCTCTGGAAGTACCGCCGAGTCTAAGTACGGACCTCCTTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGCTGGC GGCCCTTCGGTGTCTGTTCCTCCAAAGCCcAAGGACACCCCTGtacATCaccCGGgaaCCCGAAAGTGACCTGGT GGTGGTGGATGTGTCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTC AATTTGGTACGTGGACGGCTGGAAGTGC ACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCCGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGC TGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAAAGGGCCTGCCAGCTCCATCG AGAAAACCATCAGCAAAGGCCAAGGGCCAGCCCGGAAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACTACAAGACCACCCCTGTGTGGACAGCGACGGCTCATCTTC CCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCCAACGTGTTACAGTGCAGCGTGTATGCA CGAGGCCCTGCACAACCACTACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGCAA
70	ВКД FLT3L (Δ С-конт. 5AK (PTAPQ; SEQ ID NO:85)) – линкер SST/AAA; S170A/S180A - hG4 (S228P/F234A/L235A/ M252Y/S254T/T256E)	ACCCAGGACTGTTCTCCAGCACTCCCCTATCTCCAGCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACT ATCTGCTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAACTGTGGTGGCCCTGTGGCG ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACCGTGGCCGGCTCTAAGATGCAGGGCCTGCTGGA AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCAGCTTTCAGCTCCTCCATCTCGCTGAGATTCGTG CAGACCAATATCGCCGGCTGTCTGCAAGAGACATCCGAGCAGCTGGTGGCTCTGAAGCCCTGGATCACC CAGAACTTCTCGGTGTCTGGAAGTGCAGTGTGACGCTGTGCTGCCCTGAGTGTGCTGCCCTTGGCTCCTCG ACCTCTGGAAGTACAGCCGAGGTAAGTATGGCCCTCCTTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGCTGGC GGCCCTTCGGTGTCTGTTCCTCCAAAGCCcAAGGACACCCCTGtacATCaccCGGgaaCCCGAAAGTGACCTGGT GGTGGTGGATGTGTCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTC AATTTGGTACGTGGACGGCTGGAAGTGC ACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCCGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGC TGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAAAGGGCCTGCCAGCTCCATCG AGAAAACCATCAGCAAAGGCCAAGGGCCAGCCCGGAAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACTACAAGACCACCCCTGTGTGGACAGCGACGGCTCATCTTC CCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCCAACGTGTTACAGTGCAGCGTGTATGCA CGAGGCCCTGCACAACCACTACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGCAA

4. Векторы и клетки-хозяева.

Кроме того, предложены векторы, содержащие один или более полинуклеотидов, кодирующих один или более слитых белков FLT3L-Fc, описанных в данном документе. Вектор может быть любого типа, например, рекомбинантный вектор, такой как вектор экспрессии. Векторы включают, без ограничения, плазмиды, космиды, бактериальные искусственные хромосомы (BAC) и дрожжевые искусственные хромосомы (YAC), а также векторы, полученные из бактериофагов или вирусов растений или животных (включая человека). Векторы могут содержать точку начала репликации, распознаваемую предпологаемой клеткой-хозяином, а в случае векторов экспрессии, промотор и другие регуляторные области, распознаваемые клеткой-хозяином. В дополнительных вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий антитело по изобретению, функционально связанный с промотором и, необязательно, дополнительными регуляторными элементами. Некоторые векторы способны к автономной репликации в хозяине, в которого они введены (например, векторы, имеющие бактериальную точку начала репликации, могут реплицироваться в бактериях). Другие векторы могут быть интегрированы в геном хозяина при введении в хозяина и, таким образом, реплицироваться вместе с геномом хозяина. Векторы включают, без ограничения, векторы, подходящие для рекомбинантного продуцирования описанных в данном документе антител.

Выбор вектора зависит от применяемых рекомбинантных процедур и используемого хозяина. На введение векторов в клетки-хозяева может влиять, среди прочего, трансфекция фосфатом кальция, вирусная инфекция, трансфекция, опосредованная DEAE-декстраном, трансфекция липофектамином или электропорация. Векторы могут реплицироваться автономно или могут реплицироваться вместе с хромосомой, в которую они были интегрированы. В определенных вариантах осуществления векторы содержат один или более селективных маркеров. Выбор маркеров может зависеть от выбранных клеток-хозяев. К ним относятся, помимо прочего, ген устойчивости к канамицину, неомицину, пурамицину, гигромицину, зеоцину, ген тимидинкиназы вируса простого герпеса (HSV-TK) и ген дигидрофолатредуктазы мыши (dhfr). Векторы, содержащие одну или более молекул нуклеиновых кислот, кодирующих слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, функционально связанные с одной или более молекулами нуклеиновых кислот, кодирующих белки или пептиды которые могут использоваться для выделения слитых белков FLT3L-Fc, также охватываются данным изобретением. Эти белки или пептиды включают, без ограничения, глутатион-S-трансферазу, белок, связывающий мальтозу, металл-связываю-

ший полигистидин, зеленый флуоресцентный белок, люциферазу и бета-галактозидазу.

В других вариантах осуществления используется вектор pcDNA™3.1 + (ThermoFisher, штат Массачусетс).

В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор включает онколитический вирусный вектор. При необходимости онколитический вирусный вектор может быть ДНК-вирусом или РНК-вирусом. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор получают из семейства вирусов, выбранного из группы, состоящей из следующего: Adenoviridae (например, аденовирус), Arenaviridae (например, вирус лимфоцитарного хориоменингита, Cali mammarenavirus (он же вирус Пичинде), Poxviridae (например, вирус осповакцины), Herpesviridae (например, герпесвирус, например, HSV-1), Parvoviridae (например, парвовирус H1), Reoviridae (например, реовирус), Picornaviridae (например, вирус Коксаки, вирус долины Сенека, полиовирус), Paramyxoviridae (например, вирус кори, вирус болезни Ньюкасла (NDV)), Rhabdoviridae (например, вирус везикулярного стоматита (VSV)), Togaviridae (например, альфавирус, вирус Синдбис), Enteroviridae (например, эховирус). Использование онколитических вирусов в противораковой терапии описано, например, в Fukuhara, et al., *Cancer Sci.* (2016) 107(10): 1373-1379; Kaufman, et al., *Nat Rev Drug Discov.* (2015) 14(9):642-62; Hamid, et al., *Cancer Immunol Immunother.* (2017) 66(10): 1249-1264; Taguchi, et al., *Jnt J Urol.* (2017) 24(5):342-351; и Buijs, et al., *Hum Vaccin Immunother.* (2015) 11(7):1573-84.

Изобретение также относится к клеткам-хозяевам, содержащим нуклеиновую кислоту или вектор, описанные в данном документе. Можно использовать любые из множества клеток-хозяев. В одном варианте осуществления клетка-хозяин представляет собой прокариотическую клетку, например, *E.coli*. В еще одном варианте осуществления клетка-хозяин представляет собой эукариотическую клетку, например, дрожжевую клетку, растительную клетку, клетку насекомых, клетку млекопитающих, такую как клеточная линия на основе яичника китайского хомячка (CHO) или линия клеток происхождения CHO (например, CHO-S, CHO DG44, ExpiCHO™, ZFN-модифицированная линия клеток GS-/CHO CHOZN®, CHO-K1, CHO-K1a), клетки COS, клетки ВНК, клетки NSO или клетки меланомы Bowes. Примерами клеток-хозяев человека являются, среди прочего, HeLa, 911, AT1080, A549 и HEK293 (например, HEK293E, HEK293T, Expi293™). Кроме того, слитые белки FLT3L-Fc могут экспрессироваться в дрожжевых клетках, таких как *Pichia* (см., например, Powers et al., *J Immunol Methods.* 251:123-35 (2001)), *Hansenula*, или *Saccharomyces*.

В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин преимущественно сиалилирует N-связанные сайты гликозилирования слитого белка. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, кодирующие слитый белок FLT3L-Fc, как описано в данном документе, экспрессируются в клетке-хозяине, которая сиалилирует по меньшей мере на 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95% или более N-связанных сайтов гликозилирования в экспрессированных слитых белках FLT3L-Fc.

В контексте данного документа термин "вектор" относится к молекуле нуклеиновой кислоты, способной обеспечивать репродукцию другой нуклеиновой кислоты, связанной с ней. Термин включает вектор как самореплицирующуюся структуру нуклеиновой кислоты, а также вектор, который включен в геном клетки-хозяина, в которую он был введен. Некоторые векторы подходят для доставки молекулы нуклеиновой кислоты или полинуклеотида по настоящей заявке. Некоторые векторы способны направлять экспрессию нуклеиновых кислот, с которыми они функционально связаны. Такие векторы в данном документе называют "векторами экспрессии".

Термин "функционально связанный" относится к двум или более последовательностям нуклеиновой кислоты или полипептидным элементам, которые обычно физически связаны и находятся в функциональной взаимосвязи друг с другом. Например, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если промотор способен инициировать или регулировать транскрипцию или экспрессию кодирующей последовательности, и в этом случае кодирующую последовательность следует понимать как находящуюся "под контролем" промотора.

Термины "клетка-хозяин", "линия клеток-хозяев" и "культура клеток-хозяев" используются как взаимозаменяемые и относятся к клеткам, в которые введена экзогенная нуклеиновая кислота, включая потомство таких клеток. Клетки-хозяева включают "трансформанты" и "трансформированные клетки", которые включают первично трансформированные клетки и полученное от них потомство вне зависимости от числа пассажей. Потомство может не быть полностью идентичным исходной клетке по содержанию нуклеиновых кислот, и может содержать мутации. В данный документ включено мутантное потомство, которое обладает такой же функцией или биологической активностью, которая является предметом исследований или отбора в изначально трансформированной клетке.

При необходимости, клетки-хозяева можно стабильно или временно трансфицировать полинуклеотидом, кодирующим слитый белок FLT3L-Fc, как описано в данном документе.

5. Способы получения слитых белков FLT3L-Fc.

Слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, могут быть получены любым способом, известным в данной области техники для синтеза слитых белков, например, химическим синтезом или методами рекомбинантной экспрессии.

Способы рекомбинантной экспрессии слитых белков известны и могут применяться для рекомбинантного получения и выделения/очистки слитых белков FLT3L-Fc. Способы экспрессии рекомбинантных белков, включая слитые белки, описаны, например, в Green and Sambrook, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual," 4th Edition, 2012, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Current Protocols in Protein Science, Wiley, 1995-2109 (currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/journal/19343663/); и Current Protocols in Molecular Biology, Wiley, 1987-2019 (currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/journal/19343647/). Кроме того, другие публикации, касающиеся получения рекомбинантно экспрессируемых слитых белков, включают, например, Argelia Lorence (Editor), "Recombinant Gene Expression" (Methods in Molecular Biology) 2012, Humana Press; James L. Hartley (Editor), "Protein Expression in Mammalian Cells: Methods and Protocols" (Methods in Molecular Biology) 2012, Humana Press; Roslyn M. Bill (Editor), "Recombinant Protein Production in Yeast: Methods and Protocols" (Methods in Molecular Biology) 2012, Humana Press; и MacDonald, Kolotilin and Menassa (Editors) "Recombinant Proteins from Plants: Methods and Protocols" (Methods in Molecular Biology), 2nd Edition, 2016, Humana Press.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, могут быть получены в бактериальных или эукариотических клетках. Слитые белки FLT3L-Fc также могут быть продуцированы в эукариотических клетках, таких как трансформированные линии клеток (например, CHO, CHO-S, CHO DG44, ExpiCHO™, CHOZN®, CHO-K1, CHO-K1a, 293E, 293T, COS, NIH3T3). Кроме того, слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, могут быть экспрессированы в дрожжевых клетках, таких как Pichia (см., например, Powers et al., J Immunol Methods. 251:123-35 (2001)), Hansenula, или Saccharomyces. В одном варианте осуществления слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, продуцируются в линии клеток CHO, например, в линии клеток CHO-S, CHO DG44, ExpiCHO™, CHOZN®, CHO-K1, линии клеток CHO-K1a или в линии клеток HEK293 (например, HEK293 E, HEK293 T, Expi293™). Для получения представляющих интерес слитых белков FLT3L-Fc (включая гетеродимер, включающий слитый белок FLT3-Fc) один или более полинуклеотидов, кодирующих слитые белки FLT3L-Fc, конструируют, вводят в вектор экспрессии и затем экспрессируют в одном или более подходящих клетках-хозяевах. В некоторых вариантах осуществления три полинуклеотида, кодирующие гибридный FLT3L-Fc, тяжелую цепь Fab и легкую цепь Fab, содержащие второй антиген-связывающий домен, коэкспрессируются в одной клетке-хозяине. Для приготовления рекомбинантного вектора экспрессии, трансфекции клеток-хозяев, отбора трансформантов, культивирования клеток-хозяев, и выделения слитых белков FLT3L-Fc используются стандартные методы молекулярной биологии.

В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин преимущественно сиалилирует N-связанные сайты гликозилирования слитого белка. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, кодирующие слитый белок FLT3L-Fc, как описано в данном документе, экспрессируются в клетке-хозяине, которая сиалилирует по меньшей мере на 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95% или более N-связанных сайтов гликозилирования в экспрессированных слитых белках FLT3L-Fc.

Если слитые белки FLT3L-Fc должны экспрессироваться в бактериальных клетках (например, E.coli), вектор экспрессии должен иметь характеристики, которые обеспечивают амплификацию вектора в бактериальных клетках. Дополнительно, когда такую E.coli, как JM109, DH5α, HB101 или XL1-Blue, применяют в качестве хозяина, вектор должен иметь промотор, например промотор lacZ (Ward et al., 341:544-546 (1989)), промотор araB (Better et al., Science, 240:1041-1043 (1988)) или промотор T7, который может обеспечить эффективную экспрессию в E.coli. Примеры подобных векторов включают, например, векторы серий M13, векторы серий pUC, pBR322, pBluescript, pCR-Script, pGEX-5X-1 (Pharmacia), "систему QIAexpress" (QIAGEN), pEGFP и pET (когда применяют этот вектор экспрессии, хозяин представляет собой, предпочтительно, экспрессирующую BL21 РНК-полимеразу T7). Вектор экспрессии может содержать сигнальную последовательность для секреции слитых белков FLT3L-Fc. Для продукции в периплазму E.coli сигнальная последовательность pelB (Lei et al., J. Bacteriol., 169: 4379 (1987)) может использоваться в качестве сигнальной последовательности для секреции слитых белков FLT3L-Fc. Для бактериальной экспрессии с целью введения вектора экспрессии в бактериальную клетку могут быть использованы методы с использованием хлорида кальция или методы электропорации.

Если слитые белки FLT3L-Fc должны экспрессироваться в клетках млекопитающих (например, таких как клетки CHO-S, CHO DG44, ExpiCHO™, CHOZN®, CHO-K1, CHO-K1a, 293E, 293T, Expi293™, COS, NIH3T3), вектор экспрессии включает промотор для стимуляции экспрессии в этих клетках, например, промотор SV40. (Mulligan et al., Nature, 277:108 (1979)), промотор MMLV-LTR, промотор EF1α (Mizushima et al., Nucleic Acids Res., 18:5322 (1990)), или промотор CMV. В дополнение к последова-

тельности нуклеиновой кислоты, кодирующей иммуноглобулин или его домен, рекомбинантные векторы экспрессии могут нести дополнительные последовательности, такие как последовательности, которые регулируют репликацию вектора в клетках-хозяевах (например, точки начала репликации), и селективируемые маркерные гены. Селектируемый маркерный ген облегчает отбор клеток-хозяев, в которые был введен вектор (см., например, патенты США № 4399216, 4634665 и 5179017). Например, селективируемый маркерный ген обычно придает устойчивость по отношению к лекарственным средствам, таким как G418, гигромицин или метотрексат, клетке-хозяину, в которую был введен вектор. Примеры векторов с селективируемыми маркерами включают pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV и pOP13.

В одном варианте осуществления слитые белки FLT3L-Fc продуцируются в клетках млекопитающих. Иллюстративные клетки-хозяева млекопитающих для экспрессии слитых белков FLT3L-Fc включают клетки яичника китайского хомячка (например, CHO, CHO-S, CHO DG44, ExpiCHO™, CHOZN®, CHO-K1, CHO-K1a) (включая клетки dhfr-CHO, описанные в Urlaub and Chasin (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-4220, используемые с селективируемым маркером DHFR, например, как описано в Kaufman and Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601-621), эмбриональные клетки 293 почки человека (например, 293, 293E, 293T, Expi293™), клетки COS, клетки NIH3T3, линии лимфоцитарных клеток, например, клетки миеломы NS0 и клетки SP2, и клетку от трансгенного животного, например, трансгенного млекопитающего. Например, в некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой эпителиальную клетку молочной железы.

В иллюстративной системе для экспрессии слитых белков FLT3L-Fc рекомбинантные векторы экспрессии, кодирующие слитый белок FLT3L-Fc, вводят в клетки dhfr-CHO посредством трансфекции, опосредованной фосфатом кальция. В конкретном варианте осуществления клетки dhfr-CHO представляют собой клетки из линии клеток DG44, такие как DG44i (см., например, Derouaz et al., Biochem Biophys Res Commun., 340(4):1069-77 (2006)). В рекомбинантных векторах экспрессии полинуклеотид, кодирующий слитый белок FLT3L-Fc, и, необязательно, второй полинуклеотид, кодирующий второй слитый белок Fc для образования гетеродимера, функционально связаны с регуляторными элементами энхансера/промотора (например, полученными из SV40, CMV, аденовируса и т.п., таких как регуляторный элемент энхансера CMV / промотора AdMLP или регуляторного элемента энхансера SV40/промотора AdMLP) для управления высокими уровнями транскрипции генов. Рекомбинантные векторы экспрессии также несут ген DHFR, который делает возможным селекцию клеток CHO, которые были трансфицированы вектором с использованием селекции/амплификации с помощью метотрексата. Отобранные трансформированные клетки-хозяева культивируют, чтобы обеспечить экспрессию и секрецию слитого белка FLT3L-Fc, и слитый белок выделяют из культуральной среды.

Слитые белки FLT3L-Fc также могут продуцироваться трансгенным животным. Например, в патенте США № 5849992 описан способ экспрессии антитела в молочной железе трансгенного млекопитающего. Конструируют трансген, который включает специфический для молока промотор и один или более полинуклеотидов, кодирующих представляющий интерес слитый белок FLT3L-Fc, и сигнальную последовательность для секреции. Молоко, продуцируемое самками таких трансгенных млекопитающих, включает секретлируемый представляющий интерес слитый белок FLT3L-Fc. Слитый белок FLT3L-Fc можно очистить от молока или, в некоторых случаях, использовать непосредственно. Также предложены животные, содержащие одну или более нуклеиновых кислот, кодирующих FLT3L-Fc, описанных в данном документе.

Слитые белки FLT3L-Fc могут быть выделены изнутри или снаружи (например, из питательной среды) клетки-хозяина и очищены как практически чистые и гомогенные, неагрегированные слитые белки FLT3L-Fc (например, включая мономерные, гомодимерные и/или гетеродимерные биспецифические слитые белки FLT3L-Fc). Способы выделения и очистки, как правило, используемые для очистки белков, включая очистку антител, могут использоваться для выделения и очистки описанных в данном документе слитых белков FLT3L-Fc и не ограничиваются каким-либо конкретным способом. Применимые способы очистки белков описаны, например, в Labrou, Chronopoulou and Ataya (Editors), "Handbook on Protein Purification: Industry Challenges and Technological Developments, 2018, Nova Science Pub Inc; Gottschalk (Editor), "Process Scale Purification of Antibodies", 2nd Edition, 2017, Wiley; Staby, Rathore and Ahuja (Editors), "Preparative Chromatography for Separation of Proteins, 2017, Wiley; и Labrou (Editor), "Protein Downstream Processing: Design, Development and Application of High and Low-Resolution Methods, 2014, Human Press. Слитые белки FLT3L-Fc могут быть выделены и очищены с помощью соответствующего отбора и комбинирования, например, колоночной хроматографии, фильтрации, ультрафильтрации, высаливания, осаждения растворителями, экстракции растворителями, дистилляции, иммунопреципитации, электрофореза в ДСН-полиакриламидном геле, изоэлектрического фокусирования, диализа и перекристаллизации. Хроматография включает, например, аффинную хроматографию, ионообменную хроматографию, гидрофобную хроматографию, гель-фильтрацию, обращенно-фазовую хроматографию и адсорбционную хроматографию (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). Хроматография может быть проведена с использованием жидкофазной хроматографии, такой как ВЭЖХ и FPLC. Колонки,

применяемые для аффинной хроматографии, включают колонку с белком А и колонку с белком G. Примеры колонок с использованием колонки с белком А включают Hyper D, POROS и Sepharose FF (GE Healthcare Biosciences). Настоящее описание также включает слитые белки FLT3L-Fc, которые подвергаются высокой степени очистки с использованием этих способов очистки.

6. Фармацевтические композиции.

Предложены фармацевтические композиции, содержащие слитый белок FLT3L-Fc, как описано в данном документе, или полинуклеотид, кодирующий слитый белок FLT3L-Fc, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или эксципиент. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество слитого белка FLT3L-Fc или полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок FLT3L-Fc.

Различные фармацевтически приемлемые разбавители, носители и эксципиенты, а также способы приготовления и применения фармацевтических композиций будут известны специалистам в данной области техники в свете настоящего изобретения. Иллюстративные фармацевтические композиции и фармацевтически приемлемые разбавители, носители и эксципиенты также описаны, например, в Loyd V. Allen Jr (Editor), "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 22nd Edition, 2012, Pharmaceutical Press; Brunton, Knollman and Hilal-Dandan, "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics," 13th Edition, 2017, McGraw-Hill Education / Medical; McNally and Hastedt (Editors), "Protein Formulation and Delivery," 2nd Edition, 2007, CRC Press; Banga, "Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing, and Delivery Systems," 3rd Edition, 2015, CRC Press; Lars Hovgaard, Frokjaer and van de Weert (Editors), "Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins," 2nd Edition, 2012, CRC Press; Carpenter and Manning (Editors), "Rational Design of Stable Protein Formulations: Theory and Practice," 2002, Springer (Pharmaceutical Biotechnology (Book 13)); Meyer (Editor), "Therapeutic Protein Drug Products: Practical Approaches to Formulation in the Laboratory, Manufacturing, and the Clinic," 2012, Woodhead Publishing; и Shire, "Monoclonal Antibodies: Meeting the Challenges in Manufacturing, Formulation, Delivery and Stability of Final Drug Product," 2015, Woodhead Publishing.

В некоторых вариантах осуществления каждый носитель, разбавитель или эксципиент является "приемлемым" в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтической композиции и не причиняет вреда субъекту. Часто фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный pH-буферный раствор. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами, включают следующее: вода; буферы, например, фосфатно-солевой буфер; сахара, такие как лактоза, трегалоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; аминокислоты (например, заряженные аминокислоты, включая, без ограничения, аспартат, аспарагин, глутамат, глутамин, гистидин, лизин); и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. В композициях также могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Состав и способы доставки фармацевтических композиций, как правило, будут адаптированы в соответствии с местом и заболеванием, которое необходимо лечить. Примеры составов включают, без ограничения, те, которые подходят для парентерального введения, например, внутривенного, внутримышечного или подкожного введения, включая составы, инкапсулированные в мицеллы, липосомы или капсулы с контролируемым высвобождением лекарственного средства (активные агенты, включенные в биосовместимое покрытие, предназначенное для медленного высвобождения); составы для приема внутрь; составы для местного применения, такие как кремы, мази и гели; и другие составы, такие как ингалянты, аэрозоли и спреи. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены для парентерального, например, внутривенного, подкожного или перорального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены для внутривенного введения.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции стерильны. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет pH в диапазоне от 4,5 до 8,5, от 4,5 до 6,5, от 6,5 до 8,5 или pH около 5,0, около 5,5, около 6,0, около 6,5, около 7,0, около 7,5, около 8,0, или около 8,5. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет pH 5,9. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция имеет осмолярность в диапазоне 240-260 или 250-330 мОсмоль/л. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция является изотонической или почти изотонической.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции представляют собой жидкости или твердые вещества. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит водный раствор, например, в концентрации в диапазоне от около 1 мг/мл до около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит водный раствор слитого белка FLT3L-Fc в концентрации около 2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит водный раствор слитого белка FLT3L-Fc в концентрации 2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция лиофилизована. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию составляют для внутривенного введения и она имеет концентрацию слитого белка FLT3L-Fc около 1-100 мг/мл, 1-10 мг/мл, 2-20 мг/мл или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию составляют для внутривенного введения и она имеет концентрацию слитого белка FLT3L-Fc около 2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию составляют для внутривенного введения и она имеет концентрацию слитого белка FLT3L-Fc 2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию составляют для подкожной инъекции и она имеет концентрацию слитого белка FLT3L-Fc 1-100 мг/мл, 1-10 мг/мл, 2-20 мг/мл или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг/мл и вязкость менее 50 сП, менее 30 сП, менее 20 сП или около 10 сП.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой водный раствор, содержащий 2 мг/мл слитого белка FLT3L-Fc в 20 мМ гистидине, 90 г/л сахарозы, 0,2 г/л полисорбата 80, pH 5,9.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более дополнительных терапевтических агентов, например, второй терапевтический агент или второй и третий терапевтические агенты.

7. Способы лечения.

Слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, находят применение для лечения злокачественного новообразования или другого пролиферативного нарушения. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение слитого белка FLT3L-Fc, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотид, кодирующий такой слитый белок, или фармацевтической композиции, содержащей такой слитый белок или полинуклеотид, пациенту со злокачественным новообразованием или другим пролиферативным нарушением. В некоторых вариантах осуществления способ лечения злокачественного новообразования или другого пролиферативного нарушения включает введение млекопитающему указанного соединения или его композиции.

В еще одном аспекте в данном документе представлены способы индукции иммунной системы у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение слитого белка FLT3L-Fc или липоплекса, такого как ЛНЧ, представленного в данном документе, или полинуклеотида или вектора, кодирующего слитый белок FLT3L-Fc, предложенного в данном документе субъекту.

В еще одном аспекте в данном документе представлены соединения для применения при лечении злокачественного новообразования, содержащие слитый белок FLT3L-Fc, представленный в данном документе, или полинуклеотид или вектор, кодирующий слитый белок FLT3L-Fc, представленный в данном документе.

В еще одном аспекте слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, находят применение в лечении или профилактике вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную HIV. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную HBV. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция вызвана коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления коронавирусная инфекция вызвана вирусом SARS, вирусом MERS или вирусом 2019-nCoV (COVID-19). В некоторых вариантах осуществления способы включают введение слитого белка FLT3L-Fc, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотид, кодирующий такой слитый белок, или фармацевтической композиции, содержащей такой слитый белок или полинуклеотид, пациенту, имеющему или подверженному риску заражения инфекцией, вызванной вирусом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет или подвержен риску заражения инфекцией, вызванной HIV, HBV или коронавирусом (например, вирусом SARS, вирусом MERS или вирусом COVID-19). В определенных вариантах осуществления способ лечения или профилактики вирусной инфекции, такой как инфекция, вызванная вирусом, таким как HIV, HBV или коронавирус (например, вирусом SARS, вирусом MERS, или вирусом COVID-19), включает введение представленного соединения или его композиции млекопитающему.

В контексте данного документа термины "ингибирование злокачественного новообразования" и "ингибирование пролиферации раковых клеток" относятся к подавлению роста, деления, созревания или жизнеспособности раковых клеток и/или вызывают гибель раковых клеток, индивидуально или в совокупности с другими раковыми клетками за счет цитотоксичности, истощения питательных веществ или индукции апоптоза.

Используемые в данном документе термины "лечение" и "лечить" относятся к обращению вспять, облегчению, отсрочке начала или ингибированию развития заболевания или нарушения или одного или

более их симптомов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение можно проводить после развития одного или более симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Например, лечение можно применять в отношении пациента с предрасположенностью до манифестации симптомов (например, с учетом анамнеза симптомов и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например для предотвращения или замедления их рецидива.

Используемый в данном документе термин "задержка" развития заболевания или нарушения или одного или более их симптомов означает препятствование, затруднение, замедление, задержку, стабилизацию и/или отсрочку развития заболевания, нарушения или их симптома. Эта задержка может быть различной продолжительности в зависимости от истории болезни и/или субъекта, который подлежит лечению. Как очевидно для специалиста в данной области техники, достаточная или значительная задержка может, по сути, включать предотвращение, поскольку у субъекта не развивается заболевание, нарушение или их симптом. Например, способ, который "задерживает" развитие СПИДа, представляет собой способ, который снижает вероятность развития заболевания в заданные временные рамки и/или уменьшает степень заболевания в заданные временные рамки по сравнению с неиспользованием способа. Такие сравнения могут быть основаны на клинических исследованиях с использованием статистически значимого числа субъектов. Например, развитие СПИДа может быть обнаружено с использованием известных способов, таких как подтверждение HIV⁺-статуса субъекта и оценка количества Т-клеток у субъекта или других признаков развития СПИДа, таких как крайняя усталость, потеря веса, стойкая диарея, высокая температура и т.д. увеличение лимфатических узлов на шее, подмышках или паху или наличие условно-патогенного состояния, которое, как известно, связано со СПИДом (например, патологического состояния, которое, как правило, отсутствует у субъектов с функционирующей иммунной системой, но встречается у пациентов со СПИДом). Развитие может также относиться к прогрессированию заболевания, которое может быть изначально необнаружимым, и включает возникновение, рецидивирование и манифестацию заболевания.

Используемые в данном документе термины "предотвращать" или "предотвращение" относятся к схеме, которая предупреждает манифестацию заболевания или нарушения, так что клинические симптомы заболевания не развиваются. Таким образом, "профилактика" относится к введению терапии (например, введение терапевтического вещества) субъекту до того, как у субъекта будут обнаружены признаки заболевания (например, введение терапевтической субстанции субъекту в отсутствие обнаруживаемого инфекционного агента (например, вируса) у субъекта). Субъект может представлять собой индивидуум с риском развития заболевания или нарушения, таким как индивидуум, у которого есть один или более факторов риска, которые, как известно, связаны с развитием или манифестацией заболевания или нарушения. Например, термин "предотвращение HIV-инфекции" относится к введению субъекту, у которого нет обнаруживаемой HIV-инфекции, терапевтической субстанции против HIV. Понятно, что субъектом профилактической терапии против HIV может быть индивидуум, подверженный риску заражения вирусом HIV. Кроме того, понятно, что профилактика не может привести к полному предотвращению манифестации заболевания или нарушения. В некоторых случаях профилактика включает снижение риска развития заболевания или нарушения. Снижение риска не может привести к полному устранению риска развития заболевания или нарушения.

Что касается субъектов, в некоторых вариантах осуществления способы лечения, предложенные в данном документе, можно использовать для лечения субъекта (например, человека, обезьяны, собаки, кошки, мыши), у которого было диагностировано или подозревается злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления способы лечения, предложенные в данном документе, можно использовать для лечения субъекта (например, человека, обезьяны, собаки, кошки, мыши), у которого диагностирована или подозревается вирусная инфекция. В контексте данного документа субъект относится к млекопитающему, включая, например, человека.

В некоторых вариантах осуществления субъект может быть человеком, у которого проявляется один или более симптомов, связанных со злокачественным новообразованием или гиперпролиферативным заболеванием (например, опухолью). В некоторых вариантах осуществления субъект может быть человеком, у которого проявляется один или более симптомов, связанных со злокачественным новообразованием. Любой из способов лечения злокачественного новообразования, представленных в данном документе, можно использовать для лечения злокачественного новообразования на различных стадиях. Например, стадия злокачественного новообразования включает, но не ограничивается этим, раннюю, запущенную, местно-распространенную, ремиссию, рефрактерную, рецидивирующую после ремиссии и прогрессирующую. В некоторых вариантах осуществления у субъекта ранняя стадия злокачественного новообразования. В других вариантах осуществления у субъекта запущенная стадия злокачественного новообразования. В различных вариантах осуществления субъект имеет злокачественное новообразование стадии I, стадии II, стадии III или стадии IV. Одно или более введений слитого белка FLT3L-Fc, необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, могут способствовать уменьшению или ретракции опухоли, уменьшению или подавлению роста опухоли или пролиферации раковых клеток и/или индукции, увеличения или стимулирования уничтожения опухолевых клеток. В

некоторых вариантах осуществления субъект находится в стадии ремиссии злокачественного новообразования. Одно или более введений слитого белка FLT3L-Fc, необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, могут предотвратить или задержать метастазирование или рецидив злокачественного новообразования.

В некоторых вариантах осуществления субъект может быть человеком, у которого проявляется один или более симптомов, связанных с вирусной инфекцией (например, определяемый вирусный титр). В некоторых вариантах осуществления субъект может быть человеком, у которого проявляется один или более симптомов, связанных с вирусной инфекцией. Любой из способов противовирусного лечения, представленных в данном документе, можно использовать для лечения вирусной инфекции на различных стадиях. В некоторых вариантах осуществления у субъекта ранняя стадия вирусной инфекции. В других вариантах осуществления у субъекта поздняя стадия вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления одно или более введений слитого белка FLT3L-Fc, необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, могут способствовать снижению вирусного титра у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления субъектом может быть человек, который находится в группе риска или генетически или иным образом предрасположен (например, к фактору риска) к развитию злокачественного новообразования или гиперпролиферативного заболевания, которое было или не было диагностировано. В некоторых вариантах осуществления субъект может быть человеком, который находится в группе риска или генетически или иным образом предрасположен (например, к фактору риска) к заболеванию, нарушению или их симптомам, вызванным вирусной инфекцией, которая была или не была диагностирована.

В контексте данного документа термин "подверженный риску" относится к человеку, который подвержен риску развития патологического состояния, подлежащего лечению. В некоторых вариантах осуществления "подверженный риску" субъект относится к субъекту, подверженному риску развития злокачественного новообразования. Как правило, "подверженный риску" субъект может иметь или не иметь выявляемое заболевание, и может иметь или не проявлять выявляемое заболевание до применения способов лечения, описанных в данном документе. "Подверженный риску" означает, что у человека есть один или более так называемых факторов риска, которые представляют собой измеряемые параметры, которые коррелируют с развитием заболевания или патологического состояния и известны в данной области техники. Например, подверженный риску субъект может иметь один или более факторов риска, которые являются измеряемыми параметрами, которые коррелируют с развитием злокачественного новообразования, которые описаны в данном документе. Субъект, имеющий один или более из этих факторов риска, имеет более высокую вероятность развития злокачественного новообразования, чем человек без этих факторов риска. В общем, факторы риска могут включать, например, возраст, пол, расу, диету, историю перенесенного заболевания, наличие предшествующего заболевания, генетические (например, наследственные) факторы и воздействие окружающей среды. В некоторых вариантах осуществления субъекты, подверженные риску развития злокачественного новообразования, включают, например, тех, у кого есть родственники, которые перенесли это заболевание, и тех, чей риск определяется анализом генетических или биохимических маркеров. В некоторых вариантах осуществления подверженный риску субъект подвержен риску развития симптомов вирусной инфекции. Например, индивидуумы, подверженные риску развития СПИДа, представляют собой индивидуумов, инфицированных HIV.

Кроме того, субъектом может быть человек, который проходит одну или более стандартных терапий, таких как химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия, хирургия или их комбинация. Соответственно, один или более ингибиторов киназы можно вводить до, во время или после применения химиотерапии, лучевой терапии, иммунотерапии, хирургического вмешательства или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления субъект может быть человеком, который (i) в значительной степени рефрактерен к по меньшей мере одной химиотерапии или (ii) у него был рецидив после химиотерапии, или и (i) и (ii). В некоторых вариантах осуществления субъект рефрактерен к по меньшей мере двум, по меньшей мере трем или по меньшей мере четырем химиотерапиям (включая стандартные или экспериментальные химиотерапии).

Слитые белки FLT3L-Fc, описанные в данном документе, находят применение в качестве адъюванта вакцины, стимулируя, повышая, дополняя и/или усиливая иммунный ответ, индуцированный вакциной. В различных вариантах осуществления вакцина может представлять собой противораковую вакцину, противовирусную вакцину или антибактериальную вакцину. В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина представляет собой неоантигенную вакцину, где неоантиген относится к классу HLA-связанных пептидов, которые возникают в результате опухолеспецифических мутаций. Иллюстративные неоантигенные противораковые вакцины описаны, например, в Ott, et al., *Nature*. 2017 Jul 13;547(7662):217-221; Li, et al., *Ann Oncol*. 2017 Dec 1;28(suppl_12):xii11-xii17; Aldous, et al., *Bioorg Med Chem*. 2018 Jun 1;26(10):2842-2849; и Linette, et al., *Trends Mol Med*. 2017 Oct;23(10):869-871. В различных вариантах осуществления вакцина содержит противовирусную вакцину против вируса, выбранного из группы, состоящей из вируса гепатита А (HAV), вируса гепатита В (HBV), вируса иммунодефицита человека (HIV), цитомегаловируса (CMV), вируса простого герпеса (HSV), вируса Эпштейна-Барра (EBV), ортопневмовируса человека или респираторно-синцитиального вируса человека (RSV), вируса

папилломы человека (HPV), вируса ветряной оспы, вируса кори, вируса эпидемического паротита, вакцины полиовируса, вируса гриппа, парамиксовируса, ротавируса, вируса Зика, вируса Денге, вируса Эбола. В некоторых вариантах осуществления вакцина включает антибактериальную вакцину против бактерии, выбранной из группы, состоящей из *Mycobacterium tuberculosis*, коклюша, столбняка, дифтерии, менингококка, пневмококка, *Haemophilus influenzae*, холеры, брюшного тифа и сибирской язвы. Иллюстративные противораковые вакцины включают, без ограничения, бациллу Кальмета-Герена (TheraCys®) - живой аттенуированный штамм *Mycobacterium bovis* для немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря; Сипулейсел-Т (Provence®), которая представляет собой вакцину на основе дендритных клеток (DC) от метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (mCRPC); Талимоген лагерпарепвек (T-VEC или Imlygic®), которая представляет собой онколитическую вирусную вакцину от запущенной меланомы; и рекомбинантную вирусную вакцину против рака предстательной железы PROSTVAC®-VF/TRICOM™. В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина представляет собой противовирусную вакцину. В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина представляет собой вакцину против HPV. В некоторых вариантах осуществления вакцина против HPV представляет собой PRGN-2009 (Precigen; PGEN Therapeutics). В некоторых вариантах осуществления вакцина против HPV представляет собой Гардасил или Гардасил-9 (Merck&Co). В некоторых вариантах осуществления вакцина против HPV представляет собой Церварикс (GlaxoSmithKline Biologicals). В некоторых вариантах осуществления вакцина против HSV представляет собой HSV529 (Sanofi Pasteur).

Соответственно, в одном варианте осуществления предложены способы стимулирования, индукции и/или увеличения экспансии и/или пролиферации клетки или популяции клеток, которые экспрессируют fms-подобную тирозинкиназу 3 (FLT3, CD135). В некоторых вариантах осуществления способы включают приведение в контакт клетки или популяции клеток с эффективным количеством слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид, или фармацевтической композиции, содержащей такой слитый белок или полинуклеотид. Используемый в данном документе термин "липopleкс" относится к катионным липосомам, которые являются невирусными (синтетическими) липидными носителями ДНК. В некоторых вариантах осуществления липopleкс представляет собой липидную наночастицу (ЛНЧ). Используемый в данном документе термин "липидная наночастица" относится к одной или более сферическим наночастицам со средним диаметром от около 10 до около 1000 нанометров, которые содержат матрицу твердого липидного ядра, которая может сольбилизовать липофильные молекулы. В некоторых вариантах осуществления липидное ядро стабилизировано поверхностно-активными веществами (например, эмульгаторами) и может содержать один или более из триглицеридов (например, тристеарина), диглицеридов (например, глицерин бахената), моноглицеридов (например, моностеарат глицерина), жирных кислот (например, стеариновой кислоты), стероидов (например, холестерина) и восков (например, цетилпальмитата), включая их комбинации. Липидные наночастицы описаны, например, в Petrilli et al., *Curr Pharm Biotechnol.* 15:847-55, 2014; и патентах США № 6217912; 6881421; 7402573; 7404969; 7550441; 7727969; 8003621; 8691750; 8871509; 9017726; 9173853; 9220779; 9227917; и 9278130, каждый из которых включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления клетка или популяция клеток, которые экспрессируют FLT3, включают дендритные клетки (например, клетки cDC1 и/или клетки cDC2), моноцитарные дендритные клетки (moDC), и/или их клетки-предшественники. В некоторых вариантах осуществления клетка или популяция клеток, экспрессирующих FLT3, содержит гематопозитические клетки-предшественники. В некоторых вариантах осуществления гематопозитические клетки-предшественники включают общих лимфоидных предшественников (CLP), ранних предшественников с лимфоидным и миелоидным потенциалом (EPLM), предшественников гранулоцитов (GM) и моноцитов (GMP), предшественников моноцитарных дендритных клеток (moDC), и ранних мультипотентных предшественников (MPP) в пределах $lin^- Scd1^+ c-kit^+$ (LSK) клеток. При необходимости клетку можно приводить в контакт *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления обычные дендритные клетки (например, cDC1 и/или cDC2) размножаются. В некоторых вариантах осуществления дендритные клетки cDC1 (например, положительные по поверхностной экспрессии X-C-хемокинового рецептора 1 (XCR1), тромбомодулина (THBD, CD141) и члена А семейства лектиновых доменов С-типа 9 (CLEC9A)) размножаются или индуцируют их пролиферацию. В некоторых вариантах осуществления дендритные клетки cDC2 (например, положительные по поверхностной экспрессии молекулы CD1c (BDCA1)) размножаются или индуцируют их пролиферацию. В некоторых вариантах осуществления дендритные клетки, положительные по поверхностной экспрессии BDCA1 (cDC1), BDCA2 (CLEC4c), BDCA3 (THBD) и/или BDCA4 (NRP1), размножаются или индуцируют их пролиферацию. В некоторых вариантах осуществления клетки, экспрессирующие FLT3, (например, дендритные клетки) увеличивают количество в по меньшей мере около 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500 раз или более, например в опухоли, в лимфатических узлах, в течение 3 недель после однократного введения слитого белка, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липopleкса (например, ЛНЧ) и/или фармацевтической композиции.

В дополнительном варианте осуществления предложены способы размножения гемопоэтических стволовых клеток (HSC) *ex vivo*, включающие культивирование HSC *in vitro* в присутствии предшественников линий дифференцировки мезенхимальных клеток или стволовых клеток (MLPSC) и эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, или вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид, так что HSC, имеющие фенотип CD34+, размножаются. В некоторых вариантах осуществления HSC происходят из костного мозга, пуповины, периферической крови, печени, тимуса, лимфы или селезенки. В некоторых вариантах осуществления HSC дополнительно культивируют в присутствии одного или более ингибиторов гистондеацетилазы (HDACi), таких как вальпроевая кислота (VPA), трихостатин А (TSA), DLS3, MS275 или SAHA. В некоторых вариантах осуществления HSC имеют фенотип CD34+, CD90+ или CD34+, CD45RA-, CD49f+. В некоторых вариантах осуществления HSC увеличивают количественно в по меньшей мере 5 раз, по меньшей мере 10 раз, по меньшей мере 20 раз или в по меньшей мере 40 раз. В некоторых вариантах осуществления HSC дополнительно культивируют в присутствии одного или более факторов, выбранных из группы, состоящей из фактора стволовых клеток (SCF), тромбопоэтина (TPO), интерлейкина-3 (IL3) и интерлейкина-6 (IL6). В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают выделение клеток, имеющих фенотип CD34+, CD90+ или CD34+, CD45RA-, CD49f+, для получения обогащенной популяции клеток, имеющих фенотип CD34+, CD90+ или CD34+, CD45RA-, CD49f+. В дополнительном варианте осуществления предложены композиции, содержащие HSC с фенотипом CD34+, CD90+ или CD34+, CD45RA-, CD49f+, полученные с использованием способа, описанного в данном документе. Иллюстративные примеры способов экспансии HSC *ex vivo*, в которых описанный в данном документе слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер или гетеродимер, содержащий такой слитый белок, полинуклеотид, кодирующий такой слитый белок, или вектор или липоплекс, такой как липидная наночастица (ЛНЧ), содержащий такой полинуклеотид, могут быть применены, описаны, например, без ограничения, в WO 2020/089411.

В дополнительном варианте осуществления предложены способы предотвращения, уменьшения и/или ингибирования рецидива, роста, пролиферации, миграции и/или метастазирования раковой клетки или популяции раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом. Кроме того, предложены способы усиления, улучшения и/или увеличения ответа на противораковую терапию у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид, или фармацевтической композиции, содержащей такой слитый белок или полинуклеотид.

В дополнительном варианте осуществления предложены способы лечения или профилактики вирусной инфекции, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид. В дополнительном варианте осуществления предложены способы лечения или профилактики вирусной инфекции, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом гепатита В человека (HBV). В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека (HIV). В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой коронавиральную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус, ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой MERS-ассоциированный вирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой COVID-19-ассоциированный вирус (например, SARS-CoV-2).

Используемый в данном документе термин "HBV" относится к вирусу, описанному в таксономическом идентификаторе в NCBI: NCBI:txid10407.

Используемый в данном документе термин "HIV" относится к вирусу, описанному в таксономическом идентификаторе в NCBI: NCBI:txid11676.

Используемый в данном документе термин "SARS"-ассоциированный вирус относится к вирусу, описанному в таксономическом идентификаторе в NCBI: NCBI:txid694009.

Используемый в данном документе термин "MERS"-ассоциированный вирус относится к вирусу, описанному в таксономическом идентификаторе в NCBI: NCBI:txid1335626.

Используемый в данном документе термин "COVID-19-ассоциированный вирус" или "SARS-CoV-2" относится к вирусу, описанному в таксономическом идентификаторе в NCBI: NCBI:txid2697049.

В дополнительном варианте осуществления предложены способы лечения или профилактики ин-

фекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид. В определенных вариантах осуществления предложены способы лечения HBV-инфекции, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид. В определенных вариантах осуществления способ включает введение слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или одним - тремя) дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления субъект подвержен риску заражения вирусом HBV, например, субъект, у которого есть один или более факторов риска, которые, как известно, связаны с заражением вирусом HBV. В некоторых вариантах осуществления субъект, возможно, ранее не получал противовирусную терапию (не проходивший лечение). В некоторых вариантах осуществления субъект, возможно, ранее получал противовирусную терапию (проходивший лечение). В некоторых вариантах осуществления субъект мог ранее получать противовирусную терапию, и у него развилась устойчивость к ранее полученной противовирусной терапии. В некоторых вариантах осуществления описан способ ингибирования репликации вируса HBV, лечения HBV-инфекции или задержки манифестации симптомов HBV-инфекции у субъекта (например, человека), включающий введение эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, субъекту.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены способы лечения или профилактики инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (HIV), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид. В определенных вариантах осуществления предложены способы лечения HIV-инфекции, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид. В определенных вариантах осуществления способ включает введение слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или одним - тремя) дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления субъект подвержен риску заражения вирусом HIV, например, субъект, у которого есть один или более факторов риска, которые, как известно, связаны с заражением вирусом HIV. В некоторых вариантах осуществления субъект, возможно, ранее не получал противовирусную терапию (не проходивший лечение). В некоторых вариантах осуществления субъект, возможно, ранее получал противовирусную терапию (проходивший лечение). В некоторых вариантах осуществления субъект мог ранее получать противовирусную терапию, и у него развилась устойчивость к ранее полученной противовирусной терапии. В некоторых вариантах осуществления описан способ ингибирования репликации вируса HIV, лечения СПИДа или задержки манифестации СПИДа у субъекта (например, человека), включающий введение эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, субъекту.

В дополнительном варианте осуществления предложены способы лечения или профилактики коронавирусной инфекции, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены способы лечения коронавирусной инфекции, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид. В определенных вариантах осуществления способ включает введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или одним - тремя) дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления субъект подвержен риску заражения коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления субъект, возможно, ранее не получал противовирусную терапию (не проходивший лечение). В некоторых вариантах осуществе-

ствления субъект, возможно, ранее получал противовирусную терапию (проходивший лечение). В некоторых вариантах осуществления субъект мог ранее получать противовирусную терапию, и у него развилась устойчивость к ранее полученной противовирусной терапии. В некоторых вариантах осуществления описан способ ингибирования репликации коронавируса, лечения коронавируса или задержки манифестации симптомов коронавирусной инфекции у субъекта (например, человека), включающий введение эффективного количества слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, субъекту. В определенных вариантах осуществления коронавирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом SARS, вирусом MERS или вирусом 2019-nCoV (COVID-19). В определенных вариантах осуществления коронавирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом SARS. В некоторых вариантах осуществления коронавирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом MERS. В некоторых вариантах осуществления коронавирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом 2019-nCoV (COVID-19).

Что касается пути введения, в различных вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят системно или местно. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, такой как ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию можно вводить внутривенно, внутриопухолево, подкожно, внутрикожно, внутримышечно, внутрибрюшинно, внутрипузырно, интракраниально, интратекально, внутриполостно или интравентрикулярно. В вариантах осуществления, включающих комбинированную терапию, при необходимости, слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию и один или более дополнительных терапевтических агентов можно вводить одним и тем же или разными путями введения. В зависимости от обстоятельств, в определенных вариантах осуществления введение осуществляется путем инъекции или инфузии.

Что касается дозирования, то субъекту вводят терапевтически эффективное количество слитого белка FLT3L-Fc, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липоплекса, например ЛНЧ, и/или фармацевтической композиции. Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для индукции, стимулирования и/или увеличения экспансии и/или пролиферации FLT3⁺ клеток и, таким образом, для лечения субъекта (например, человека), имеющего заболевание, или для облегчения существующих симптомов заболевания (например, злокачественного новообразования, вирусной инфекции, бактериальной инфекции). Определение терапевтически эффективного количества находится в компетенции специалистов в данной области техники, особенно в свете подробного описания данного изобретения.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество слитого белка FLT3L-Fc, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липоплекса, например ЛНЧ, и/или фармацевтической композиции, как описано в данном документе, необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, как описано в данном документе, может (i) уменьшить количество пораженных клеток; (ii) уменьшить размер опухоли; (iii) ингибировать, задержать, до некоторой степени замедлить и предпочтительно остановить инфильтрацию пораженных клеток в периферические органы; (iv) ингибировать (например, до некоторой степени замедлить и предпочтительно остановить) метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвратить или задержать возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) облегчить до некоторой степени один или более симптомов, связанных с злокачественным образованием или миелопролиферативным заболеванием. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество слитого белка FLT3L-Fc, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липоплекса, например, ЛНЧ, и/или фармацевтической композиции, как описано в данном документе, необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, как описано в данном документе, может (i) уменьшить количество раковых клеток; (ii) уменьшить размер опухоли; (iii) ингибировать, задержать, до некоторой степени замедлить и предпочтительно остановить инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; (iv) ингибировать (например, до некоторой степени замедлить и предпочтительно остановить) метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвратить или задержать возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) облегчить до некоторой степени один или более симптомов, ассоциированных со злокачественным новообразованием. В различных вариантах осуществления количество является достаточным для облегчения, смягчения, уменьшения и/или задержки одного или более симптомов злокачественного новообразования.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество слитого белка FLT3L-Fc, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липоплекса, например, ЛНЧ, и/или фармацевтической композиции, как описано в данном документе, необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, как описано в данном документе, могут ингибировать пролиферацию вируса у субъекта и/или задерживать до некоторой степени один или более симптомов, ассоциированных с вирусной инфекцией (например, СПИД, SARS, MERS, заболевание печени, вызванное HBV). В различных вариантах осуществления количество является достаточным для облегчения,

смягчения, ослабления и/или задержки одного или более симптомов вирусной инфекции.

"Повышенное" или "увеличенное" количество (например, в отношении экспансии FLT3L+ клеток, противоопухолевого ответа, метастазирования раковых клеток) относится к увеличению, которое составляет 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 или 50 или более раз (например, 100, 500, 1000 раз) (включая все целые числа и десятичные точки между и выше 1, например, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 и т.д.), относительно количества или уровня, которые описаны в данном документе. Оно также может включать увеличение по меньшей мере на 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 500% или по меньшей мере на 1000% от количества или уровня, которые описаны в данном документе.

"Уменьшенное", "сниженное" или "меньшее" количество (например, в отношении размера опухоли, пролиферации или роста раковых клеток) относится к уменьшению, которое составляет примерно 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 или 50 или более раз (например, 100, 500, 1000 раз) (включая все целые числа и десятичные точки между и выше 1, например, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, и т.д.) относительно количества или уровня, которые описаны в данном документе. Оно также может включать снижение по меньшей мере на 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 500% или по меньшей мере на 1000% относительно количества или уровня, которые описаны в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, вводят в дозе в диапазоне от около 0,5 мкг/кг до около 5000 мкг/кг, например по меньшей мере от около 0,5 мкг/кг на дозу и вплоть до около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 50, 100, 150, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000 или 5000 мкг/кг на дозу. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, вводят в дозе в диапазоне от около 1 мкг/кг до около 100 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, вводят в дозе 1 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, вводят в дозе 3 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, вводят в дозе 10 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, вводят в дозе 30 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, вводят в дозе 60 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, вводят в дозе 100 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, вводят в дозе в диапазоне от около 0,5 мг до около 50 мг, например, по меньшей мере, от около 0,5 мг на дозу и до около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, вводят в дозе около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, вводят в дозе, которая насыщает рецепторы FLT3 в опухоли. В некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, вводят в дозе, которая насыщает рецепторы FLT3 у субъекта.

Что касается схемы введений, в различных вариантах осуществления способы включают несколько введений или доз слитого белка, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липоплекса, например, ЛНЧ, и/или фармацевтической композиции, необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, через заранее определенные промежутки времени. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию могут

вводить один раз в неделю (т.е. QW), один раз в две недели (т.е. один раз через неделю или раз в две недели или Q2W), один раз каждые три недели (т.е. один раз в три недели или Q3W), один раз в месяц (т.е. QM) или один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца, или раз в два месяца, или Q2M), или реже. При необходимости слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию и один или более дополнительных терапевтических агентов могут вводить совместно в соответствии с по одной и той же схеме (например, при совместном введении в одни и те же интервалы времени) или по разным схемам (например, при совместном введении в разные временные интервалы). В различных вариантах осуществления сначала можно вводить слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию с последующим введением одного или более дополнительных терапевтических агентов, например, через 1, 2 или 3 недели, например, после детектируемой или достаточной экспансии FLT3-экспрессирующих клеток, например дендритных клеток cDC1.

Примеры тканей, содержащих раковые клетки, пролиферация которых ингибируется слитыми белками FLT3L-Fc, описанными в данном документе, и против которых могут быть использованы описанные в данном документе способы, включают, но не ограничиваются ими, молочные железы, предстательную железу, мозг, кровь, костный мозг, печень, поджелудочную железу, кожу, почку, толстую кишку, яичник, легкое, яичко, половой член, щитовидную железу, парашитовидную железу, гипофиз, тимус, сетчатку, сосудистую оболочку, конъюнктиву, селезенку, голову, шею, трахею, желчный пузырь, прямую кишку, слюнную железу, надпочечник, горло, пищевод, лимфатические узлы, потовые железы, сальные железы, мышцы, сердце и желудок.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет солидную опухоль. В различных вариантах осуществления злокачественное новообразование или опухоль являются злокачественными и/или метастатическими. В различных вариантах осуществления субъект имеет злокачественное новообразование, выбранное из группы, состоящей из следующего: эпителиальная опухоль (например, карцинома, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия), железистая опухоль (например, аденокарцинома, аденома, аденомиома), мезенхимальная опухоль или опухоль мягких тканей (например, саркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, липосаркома, фибросаркома, дерматофибросаркома, нейрофибросаркома, фиброзная гистиоцитома, ангиосаркома, ангиомиксома, лейомиома, хондрома и хондросаркома, альвеолярная саркома мягкой части, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, опухоль Шпиц, синовиальная саркома) и лимфома.

В различных вариантах осуществления субъект имеет солидную опухоль в ткани или органе, или солидную опухоль, возникающую из ткани или органа, которые выбраны из группы, состоящей из следующего:

кость (например, адамантинома, аневризматические костные кисты, ангиосаркома, хондробластома, хондрома, хондромиксоидная фиброма, хондросаркома, хордома, дедифференцированная хондросаркома, энхондрома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, фиброзная дисплазия кости, гигантоклеточная опухоль кости, гемангиомы и связанные с ними поражения, остеобластома, остеохондрома, остеосаркома, остеонид-остеома, остеома, периостальная хондрома, десмоидная опухоль, саркома Юинга);

губы и полость рта (например, одонтогенная амелобластома, лейкоплакия полости рта, плоскоклеточная карцинома полости рта, первичная меланома слизистой оболочки полости рта);

слюнные железы (например, плеоморфная аденома слюнной железы, аденоидно-кистозная карцинома слюнной железы, мукоэпидермоидная карцинома слюнных желез, опухоли Уортина слюнных желез);

пищевод (например, пищевод Барретта, дисплазия и аденокарцинома);

желудочно-кишечный тракт, включая желудок (например, аденокарцинома желудка, первичная лимфома желудка, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), метастатические отложения, карциномы желудка, саркомы желудка, нейроэндокринная карцинома, первичная плоскоклеточная карцинома желудка, аденоакантомы желудка), кишечник и гладкие мышцы (например, внутривенный лейомиоматоз), толстая кишка (например, колоректальная аденокарцинома), прямая кишка, задний проход;

поджелудочная железа (например, серозные новообразования, включая микрокистозную или макрокистозную серозную цистаденому, солидную серозную цистаденому, серозно-кистозное новообразование, ассоциированное с болезнью фон Гиппеля-Линдау (VHL), серозная цистаденокарцинома; муцинозные кистозные новообразования (MCN), внутрипротоковые папиллярные муцинозные новообразования (IPMN), внутрипротоковые онкоцитарные папиллярные новообразования (IOPN), внутрипротоковые тубулярные новообразования, кистозные ацинарные новообразования, в том числе ацинарно-клеточная цистаденома, ацинарно-клеточная цистаденокарцинома, аденокарцинома поджелудочной железы, инвазивные аденокарциномы протоков поджелудочной железы, в том числе канальцевая аденокарцинома, аденосквамозная карцинома, коллоидная карцинома, медуллярная карцинома, гепатоидная карцинома, перстневидно-клеточная карцинома, недифференцированная карцинома, недифференцированная карцинома с остеокластоподобными гигантскими клетками, ацинарно-клеточная карцинома, нейроэндокрин-

ные новообразования, нейроэндокринная микроаденома, нейроэндокринные опухоли (NET), нейроэндокринная карцинома (NEC), в том числе мелкоклеточные или крупноклеточные NEC, инсулинома, гастринома, глюкагонома, серотонин-продуцирующая NET, соматостатинома, ВИПома, солидно-псевдопапиллярные новообразования (SPN), панкреатобластома);

желчный пузырь (например, рак желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков, внутривенная холангиокарцинома);

нейроэндокринные железы (например, карцинома коры надпочечников, карциноидные опухоли, феохромоцитома, аденомы гипофиза);

щитовидная железа (например, анапластическая (недифференцированная) карцинома, медуллярная карцинома, онкоцитарные опухоли, папиллярная карцинома, аденокарцинома);

печень (например, аденома, комбинированная гепатоцеллюлярная и холангиокарцинома, фиброла-меллярная карцинома, гепатобластома, гепатоцеллюлярная карцинома, мезенхимальная, смешанная стромально-эпителиальная опухоль, недифференцированная карцинома);

гепатоцеллюлярная карцинома, внутривенная холангиокарцинома, цистаденокарцинома желчных протоков, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, ангиосаркома, эмбриональная саркома, рабдомио-саркома, солитарная фиброзная опухоль, тератома, опухоль желточного мешка, карциносаркома, рабдо-саркома);

почки (например, почечно-клеточная карцинома с реаранжировкой гена ALK, хромофобная почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, светло клеточная саркома, метанефрическая аденома, метанефрическая аденофиброма, муцинозная канальцевая и веретенклеточная карцинома, нефрома, нефробластома (опухоль Вильмса), папиллярная аденома, папиллярная почечно-клеточная карцинома, почечная онкоцитома, почечно-клеточная карцинома, почечно-клеточная карцинома с дефицитом сукцинатдегидрогеназы, карцинома собирающих протоков);

молочные железы (например, инвазивная карцинома протоков, в том числе, помимо прочего, ацино-клеточная карцинома, аденоидно-кистозная карцинома, апокринная карцинома, крибозная карцинома, богатая гликогеном / светлоклеточная воспалительная карцинома, богатая липидами карцинома, медуллярная карцинома, метапластическая карцинома, микропапиллярная карцинома, муцинозная карцинома, нейроэндокринная карцинома, онкоцитарная карцинома, папиллярная карцинома, карцинома салльных желез, секреторная карцинома молочной железы, тубулярная карцинома; лобулярная карцинома, в том числе, помимо прочего, плеоморфная карцинома, перстневидно-клеточная карцинома);

брюшная полость (например, мезотелиома; первичный перитонеальный рак);

ткани женских половых органов, в том числе яичник (например, хориокарцинома, эпителиальные опухоли, герминогенные опухоли, опухоли стромы полового тяжа яичников), фаллопиевы трубы (например, серозная аденокарцинома, муцинозная аденокарцинома, эндометриоидная аденокарцинома, светлоклеточная аденокарцинома, переходно-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, недифференцированная карцинома, опухоли Мюллера, аденосаркома, лейомиосаркома, тератома, герминогенные опухоли, хориокарцинома, трофобластические опухоли), матка (например, рак шейки матки, полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия, интраэпителиальная карцинома (EIC), карцинома эндометрия (например, эндометриоидная карцинома, серозная карцинома, светлоклеточная карцинома, муцинозная карцинома, плоскоклеточная карцинома, карцинома переходной зоны, мелкоклеточная карцинома, недифференцированная карцинома, мезенхимальная неоплазия), лейомиома (например, эндометриальный стромальный узел, лейомиосаркома, стромальная саркома эндометрия (ESS), мезенхимальные опухоли), смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли (например, аденофиброма, карцинофиброма, аденосаркома, карциносаркома (злокачественная смешанная мезодермальная саркома - МММТ)), эндометриальные стромальные опухоли, злокачественные смешанные мюллеровы опухоли эндометрия, гестац-ионные трофобластические опухоли (частичный пузырьный занос, полный пузырьный занавес, инвазивный пузырьный занос, опухоль плацентарной площадки)), вульва, влагалище;

ткани мужских половых органов, в том числе простата, яички (например, опухоли половых клеток, сперматоцитарная семинома), половой член;

мочевой пузырь (например, плоскоклеточная карцинома, уротелиальная карцинома, уротелиальная карцинома мочевого пузыря);

головной мозг (например, глиомы (например, астроцитомы, включая неинфильтрирующие, низкой степени злокачественности, анапластические глиобластомы; олигодендроглиомы, эпендимомы), менингиомы, ганглиоглиомы, шванномы (неврилеммомы), краниофарингиомы, хордомы, неходжкинские лимфомы (НХЛ), вялотекущие неходжкинские лимфомы (ВНХЛ), рефрактерные ВНХЛ, опухоли гипофиза);

глаз (например, ретинома, ретинобластома, меланома глаза, меланома задней увеальной оболочки, гамартома радужки);

голова и шея (например, карцинома носоглотки, опухоль эндолимфатического мешка (ELST), эпидермоидная карцинома, рак гортани, в том числе плоскоклеточная карцинома (SCC) (например, карцинома голосовой щели, надгортанная карцинома, карцинома подскладочного отдела гортани, трансгортанная карцинома), карцинома in situ, бородавчатая, веретенклеточная и базалоидная SCC, недифференцированная карцинома, аденокарцинома гортани, аденоидно-кистозная карцинома, нейроэндокрин-

ная карцинома, саркома гортани), параганглиомы головы и шеи (например, каротидная, югулотимпанальная, вагусная);

тимус (например, тимомы);

сердце (например, миксома сердца);

легкое (например, мелкоклеточная карцинома (SCLC), немелкоклеточная карцинома легкого (NSCLC), в том числе плоскоклеточный рак (SCC), аденокарцинома и крупноклеточная карцинома, карциномы (типичные или атипичные), карциносаркомы, легочные бластомы, гигантоклеточные карциномы, веретенноклеточные карциномы, плевроролечные бластомы);

лимфома (например, лимфомы, в том числе лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома (НХЛ), вялотекущая неходжкинская лимфома (вНХЛ), рефрактерная вНХЛ, лимфопролиферативные заболевания, ассоциированные с вирусом Эпштейна-Барра (EBV), в том числе В-клеточные лимфомы и Т-клеточные лимфомы (например, лимфома Беркитта; В-крупноклеточная лимфома, диффузная крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийно-клеточная лимфома, вялотекущая В-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома низкой степени злокачественности, фибрин-ассоциированная диффузная крупноклеточная лимфома; первичная выпотная лимфома; плазмобластная лимфома; экстра nodальная NK/Т-клеточная лимфома назального типа; периферическая Т-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома; фолликулярная Т-клеточная лимфома; системная Т-клеточная лимфома), лимфангиолейомиоматоз);

центральная нервная система (ЦНС) (например, глиомы, в том числе астроцитарные опухоли (например, пилоцитарная астроцитомы, пилониктоидная астроцитомы, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы, плеоморфная ксантоастроцитомы, диффузная астроцитомы, фибриллярная астроцитомы, гемистоцитарная астроцитомы, протоплазматическая астроцитомы, анапластическая астроцитомы, глиобластома (например, гигантоклеточная глиобластома, глиосаркома, мультиформная глиобластома) и церебральный глиоматоз), олигодендроглиальные опухоли (например, олигодендроглиома, анапластическая олигодендроглиома), олигоастроцитарные опухоли (например, олигоастроцитомы, анапластическая олигоастроцитомы), эпендимальные опухоли (например, субэпендимома, миксопапиллярная эпендимома, эпендимомы (например, клеточная, папиллярная, светлоклеточная, таницитарная), анапластическая эпендимома), глиома зрительного нерва и неглиомы (например, опухоли сосудистого сплетения, нейрональные и смешанные нейронно-глиальные опухоли, опухоли эпифиза, эмбриональные опухоли, медуллобластома, опухоли мозговых оболочек, первичные лимфомы ЦНС, герминогенные опухоли, аденомы гипофиза, опухоли черепных и параспинальных нервов, опухоли селлярной области); нейрофиброма, менингиома, опухоли оболочек периферических нервов, периферические нейробластические опухоли (в том числе, помимо прочего, нейробластома, ганглионевробластома, ганглионеврома), эпендимома с трисомией 19);

нейроэндокринные ткани (например, параганглионарная система, включая параганглиомы мозгового вещества надпочечников (феохромцитомы) и вненадпочечниковых параганглиев (вненадпочечниковые) параганглиомы);

кожа (например, светлоклеточная гидраденома, кожные доброкачественные фиброзные гистиоцитомы, цилиндромы, гидраденома, меланома (включая меланому кожи, мукозальную меланому), базальноклеточная карцинома, пилломатрикома, опухоли Шпиц); и

мягкие ткани (например, агрессивная ангиомиксома, альвеолярная рабдомиосаркома, альвеолярная саркома мягкой части, ангиофиброма, ангиоматоидная фиброзная гистиоцитомы, синовиальная саркома, двухфазная синовиальная саркома, светлоклеточная саркома, протуберанская дерматофибросаркома, фиброматоз десмоидного типа, мелкокруглоклеточная опухоль, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, эластофиброма, эмбриональная рабдомиосаркома, опухоли Юинга/примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET), экстра скелетная миксоидная хондросаркома, экстра скелетная остеосаркома, параспинальная саркома, воспалительная миофибробластическая опухоль, липобластома, липома, хондроидная липома, липосаркома/злокачественные липоматозные опухоли, липосаркома, миксоидная липосаркома, фибромиксоидная саркома, лимфангиолейомиома, злокачественная миоэпителиома, злокачественная меланома мягких тканей, миоэпителиальная карцинома, миоэпителиома, миксовоспалительная фибробластическая саркома, недифференцированная саркома, перидиома, рабдомиосаркома, саркома мягких тканей нерабдомиосаркома (NRSTS), лейомиосаркома мягких тканей, недифференцированная саркома, высокодифференцированная липосаркома.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется гемобластоз, например, лейкоз (например, острый миелолейкоз (ОЛМ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), В-клеточный ОЛЛ, миелодиспластический синдром (МДС), миелолиферативное заболевание (МПЗ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), недифференцированный лейкоз), лимфома (например, малая лимфоцитарная лимфома (МЛЛ), мантийноклеточная лимфома (МКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), Т-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ), лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ), макроглобулинемия Вальденстрема (МВ)) и/или миелома (например, множественная миелома (ММ)).

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет опухоль, инфильтрованную обычными

дендритными клетками (сDC). В некоторых вариантах осуществления дендритные клетки, инфильтрирующие опухоль, экспрессируют С-С-хемокиновый рецептор 5 (CCR5, CD195) и/или X-С-хемокиновый рецептор 1 (XCR1) на своей клеточной поверхности и/или продуцируют CXCL9/10. Экспрессия XCR1 и CCR5 клетками сDC1 делает возможным локальное рекрутирование цитотоксическими лимфоцитами, продуцирующими лиганды для этих хемокиновых рецепторов, XCL1 и CCL4/5. Способность сDC1 продуцировать CXCL9/10 способствует локальному рекрутированию эффекторных CTL и CTL памяти, экспрессирующих CXCR3. Cancel, et al., *Front Immunol.* (2019) 10:9. В некоторых вариантах осуществления инфильтрирующие опухоль дендритные клетки экспрессируют один или более белков клеточной поверхности, выбранных из группы, состоящей из XCR1, регуляторного фактора интерферонов 8 (IRF8), молекулы клеточной адгезии 1 (CADM1), члена А семейства лектиновых доменов С-типа 9 (CLEC9A, CD370) и тромбомодулина (THBD), которые определяют подтип сDC1. В некоторых вариантах осуществления инфильтрирующие опухоль дендритные клетки экспрессируют один или более белков, выбранных из группы, состоящей из XCR1, IRF8, CADM1, CLEC9A, THBD, копина 3 (CPNE3), вителлогенин-подобной карбоксипептидазы (CPVL), амидазы N-ацилэтаноламиновой кислоты (NAAA), цистатина С (CST3), члена 4 семейства WDFY (WDFY4) и галектина-2 (LGALS2), которые определяют подтип сDC₁. Клетки сDC₁ являются клетками, которые эффективно перекрестно презентуют антигены CD8⁺ Т-клеткам. В некоторых вариантах осуществления инфильтрирующие опухоль дендритные клетки экспрессируют один или более белков клеточной поверхности, выбранных из группы, состоящей из CD1A, CD1C, CD1E, сигнального регуляторного белка альфа (SIRPA; CD172A), CD207 и рецептора Ia фрагмента Fc IgE (FCER1A), которые определяют подтип сDC2. В некоторых вариантах осуществления инфильтрирующие опухоль дендритные клетки экспрессируют один или более белков клеточной поверхности, выбранных из группы, состоящей из CD1A, CD1C, CD1E, SIRPA, FCER1A, CD207, HLA-DQA2, HLA-DQB2, связывающего фрагмент Fc IgG белка (FCGBP), кальций-связывающего белка В S100 (S100B), члена 2 семейства NDRG (NDRG2), субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 2 (IL22RA2) и хондроадгерина (CHAD), которые определяют подтип сDC2. Клетки сDC2 преимущественно взаимодействуют с CD4⁺ Т-клетками. В некоторых вариантах осуществления инфильтрирующие опухоль дендритные клетки экспрессируют один или более белков, выбранных из группы, состоящей из подобного основной лейциновой застежке ATF фактора транскрипции 3 (BATF3) и регуляторного фактора интерферона 8 (IRF8), которые определяют фенотип "активированных" DC или подтип hDC₃. В некоторых вариантах осуществления инфильтрирующие опухоль дендритные клетки экспрессируют один или более белков, выбранных из группы, состоящей из следующего: BATF3, IRF8, С-С-хемокиновый рецептор 22 (CCL22), антиген лимфоцита 75 (LY75), С-С-хемокиновый рецептор 7 (CCR7), протеин О-глюкозилтрансфераза 1 (POGLUT1), лизин-деметилаза 2В (KDM2B), транскрипционный репрессор 1 INSM (INSM1) и белка резистентности к УФ-излучению (UVRAG), которые определяют фенотип "активированных" DC или подтип hDC₃. Профили экспрессии различных подтипов дендритных клеток описаны в Zilionis. et al., *Immunity* (2019) 50, 1317-1334. В некоторых вариантах осуществления дендритные клетки, экспрессирующие один или более белков клеточной поверхности, выбранных из группы, состоящей из XCR1, BATF3, IRF8, CLEC9A и THBD.

Введение белков FLT3L-Fc, описанных в данном документе, может стимулировать или увеличивать экспансию и/или инфильтрацию миелоидных клеток (например, Т-клеток, NK-клеток и дендритных клеток) в опухоль. Кроме того, введение белков FLT3L-Fc, описанных в данном документе, может улучшать, увеличивать, усиливать и/или способствовать противоопухолевым эффектам или эффективности ингибитора иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет злокачественное новообразование, которое детектируемо экспрессирует или сверхэкспрессирует один или более рецепторов иммунных контрольных точек клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления более чем около 50% клеток в опухоли (например, опухолевые клетки, Т-клетки и/или NK-клетки в опухоли) обнаружимо экспрессируют один или более белков иммунных контрольных точек клеточной поверхности (например, субъект имеет так называемое "горячее" злокачественное новообразование или опухоль). В некоторых вариантах осуществления более около 1% и менее около 50% клеток в опухоли (например, опухолевые клетки, Т-клетки и/или NK-клетки в опухоли) обнаружимо экспрессируют один или более белков иммунных контрольных точек клеточной поверхности (например, субъект имеет так называемое "теплое" злокачественное новообразование или опухоль). В некоторых вариантах осуществления один или более рецепторов иммунных контрольных точек клеточной поверхности выбраны из группы, состоящей из следующего: CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий вариабельный иммуноглобулиноподобный домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных клеток-киллеров 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7); индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS, CD278); лиганда индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); члена 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); члена 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L);

TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность А, родственная полипептиду МНС класса I (MICA); последовательность В, родственная полипептиду МНС класса I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); лиганд 2 белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекулы клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок-4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319); U16-связывающий белок 1 (ULBP1); U16-связывающий белок 2 (ULBP2); U16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); белок гена активации лимфоцитов 3 (CD223); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектинподобный рецептор клеток-киллеров K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C3 (KLRC3, NKG2E); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C4 (KLRC4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9).

Описанные в данном документе варианты FLT3L-Fc можно использовать для стимуляции или ускорения восстановления от или устранения эффектов лимфопении или нейтропении. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления субъект имеет нейтропению или лимфопению, например, в результате получения или прохождения курса лимфодеплетирующей химиотерапии, например, алкилирующего агента, такого как хлорамбуцил или циклофосфамид, или аналог нуклеозида, включая пиримидиновые нуклеозиды, такие как цитарабин, и пуриновые нуклеозиды, такие как кладрибин, пентостатин и флударабин. См., например, Lowe, et al., *Gene Therapy* (2018) 25:176-191. В некоторых вариантах осуществления способы включают (а) проведение пациенту курса лимфодеплетирующей химиотерапии; (b) введение слитого белка FLT3L-Fc, гомодимера, гетеродимера, конъюгата, полинуклеотида, вектора, липоплекса, такого как ЛНЧ, и/или фармацевтической композиции, как описано в данном документе; и (с) проведение пациенту клеточной терапии, как описано в данном документе. Иллюстративные схемы лимфодеплетирующей химиотерапии вместе с соответствующими пригодными биомаркерами описаны в WO 2016/191756 и WO 2019/079564, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. В некоторых вариантах осуществления схема лимфодеплетирующей химиотерапии включает введение пациенту доз циклофосфамида (от 200 до 2000 мг/м²/день) и доз флударабина (от 20 до 900 мг/м²/день). Одна такая схема введения доз включает лечение пациента, включающее ежедневное введение пациенту около 500 мг/м²/день циклофосфамида и около 60 мг/м²/день флударабина в течение трех дней, например, до введения терапевтически эффективного количества клеточного препарата (например, эффекторной клетки, имеющей химерный антигенный рецептор) пациенту. В еще одном примере, в некоторых вариантах осуществления схема лимфодеплетирующей химиотерапии с циклофосфамидом 500 мг/м² внутривенно и флударабином 30 мг/м² внутривенно на пятый, четвертый и третий день, например, перед введением терапевтически эффективного количества клеточного препарата (например, эффекторной клетки, имеющей химерный антигенный рецептор) пациенту. В некоторых вариантах осуществления субъект является наивным в отношении химиотерапии или не получал ее. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет клетки костного мозга (например, клетки костного мозга не истощены).

В некоторых вариантах осуществления у субъекта нет мутации в гене, кодирующем рецептор FLT3, который вызывает или ассоциирован со злокачественным новообразованием или приводит к нему, например, мутации FLT3, связанные с конститутивным сигналингом рецептора FLT3, например, мутации FLT3, ассоциированные с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Например, в некоторых вариантах осуществления у субъекта нет внутренней тандемной дупликации (ITD) гена FMS-подобной тирозинкиназы

3 (FLT3), которая встречается в экзонах 14 и 15 и является одной из наиболее распространенных соматических мутаций при остром миелоидном лейкозе у взрослых (ОМЛ). В некоторых вариантах осуществления у субъекта нет мутации гена FLT3 в экзоне 20, которая влияет на кодон 835, кодирующий мутацию тирозинкиназного домена (TKD), которая относительно часто встречается при ОМЛ у взрослых. В некоторых вариантах осуществления у субъекта нет точечных мутаций, влияющих на положения аминокислот D835 (например, приводящих к заменам аминокислот D835Y, D835V и D835H) и/или 1836 в TKD. См., например, Azari-Yam, et al., Clin Lab. (2016) 62(10):2011-2017; Han, et al., Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. (2009) 17(5):1135-9; Shoji, et al., Rinsho Byori. (2017) 65(1):44-5; и Liang, et al., Leukemia. (2003) 17(5):883-6.

8. Комбинированные терапии.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, например, блокатором или ингибитором ингибирующих иммунных контрольных точек, стимулятором, агонистом или активатором стимулирующих иммунных контрольных точек, химиотерапевтическим агентом, противораковым агентом, противовирусным агентом, радиотерапевтическим агентом, противоопухолевым агентом, антипролиферативным агентом, антиангиогенным агентом, противовоспалительным агентом, иммунотерапевтическим агентом, терапевтической антигенсвязывающей молекулой (моно- и полиспецифическими антителами и их фрагментами в любом формате (например, включая, но не ограничиваясь этим, DART®, Duobody®, BiTE®, BiKE, TriKE, XmAb®, TandAb®, scFv, Fab, производные Fab), биспецифическими антителами, неиммуноглобулиновыми миметиками антител (например, включая, но не ограничиваясь этим, аднектины, молекулы аффитела, аффилины, аффимеры, аффитины, альфа-тела, антикалины, пептидные аптамеры, белки с повторами Armadillo (ARM), атримеры, авимеры, сконструированные белки с анкириновыми повторами (DARPin®), финомеры, ноттины, пептиды домена Куница, монотела и nanoCLAMP), конъюгатами антитело-лекарственное средство (ADC)), онколитическим вирусом, модификатором или редактором гена, клеткой, содержащей химерный антигенный рецептор (CAR), например, включая Т-клеточный иммунотерапевтический агент, NK-клеточный иммунотерапевтический агент или макрофагальный иммунотерапевтический агент, клеткой, содержащей сконструированный Т-клеточный рецептор (TCR-T), или любой их комбинацией.

Иллюстративные мишени.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают, но не ограничиваясь этим, ингибитор, агонист, антагонист, лиганд, модулятор, стимулятор, блокатор, активатор или супрессор мишени (например, полипептид или полинуклеотид), включая следующее, но не ограничивается этим: гомолог 1 онкогена вируса мышинного лейкоза Абельсона (ABL, например, ABL1), ацетил-КоА карбоксилаза (например, ACC1/2), активированная CDC-киназа (АСК, например, АСК1), аденозиндезаминаза, аденозиновый рецептор (например, А2В, А2а, А3), аденилатциклаза, АДФ-рибозилциклаза-1, рецептор адреноректорного гормона (АСТН), аэролизин, ген АКТ1, протеинкиназа Alk-5, щелочная фосфатаза, альфа-1-адренорецептор, альфа-2-адренорецептор, альфа-кетоглутаратдегидрогеназа (KGDH), аминокептидаза N, АМФ-активированная протеинкиназа, киназа анапластической лимфомы (ALK, например, ALK1), рецептор андрогенов, ангиопозтин (например, лиганд-1, лиганд-2), ген ангиотензиногена (AGT), протеинкиназа гомолог 1 вирусного онкогена тимомы мыши 1 (АКТ) (например, АКТ1, АКТ2, АКТ3), ген аполиппротеина А-I (APOA1), апоптоз-индуцирующий фактор, белок апоптоза (например, 1, 2), регулирующая апоптогические сигналы киназа (ASK, например, ASK1), аргиназа (I), аргинин дезаминаза, ароматаза, ген гомолога 1 Asteroid (ASTE1), атаксия-телеангиэктазия и Rad-3-родственная (ATR) серин-треониновая протеинкиназа, протеинкиназа Auroga (например, 1, 2), рецептор тирозинкиназы Ax1, лиганд 4-1ВВ (CD137L), гена бакуловирусного белка, содержащего повтор IAP, 5 (BIRC5), базигин, ген белка В-клеточной лимфомы 2, Bcl2-связывающий компонент 3, белок Bcl2, ген BCL2L11, белок и ген BCR (кластерного региона точечных разрывов), бета-адренорецептор, бета-катенин, В-лимфоцитарный антиген CD19, В-лимфоцитарный антиген CD20, молекула адгезии В-лимфоцитов, лиганд стимулятора В-лимфоцитов, лиганд костного морфогенетического белка-10, модулятор лиганд костного морфогенетического белка-9, белок брахиурии, рецептор брадикинина, протоонкоген В-Raf (BRAF), тирозинкиназа Bcr-Abl, бромодомен-содержащий белок семейства белков с бромодоменами и экстратерминальным доменом (BET), (например, BRD2, BRD3, BRD4), тирозинкиназа Брутона (ВТК), кальмодулин, кальмодулин-зависимая протеинкиназа (CaMK, например, CaMKII), раково-тестикулярный антиген 2, раково-тестикулярный антиген NY-ESO-1, ген раково-тестикулярного антигена 1В (STAG1), каннабиноидный рецептор (например, CB1, CB2), карбоангидраза, казеинкиназа (СК, например, СК1, СКII), каспаза (например, каспаза-3, каспаза-7, каспаза-9), связанная с апоптозом цистеинпептидаза каспаза 8, CAS8 и FADD подобный регулятор апоптоза, белок-15 с доменом рекрутирования каспаз, катепсин G, ген CCR5, CDK-активирующая киназа (CAK), киназа контрольной точки (например, CHK1, CHK2), рецептор хемокина (мотив С-С) (например, CCR2, CCR4, CCR5, CCR8), рецептор хемокина (мотив С-Х-С) (например, CXCR1, CXCR2, CXCR3 и CXCR4),

лиганд хемокина CC21, рецептор холецистокинина CCK2, хорионический гонадотропин, с-Kit (протеин-тирозинкиназа Kit или CD117), CISH (цитокин-индуцируемый SH2-содержащий белок), клаудин (например, 6, 18), кластер дифференцировки (CD), например, CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, рецептор лиганда CD40, лиганд CD40, ген CD40LG, CD44, CD45, CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e (CEACAM6), ген CD70, CD74, CD79, CD79b, ген CD79B, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, антиген CD276; ген кластерина (CLU), кластерин, с-Met (рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR)), C3 комплемента, фактор роста соединительной ткани, субъединица 5 сигнасомы COP9, CSF-1 (рецептор колониестимулирующего фактора 1), ген CSF2, рецептор CTLA-4 (цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4), член А семейства лектиновых доменов С-типа 9 (CLEC9A), циклин D1, циклин G1, циклин-зависимые киназы (CDK, например, CDK1, CDK1B, CDK2-9), циклооксигеназа (например, COX1, COX2), ген CYP2B1, цистеинпальмитоил-трансфераза поркупин, цитохром P450 11B2, цитохром P450 17, цитохром P450 17A1, цитохром P450 2D6, цитохром P450 3A4, цитохром P450 редуктаза, белок-1 сигналинга цитокинов, белок-3 сигналинга цитокинов, цитоплазматическая изоцитратдегидрогеназа, цитозиндезаминаза, цитозин-ДНК-метилтрансфераза, цитотоксический Т-лимфоцитарный белок 4, ген DDR2, рецептор смерти 5 (DR5, TRAILR2), рецептор смерти 4 (DR4, TRAILR1), дельта-подобный лиганд (например, 3, 4), дезоксирибонуклеаза, лиганд Dickkopf-1, дигидрофолатредуктаза (DHFR), дигидропиримидиндегидрогеназа, дипептидилпептидаза IV, рецептор дискоидинового домена (DDR, например, DDR1), ДНК-связывающий белок (например, HU-бета), ДНК-зависимая протеинкиназа, ДНК-гираза, ДНК-метилтрансфераза, ДНК-полимераза (например, альфа), ДНК-примаза, dUTP-пирофосфатаза, L-допахром таутомераза, микротрубочка, белок, подобный белку иглокожих, ассоциированному с микротрубочками, тип 4, рецептор тирозинкиназы EGFR, эластаза, фактор элонгации 1 альфа 2, фактор элонгации 2, эндоглин, эндонуклеаза, эндоплазмин, эндосиалин, эндостатин, эндотелин (например, ET-A, ET-B), усилитель субъединицы zeste гомолога 2 (EZH2), тирозинкиназа эфрина (EPH) (например, EphA3, EphB4), лиганд эфрина B2, эпидермальный фактор роста, рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), ген рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), эпиген, молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM), тирозинкиназный рецептор Erb-b2 (гомолог 2 вирусного онкогена эритробластного лейкоза птиц v-erb-b2), тирозинкиназный рецептор Erb-b3, тирозинкиназный рецептор Erb-b4, E-селектин, эстрадиол-17-бета-дегидрогеназа, рецептор эстрогена (например, альфа, бета), рецептор, связанный с эстрогеном, ген фактора инициации трансляции эукариот 5A (EIF5A), экспортин 1, киназа, связанная с внеклеточными сигналами (например, 1, 2), регулируемые внеклеточными сигналами киназы (ERK), фактор (например, Ха, VIIa), фарнезоидный X-рецептор (FXR), лиганд Fas, синтаза жирных кислот (FASN), ферритин, лиганд FGF-2, лиганд FGF-5, фактор роста фибробластов (FGF, такой как FGF1, FGF2, FGF4), фибронектин, киназа фокальной адгезии (FAK, например FAK2), простатспецифический мембранный антиген фолатгидролаза 1 (FOLH1), фолатный рецептор (например, альфа), фолат, транспортер фолатов 1, тирозинкиназа FYN, фермент, расщепляющий белок в месте спаренных основных аминокислот (фурин), бета-глюкуронидаза, галактозил-трансфераза, галектин-3, ганглиозид GD2, глюкокортикоид, рецептор глюкокортикоид-индуцированного TNFR-связанного белка G1TR, глутаматкарбоксипептидаза II, глутаминаза, глутатин S-трансфераза P, киназа гликогенсинтазы (GSK, например, 3-бета), глипикан 3 (GPC3), гонадотропин-рилизинг-гормон (GNRH), рецептор гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), лиганд гранулоцит-колониестимулирующего фактора (GCSF), белок 2, связанный с рецептором фактора роста, (GRB2), кальций-связывающий белок Grp78 (регулируемый глюкозой белок массой 78 кДа), ген молекулярного шаперона groEL2, гемоксигеназа 1 (HO1), гемоксигеназа 2 (HO2), белок теплового шока (например, 27, 70, 90 альфа, бета), ген белка теплового шока, термостабильный рецептор энтеротоксина, белок Hedgehog, гепараназа, фактор роста гепатоцитов, HERV-H-LTR-ассоциированный белок 2, гексокиназа, H2-гистаминовый рецептор, гистон-метилтрансфераза (DOT1L), гистондеацетилаза (HDAC, например 1, 2, 3, 6, 10, 11), гистон H1, гистон H3, антиген HLA класса I (A-2 альфа), антиген HLA класса II, антиген HLA класса I альфа G (HLA-G), неклассический HLA, гомеобокс-содержащий белок NANOG, ген HSPB1, лейкоцитарный антиген человека (HLA), белок вируса папилломы человека (например, E6, E7), гиалуроновая кислота, гиалуронидаза, индуцируемый гипоксией фактор-1 альфа (HIF1 α), импринтированный материнского ген экспрессированного транскрипта (H19), киназа киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 1 (MAP4K1), тирозин-протеинкиназа HCK, 1-каппа-В киназа (IKK, например, IKK β), IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-12, ген IL-12, IL-15, IL-17, ген IL-2, альфа-субъединица рецептора IL-2, IL-2, рецептор IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, иммуноглобулин (например, G, G1, G2, K, M), рецептор Fc иммуноглобулина, рецептор Fc гамма-иммуноглобулина (например, I, III, IIIA), индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO, например, IDO1 и IDO2), ингибитор индоламинпиррол 2,3-диоксигеназы 1, рецептор инсулина, инсулиноподобный фактор роста (например, 1, 2), интегрин альфа-4/бета-1, интегрин альфа-4/бета-7, интегрин альфа-5/бета-1, интегрин альфа-V/бета-3, интегрин альфа-V/бета-5, интегрин альфа-V/бета-6, молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), интерферон (например, альфа, альфа 2, бета, гамма), индуцируемый интерфероном белок 2, отсутствующий в меланоме, (A1M2), рецептор интерферона I типа, лиганд интерлейкина 1, альфа-2-рецептор интерлейкина 13, лиганд интерлейкина 2, киназа 4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4), интерлейкин-2, лиганд интерлейкина-29, изоцит-

ратдегидрогеназа (например, IDH1, IDH2), Янус-киназа (JAK, например, JAK1, JAK2), Jun-N-концевую киназа, ген калликреин-родственной пептидазы 3 (KLK3), Ig-подобный рецептор клеток-киллеров, рецептор с доменом, содержащим киназную вставку, (KDR), кинезин-подобный белок KIF11, ген гомолога вирусного онкогена саркомы крыс Кирстен (KRAS), рецептор кисс-пептина (KiSS-1), ген KIT, тирозинкиназа V-комплект Харди-Цукерман 4 онкогена кошачьей саркомы (KIT), лактоферрин, ланостерол-14 деметилаза, связанный с рецептором ЛПНП белок-1, член 1 подсемейства В лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов (ILT2), член 2 подсемейства В лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов (ILT4), лейкотриен А4 гидролаза, листериолизин, L-селектин, рецептор лютеинизирующего гормона, лиаза, белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3), антиген лимфоцита 75, рецептор лимфоцитарного функционального антигена-3, лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа (LCK), лимфотактин, тирозинкиназа Lyn (новая Lck/Yes), лизиндеметилазы (например, KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), рецептор лизофосфатидата-1, ген семейства лизосомальных мембранных белков (LAMP), гомолог 2 лизилоксидазы, белок лизилоксидазы (LOX), подобный лизилоксидазе белок (LOXL), такой как LOXL2), 5-липоксигеназа (5-LOX), киназа гематопозитической клетки-предшественника 1 (HPK1), ген рецептора фактора роста гепатоцитов (MET), лиганд макрофагального колониестимулирующего фактора (MCSF), фактор ингибирования миграции макрофагов, ген MAGEC1, ген MAGEC2, основной белок Vault, MAPK-активируемая протеинкиназа (например, MK2), сопряженный с G-белком Mas-рецептор, матриксная металлопротеиназа (MMP, такая как MMP2, MMP9), белок дифференцировки Mcl-1, белок, связывающий p53 Mdm2, белок Mdm4, антиген меланомы Melan-A (MART-1), белок меланоцитов Pmel 17, лиганд меланоцит-стимулирующего гормона, ген A3 семейства антигенов меланомы (MAGEA3), ассоциированный с меланомой антиген (например, 1, 2, 3, 6), мембранная аминоксидаза меди, мезотелин, тирозинкиназа MET, метаботропный рецептор глутамата 1, металлоредуктаза STEAP1 (шесть трансмембранных эпителиальных антигенов предстательной железы 1), метастин, метионинаминопептидаза-2, метилтрансфераза, митохондриальная 3-кетоацил-КоА тиолаза, митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK), митоген-активируемая протеинкиназа (MEK, например MEK1, MEK2), mTOR (механистическая мишень рапамицина (серин/треонинкиназа), комплекс mTOR (например, 1,2), муцин (например, 1, 5A, 16), гомолог MutT (MTH, такой как MTH1), протоонкогенный белок Мус, ген белка миелолейкозной клетки 1 (MCL1), белок миристоилированного аланин-богатого субстрата протеинкиназы С (MARCKS), НАД⁺ АДФ-рибозилтрансфераза, рецептор натрийуретического пептида типа С, нейрональная молекула клеточной адгезии 1, рецептор нейрокинина 1 (NK1), рецептор нейрокинина, нейропиплин 2, NF-κB-активирующий белок, NIMA-родственная киназа 9 (NEK9), синтаза оксида азота, рецептор NK-клеток, рецептор NK3, активирующего рецептора NKG2 A B NK-клеток, модуляторы NLRP3 (белок 3 с доменами NACHT, LRR, PYD), транспортер норадреналина, Notch (например, рецептор Notch-2, рецептор Notch-3, рецептор Notch-4), фактор 2, связанный с ядерным эритроидом 2, ядерный фактор (NF) каппа-В, нуклеолин, нуклеофозмин, киназа нуклеофозмин-анапластической лимфомы (NPM-ALK), 2-оксоглутаратдегидрогеназа, 2,5-олигоаденилатсинтетаза, O-метилгуанин, ДНК-метилтрансфераза, опиоидный рецептор (например, дельта), орнитиндекарбоксилаза, оротатфосфорибозилтрансфераза, орфанный ядерный гормональный рецептор NR4A1, остеокальцин, фактор дифференцировки остеокластов, остеопонтин, рецептор OX-40 (член 4 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, TNFRSF4 или CD134), белок P3, киназа p38, киназа p38 MAP, белок-супрессор опухоли p53, лиганд паратироидного гормона, активируемые пролифератором пероксисом рецепторы (PPAR, такие как альфа, дельта, гамма), Р-гликопротеин (например, 1), гомолог фосфатазы и тензина (PTEN), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), фосфоинозитид-3-киназа (PI3K, например, альфа, дельта, гамма), фосфорилазкиназа (PK), ген PKN3, фактора роста плаценты, фактор роста тромбоцитов (PDGF, например, альфа, бета), переносчик устойчивости к плейотропному лекарственному средству, плексин В1, ген PLK1, поло-подобная киназа (PLK), поло-подобная киназа 1, поли(АДФ-рибоза) полимеразы, (PARP, например, PARP1, PARP2 and PARP3, PARP7, и моно-PARP), ген предпочтительно экспрессируемого при меланоме антигена (PRAME), пренил-связывающий белок (PrPB), вероятный фактор транскрипции PML, рецептор прогестерона, белок-1 программируемой клеточной гибели (PD-1), ингибитор лиганда-1 белка программируемой клеточной гибели (PD-L1), ген просапозина (PSAP), простаноидный рецептор (EP4), простагландин E2-синтаза, простатспецифический антиген, простатическая кислая фосфатаза, протеасома, белок E7, белковая фарнезилтрансфераза, протеинкиназа (PK, например, A, B, C), протеинтирозинкиназа, протеинтирозинфосфатаза бета, протоонкогенная серин/треониновая протеинкиназа (PIM, например, PIM-1, PIM-2, PIM-3), Р-селектин, пуриновая нуклеозидфосфорилаза, пуринергический рецептор P2X, управляемый лигандом ионный канал 7 (P2X7), пируватдегидрогеназа (PDH), киназа пируватдегидрогеназы, пируваткиназа (PYK), 5-альфа-редуктаза, протеинкиназа Raf (например, 1, B), ген RAF1, ген Ras, Ras ГТФаза, ген RET, рецептор Ret тирозинкиназы, ассоциированный с ретинобластомой белок, рецептор ретиноевой кислоты (например, гамма), ретиноидный X-рецептор, ГТФаза Rheb (Ras-гомолог обогащенный в головном мозге), ассоциированная с Rho (Ras-гомолог) протеинкиназа 2, рибонуклеаза, рибонуклеотидредуктаза (например, субъединица M2), киназа рибосомального протеина S6, РНК-полимераза (например, I, II), тирозинкиназа Ron (Recepteur d'Origine Nantais), ген ROS1 (протоонкоген 1 ROS, рецепторная тирозинкиназа), тирозинкиназа Ros1, Runt-родственный фактор транскрипции 3, гамма-секретеза,

кальций-связывающий белок A9 S100, кальциевая АТФаза саркоэндоплазматического ретикулума, второй митохондриальный активатор каспаз (SMAC), секретлируемый связанный с ожогом белок-2, секретлируемая фосфолипаза A2, семафорил-4D, сериновая протеаза, серин/треонинкиназа (STK), серин/треонин-протеинкиназа (ТБК, например, ТБК1), белок сигнальной трансдукции и активатор транскрипции (STAT, например STAT-1, STAT-3, STAT-5), член 7 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAM), шестой трансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы (STEAP), лиганд цитокина SL, рецептор белка Smoothened (SMO), котранспортер йодида натрия, котранспортер фосфата натрия 2В, рецептор соматостатина (например, 1, 2, 3, 4, 5), белок "Sonic hedgehog", белок "Son of sevenless" (SOS), фактор транскрипции специфического белка 1 (Sp1), сфингомиелинсинтаза, сфингозинкиназа (например, 1, 2), сфингозин-1-фосфатный рецептор-1, тирозинкиназа селезенки (SYK), ген SRC, тирозинкиназа Src, ген STAT3, стероидная сульфатаза, стимулятор рецептора генов интерферона (STING), стимулятор белка генов интерферона, лиганд стромального фактора 1, SUMO (малый убиквитин-подобный модификатор), супероксиддисмутаза, супрессор модуляторов сигналинга цитокинов (SOCS), белок сурвивин, синапсин 3, синдекан-1, синуклеин альфа, поверхностный гликопротеин Т-клеток CD28, TANK-связывающая киназа (ТБК), ген субъединицы В РНК-полимеразы I фактора РНК-полимеразы I, ассоциированного с ТАТА-боксом-связывающим белком, (TAF1B), дзета-цепь гликопротеина CD3 Т-клеток, антиген дифференцировки Т-клеток CD6, белок-3, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIM-3), Т-клеточный поверхностный гликопротеин CD8, протеинтирозинкиназа Tec, рецептор тирозинкиназы Tek, теломераза, ген теломеразной обратной транскриптазы (TERT), тенаascin, рецептор тромбopoэтина, тимидинкиназа, тимидинфосфорилаза, тимидилатсинтаза, тимозин (например, альфа-1), рецептор тироидного гормона, рецептор тироидстимулирующего гормона, тканевый фактор, TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд, белок, ассоциированный с доменом смерти TNFR1, рецептор TNF-связанного апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL), ген TNFSF11, ген TNFSF9, Toll-подобный рецептор (TLR, такой как 1-13), топоизомераза (например, I, II, III), фактор транскрипции, трансфераза, трансферрин (TF); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1) и его изоформы, лиганд TGF бета 2, киназа рецептора трансформирующего фактора роста TGF-β, транслутаминаза, белок, связанный с транслокацией, трансмембранный гликопротеин NMB, кальциевый сигнальный преобразователь Tgor-2, ген гликопротеина трофобласта (TPBG), гликопротеин трофобласта, рецептор киназы рецептора тропомиозина (Trk) (такой как TrkA, TrkB, TrkC), триптофан-5-гидроксилаза, тубулин, фактор некроза опухоли (TNF, такой как альфа, бета), рецептор фактора некроза опухоли 13С, локус-2 киназы прогрессирования опухоли (TPL2), ген опухолевого белка 53 (TP53), ген кандидата онко-супрессора 2 (TUSC2), опухолевые неоантигены, тирозиназа, тирозингидроксилаза, тирозинкиназа (TK), рецептор тирозинкиназы, рецептор тирозинкиназы с иммуноглобулинподобным и EGF-подобными доменами (TIE), ингибитор тирозиновой протеинкиназы ABL1, изофермент L5 убиквитинкарбоксилгидролазы, убиквитинтиоэстераза-14, убиквитин-конъюгированный фермент E2I (UBE2I, UBC9), уреазы, урокиназный активатор плазминогена, утероглобин, ванилоидный VR1, белок адгезии сосудистых клеток 1, рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), супрессор активации Т-клеток, содержащий V-домен Ig (VISTA), рецептор VEGF-1, рецептор VEGF-2, рецептор VEGF-3, VEGF-A, VEGF-B, виментин, рецептор витамина D3, протоонкогенная тирозин-протеинкиназа, Mer (модуляторы тирозинкиназных рецепторов Mer), YAP (модуляторы белков, ассоциированных с Yes), протеинкиназа Wee-1, антиген опухоли Вильмса 1, белок опухоли Вильмса, содержащий WW домен белок регулятора транскрипции 1 (TAZ), X-сцепленный ингибитор апоптоза, фактор транскрипции белка с цинковыми пальцами или любая их комбинация.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают, без ограничения, ингибитор ДНК-полимеразы HBV, иммуномодулятор, модулятор TLR, ингибитор HBsAg, ингибитор секреции или сборки HBsAg, терапевтическую вакцину HBV, антитела HBV, такие как антитела HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В и биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (например, DART®, DUOBODY®, BITE®, XmAb®, TandAb®, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибитор циклофилина, стимулятор гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимулятор RIG-I-подобного рецептора, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор аргиназы, ингибитор PI3K, ингибитор IDO, стимулятор NOD2, ингибиторы входа вируса HBV, ингибитор NTCP, ингибитор HBx, ингибитор сссDNA, антитело HBV, нацеленное на поверхностные антигены вируса гепатита В, киРНК, агенты для генной терапии на основе микроРНК, sshRNA, ингибиторы KDM5 или модулятор нуклеопротеинов (модулятор корового или капсидного белка HBV).

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают, без ограничения, ингибитор ДНК-полимеразы HBV, иммуномодулятор, модулятор TLR, ингибитор HBsAg, терапевтическую вакцину HBV, антитело HBV, например антитело HBV, нацеленное на поверхностные антигены вируса гепатита В, биспецифическое антитело и антителоподобный терапевтический белок (например, DARPin®, анти-pMHC TCR-подобные антитела, DART®, DUOBODY®, BITE®, XmAb®, TandAb®, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибитор циклофилина,

стимулятор гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимулятор RIG-I-подобного рецептора, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор аргиназы, ингибитор PI3K, ингибитор IDO и стимулятор NOD2.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают, без ограничения, ингибитор ДНК-полимеразы HBV, ингибитор входа вируса HBV, ингибитор NTCP, ингибитор HBx, ингибитор ссcDNA, антитело HBV, нацеленное на поверхностный антиген вируса гепатита В, киРНК, агент для генной терапии на основе микроРНК, sshRNA, ингибитор KDM5 и модулятор нуклеопротеинов (модулятор корового или капсидного белка HBV).

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают без ограничения ингибитор некоторых неструктурных белков HCV, таких как ингибитор NS5A, ингибитор NS5B, ингибитор NS3 или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают, без ограничения, комбинированное лекарственное средство от HIV, другое лекарственное средство для лечения HIV, ингибитор протеазы HIV, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы HIV, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы HIV, ингибитор интегразы HIV, ингибитор некаталитического сайта (или аллостерического) интегразы HIV, ингибитора входа HIV, ингибитор созревания HIV, иммуномодулятор, иммунотерапевтический агент, конъюгат антитело-лекарственное средство, модификатор генов, редактор генов (например, CRISPR/Cas9, нуклеазу с "цинковыми пальцами", хоминг-нуклеазу, синтетическую нуклеазу, TALEN), клеточную терапию (например, терапию на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором, CAR-T и сконструированных Т-клеточных рецепторах, TCR-T, аутологичных Т-клеток), агент реверсирования латентности, соединение, которое нацелено на капсид HIV, иммунную терапию, ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антитела к HIV, биспецифическое антитело и "антителоподобный" терапевтический белок, ингибитор матричного белка p17 HIV, антагонист IL-13, модулятор пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибитор протеиндисульфид изомеразы, антагонист рецептора C5a компонента, ингибитор ДНК-метилтрансферазы, модулятор гена vif HIV, антагонист димеризации Vif, ингибитор фактора вирусной инфективности HIV-1, модулятор Nef HIV-1, модулятор тирозинкиназы Hck, ингибитор киназы смешанного происхождения 3 (MLK-3), ингибитор сплайсинга HIV-1, ингибитор белка Rev, антагонист интегрин, ингибитор нуклеопротеина, модулятор фактора сплайсинга, модулятор белка 1, содержащего домен COMM, модулятор CD4, антагонист CD4, ингибитор рибонуклеазы H HIV, модулятор ретроциклина, ингибитор CDK-9, антагонист хемокина CCR5, модулятор гена CCR5, ингибитор специфического для дендритных клеток ICAM-3-захватывающего неинтегрин 1, ингибитор белка GAG HIV, ингибитор белка POL HIV, ингибитор гиалуронидазы, антагонист Nef, ингибитор Nef, антагонист активируемого протеазой рецептора-1, ингибитор альфа-лиганда TNF, ингибитор PDE4, модулятор фактора компонента H, ингибитор убиквитинлигазы, ингибитор дезоксицитидин киназы, ингибитор циклинзависимой киназы, стимулятор пропротеинконвертазы PC9, ингибитор АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, ингибитор иницирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибитор G6PD и NADH-оксидазы, фармакокинетический усилитель, геннотерапевтический препарат против HIV и вакцины против HIV, схема длительного действия против HIV и противозачаточное средство или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу HIV, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы HIV, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы HIV, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы HIV, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы HIV, ингибиторов интегразы HIV, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения HIV или любых их комбинаций. В определенных вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов не включают фармакокинетический усилитель.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают, без ограничения, ингибитор протеазы HIV, ингибитор обратной транскриптазы HIV, ингибитор интегразы HIV, ингибитор некаталитического сайта (или аллостерического) интегразы HIV, ингибитор входа (слияния) HIV, ингибитор созревания HIV, агент реверсирования латентности HIV, ингибитор капсида HIV, антитело против HIV или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы HIV и нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы HIV. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы HIV и соединение, ингибирующее протеазу HIV. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы HIV, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы HIV и фармакокинетический усилитель. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают по меньшей мере один нуклеозидный ингибитор обратной тран-

скриптазы HIV, ингибитор интегразы и фармакокинетический усилитель. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают два нуклеозидных или нуклеотидных ингибитора обратной транскриптазы HIV.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают один или более противовирусных агентов. Любой подходящий противовирусный агент можно использовать в способах, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один или более противовирусных агентов включают без ограничения 5-замещенный аналог 2'-дезоксиридина, нуклеозидный аналог, аналог пиродифосфата, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор протеазы, ингибитор интегразы, ингибитор входа, аналог ациклического гуанозина, аналог ациклического нуклеозидфосфоната, ингибитор NS5A/NS5B HCV, ингибиторы вируса гриппа, интерферон, иммуностимулятор, олигонуклеотид, антимитотический ингибитор и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления один или более терапевтических агентов включают ингибитор РНК-полимеразы.

Иллюстративные механизмы действия.

В различных вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов могут быть разделены по механизму их действия, например, на следующие группы:

антиметаболиты/противораковые агенты, такие как аналоги пиримидина флосуридин, капецитабин, цитарабин, CPX-351 (липосомальный цитарабин, даунорубин) и TAS-118;

аналоги пурина, антагонисты фолиевой кислоты (такие как пралатрексат), кладрибин, пентостатин, флударабин и родственные ингибиторы;

антипролиферативные/антимитотические агенты, включая натуральные продукты, такие как алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин) и разрушители микротрубочек, такие как таксан (паклитаксел, доцетаксел), винбластин, нокадазол, эпотилоны, винорелбин (NAVELBINE®) и эпиподофиллотоксины (этопозид, тенипозид);

агенты, повреждающие ДНК, такие как актиномицин, амсакрин, бусульфид, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид (CYTOXAN®), дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубицин, ифосфамид, мелфалан, мерхлорэтамин, митомицин С, митоксантрон, нитрозомочевина, прокарбазин, таксол, таксотер, тенипозид, этопозид и триэтилентиофосфорамид;

агенты, гипометилирующие ДНК, такие как гвадецитабин (SGI-110), ASTX727;

антибиотики, такие как дактиномицин, даунорубин, доксорубин, идарубин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин);

ферменты, такие как L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и лишает клетки способности синтезировать собственный аспарагин;

олигонуклеотиды ДНК, нацеленные на Vcl-2, например, PNT2258; агенты, которые активируют или реактивируют латентный вирус иммунодефицита человека (HIV), такие как панобиностат и ромидепсин;

стимуляторы аспарагиназы, такие как крисантаспаза (Erwinase®) и GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), каласпаргаза пегол;

ингибиторы пан-Trk, ROS1 и ALK, такие как энтректиниб, TPX-0005; ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK), такие как алектиниб, церитиниб;

антипролиферативные/антимитотические алкилирующие агенты, такие как азотистый иприт, циклофосфамид, и аналоги (например, мелфалан, хлорамбуцил, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилнитрозомочевины (например, кармустин) и аналоги, стрептозоцин и триазены (например, дакарбазин);

антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (метотрексат);

координационные комплексы платины (например, цисплатин, оксиплатин и карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан и аминоклутетимид;

гормоны, аналоги гормонов (например, эстроген, тамоксифен, гозерелин, бикалутамид и нилутамид) и ингибиторы ароматазы (например, летрозол и анастрозол);

антитромбоцитарные агенты; антикоагулянты, такие как гепарин, синтетические соли гепарина и другие ингибиторы тромбина;

фибринолитические агенты, такие как тканевой активатор плазминогена, стрептокиназа, урокиназа, аспирин, дипиридамол, тиклопидин и клопидогрель;

антимиграционные агенты; антисекреторные агенты (например, бревелдин);

иммунодепрессанты, такие как такролимус, сиролимус, азатиоприн и микофенолят;

ингибиторы фактора роста и ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов;

ингибиторы фактора роста фибробластов, например, FPA14;

антитела к VEGFR, например, IMC-3C5, GNR-011, танибирумаб, LYN-00101;

антитела к VEGF/DDL4, например, АВТ-165;

антитела к кадгерину, например, НКТ-288;

антитела к CD52, например, алектузумаб;

антитела к CD70, например, AMG-172;

антитела к белку 15, содержащему богатый лейцином повтор, (LRRC15), например, ABBV-085, ARGX-110;

блокаторы рецепторов ангиотензина, доноры оксида азота;

антисмысловые олигонуклеотиды, такие как AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (прексигеберсен), IONIS-STAT3-2.5Rx;

олигонуклеотиды ДНК-интерференции, например, PNT2258, AZD-9150;

антитела против ангиопоэтина (ANG)-2, например, MEDI3617, и LY3127804;

антитела к ANG-1/ANG-2, например, AMG-780;

антитела к CSF1R, например, эмактузумаб, LY3022855, AMG-820, FPA-008 (кабирализумаб);

антитела к CD40, например, RG7876, SEA-CD40, APX-005M, ABBV-428;

антитела к эндоглину, например, TRC105 (каротуксимаб);

антитела к CD45, например, 131I-BC8 (ломаб-В); антитела к HER3, например, LJM716, GSK2849330;

антитела к MET/EGFR, например, LY3164530;

антитела к EGFR, например, ABT-414, AMG-595, нецитумумаб, ABBV-221, депатуксизумаб, мафодотин (ABT-414), томзотуксимаб, ABT-806, вектибикс, модотуксимаб, RM-1929;

антитела к HER2, такие как HERCEPTIN® (трастузумаб), маргетуксимаб, MEDI4276, BAT-8001, пертузумаб (Perjeta), ZW25 (биспецифическое HER2-направленное антитело, нацеленное на внеклеточные домены 2 и 4; Cancer Discov. 2019 Jan;9(1):8; PMID:30504239);

ингибиторы HER2, например, нератиниб, тукатиниб (ONT-380); ингибиторы EGFR/ErbB2/ErbB4, такие как тесеватиниб; антитела к ERBB, например, CDX-3379, HLX-02, серибантумаб; ингибиторы EGFR/ErbB-2, например, варлитиниб;

мутантные селективные ингибиторы EGFR, например, PF-06747775, EGF816 (назартиниб), ASP8273, ACEA-0010, BI-1482694;

антитела к HLA-DR, например, IMMU-114; антитела к IL-3, например, JNJ-56022473;

антитела к члену 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, BCMA, OX40; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7293), например, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (таволиксизумаб), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368; и те, что описаны в международных патентных публикациях № WO 2016/179517, WO 2017/096179, WO 2017/096182, WO 2017/096281 и WO 2018/089628;

антитела к члену 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8784), например, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323; и те, что описаны, например, в международных патентных публикациях № WO 2017/096179, WO 2017/096276, WO 2017/096189; и WO 2018/089628;

биспецифические антитела к TNFRSF4 (OX40)/TNFRSF18(GITR), такие как те, что описаны в международных патентных публикациях № WO 2017/096179 и WO 2018/089628;

антитела к EphA3, например, KB-004;

антитела к CD20, например, обинутузумаб, IGN-002;

антитела к CD37, например, AGS67E, отлртузумаб (TRU-016);

антитела к ENPP3, например, AGS-16C3F;

антитела к FGFR-3, например, LY3076226, B-701;

антитела к FGFR-2, например, GAL-F2;

антитела к C5, например, ALXN-1210;

антитела к CD27, например, варлилумаб (CDX-1127);

антитела к TROP-2, например, IMMU-132;

антитела к NKG2a, например, монализумаб;

антитела к VISTA, например, HMBD-002;

антитела к PVRIG, например, COM-701;

антитела к ErCAM, например, VB4-845;

антитела к члену 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA), например, GSK-2857916;

антитела к SEA, например, RG-7813;

антитела к кластеру дифференцировки 3 (CD3), например, MGD015; антитела к альфа-фолатному рецептору, например, IMGN853;

ингибиторы epha2, например, MM-310;

антитела к LAG-3 (активирующие лимфоциты), например, релатлимаб (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385;

ингибиторы киназы raf/VEGFR, например, RAF-265;

ингибиторы белка polycarb (EED), например, MAK683;

антитела к белку активации фибробластов (FAP)/IL-2R, например, RG7461;

антитела к белку активации фибробластов (FAP)/TRAIL-R2, например, RG7386;

антитела к фукозил-GM1, например, BMS-986012;

ингибиторы MAP-киназы p38, например, ралиметиниб;
 ингибиторы PRMT1, например, MS203;
 ингибиторы сфингозинкиназы 2 (SK2), например, опаганиб;
 Стимуляторы фактора 2, связанного с ядерным эритроидом 2, например, омавелоксолон (RTA-408);
 ингибиторы тропомиозин-рецепторной киназы (TRK), например, LOXO-195, ONO-7579;
 антитела к ICOS, например, JTX-2011, GSK3359609;
 агонисты ICOS, например, ICOS-L.COMP (Gariery, J. et al. 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (May 9-13, San Diego) 2019, Abst 71.5);
 антитела к члену 10b суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10B, DR5, TRAILR2), например, DS-8273, CTB-006, INBRX-109, GEN-1029;
 антитела к родственной с раковым эмбриональным антигеном молекуле адгезии клеток 6 (CEACAM6, CD66C), например, BAY-1834942, NEO-201 (CEACAM 5/6);
 антитела к GD2, например, APN-301;
 антитела к интерлейкину-17 (IL-17), например, CJM-112;
 антитела к карбоангидразе 9 (CA9, CAIX), например, TX-250;
 антитела к CD38, например, изатуксимаб, MOR-202;
 анти-CD38 Attenukine, например, TAK573;
 антитела к муцину 1 (MUC1), например, гатипотузумаб, Mab-AR-20.5;
 ингибиторы муцина 1, например, GO-203-2C;
 ингибиторы белка MARCKS, например, BIO-11006;
 антагонисты фолатов, например, арфолитиксорин;
 ингибиторы галектина-3, например, GR-MD-02;
 фосфорилированные ингибиторы P68, например, RX-5902;
 модуляторы CD95/TNF, например, офранерген обаденовек;
 ингибиторы PI3K/Akt/mTOR, например, ABTL-0812;
 ингибиторы пан-PI3K киназы INCB-053914;
 стимуляторы гена IL-12, например, EGEN-001, тавокиноген, телеплазмид;
 ингибиторы белка теплового шока HSP90, например, TAS-116, PEN-866;
 антагонисты VEGF/HGF, например, MP-0250;
 ингибиторы тирозинкиназы SYK/тирозинкиназы JAK, например, ASN-002;
 ингибиторы киназы JAK3/JAK1/TBK1, например, CS-12912;
 антагонист IL-24, например, AD-IL24;
 модуляторы NLRP3 (белка 3 с доменами NACHT, LRR, PYD), например, BMS-986299;
 агонисты RIG-I, например, RGT-100;
 стимуляторы аэролизина, например, топсализин;
 ингибиторы Р-гликопротеина 1, например, HM-30181A;
 антагонисты CSF-1, например, ARRY-382, BLZ-945;
 ингибиторы CCR8, например, I-309, SB-649701, HG-1013, RAP-310;
 антитела к CCR8, например, нейтрализующие антитела к CCR8 или антитела к CCR8, имеющие активность АЗКЦ;
 антитела к мезотелину, например, SEL-403;
 стимуляторы тимидинкиназы, такие как аглатимаген бесаденовек;
 ингибиторы Polo-подобной киназы 1, например, PCM-075;
 ингибиторы NEDD8, например, певонедистат (MLN-4924), TAS-4464;
 модуляторы плейотропного пути, например, авадомид (CC-122);
 ингибиторы FoxM1, например, тиострептон;
 ингибиторы UBA1, например, TAK-243;
 ингибиторы тирозинкиназы Src, например, VAL-201;
 ингибиторы VDAC/НК, например, VDA-1102;
 ингибиторы BRAF/PI3K, например, ASN-003;
 ингибиторы Elf4a, например, рохинитиб, eFT226;
 стимуляторы гена TP53, например, ad-p53;
 ингибиторы рецептора ретиноевой кислоты альфа (RAR α), например, SY-1425;
 ингибиторы SIRT3, например, YC8-02;
 ингибиторы лиганда стромального фактора 1, например, олаптезирванный пегол (NOX-A12);
 модуляторы рецептора IL-4, например, MDNA-55;
 стимуляторы аргиназы-I, например, пегзиларгиназа;
 ингибитор топоизомеразы I/ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа, например, PEG-SN38 (фиртекан пегол);
 ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа, например, PT-2977, PT-2385;
 агонист CD122, например, NKTR-214;
 агонист TLR7/TLR8, например, NKTR-262;

агонисты TLR7, например, DS-0509, GS-9620 (версатолиמוד), LHC-165, TMX-101 (имиквимод);
 стимуляторы белка-супрессора опухолей p53, например, кветрин;
 ингибиторы p53-связывающего белка Mdm4/Mdm2, например, ALRN-6924;
 ингибиторы белка веретена кинезина (KSP), например, филанесиб (ARRY-520);
 ингибиторы слитого белка CD80-fc, например, FPT-155;
 ингибиторы менина и белка лейкемии смешанного происхождения (MLL), например, KO-539;
 агонисты α -рецепторов печени, например, RGX-104;
 агонисты IL-10, например, AM-0010;
 ингибиторы VEGFR/PDGFR, например, вороланиб;
 ингибиторы IRAK4, например, CA-4948;
 антитела к TLR-2, например, OPN-305;
 модуляторы кальмодулина, например, CBP-501;
 антагонисты глюкокортикоидных рецепторов, например, релакорилант (CORT-125134);
 ингибиторы второго митохондриального активатора каспаз (SMAC), например, BI-891065;
 модуляторы лактоферрина, например, LTX-315;
 ингибиторы протоонкогена KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT), например, PLX-9486;
 специфические к рецептору фактора роста тромбоцитов альфа (PDGFRA)/мутанту протоонкогена
 KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT) антагонисты/ингибиторы, например, BLU-285, DCC-2618;
 ингибиторы экспортина 1, например, элтанексор;
 антитела к CD33, например, IMGN-779;
 антитела к KMA, например, MDX-1097;
 антитела к TIM-3, например, TSR-022, LY-3321367, MBG-453;
 антитела к CD55, например, PAT-SC1;
 антитела к PSMA, например, ATL-101;
 антитела к CD100, например, VX-15;
 антитела к EPHA3, например, фибатузумаб;
 антитела к APRIL, например, BION-1301;
 антитела к TIGIT, например, BMS-986207, RG-6058, AGEN-1307, AGEN-1327, AGEN-1777, AB154;
 антитела к TIM-3, например, INCAGN-2390;
 ингибиторы гена CHST15, например, STNM-01;
 ингибиторы RAS, например, NEO-100;
 антагонист рецептора соматостатина, например, OPS-201;
 стимуляторы гена СЕВРА, например, MTL-501;
 модуляторы гена DKK3, например, MTG-201;
 ингибиторы хемокина (CXCR1/CXCR2), например, SX-682;
 ингибиторы p70s6k, например, MSC2363318A;
 ингибиторы метионинаминопептидазы 2 (MetAP2), например, M8891, APL-1202;
 ингибиторы аргинин-N-метилтрансферазы 5, например, GSK-3326595;
 антитела к белку программируемой гибели клеток 1 (анти-PD-1), например, ниволумаб (OPDIVO®,
 BMS-936558, MDX-1106), пембролизумаб (KEYTRUDA®, MK-3477, SCH-900475, ламбролизумаб, рег.
 № CAS 1374853-91-4), пидилизумаб, PF-06801591, BGB-A317 (тислелизумаб), GLS-010 (WBP-3055), AK-
 103 (HX-008), CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (цемиплимаб), AGEN-2034 (балсти-
 лимаб), JS-001 (торипалимаб), JNJ-63723283, генолимзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054,
 SHR-1201, SHR-1210 (камрелизумаб), Sym-021, ABBV-181, AK-105, PD1-PIK, BAT-1306, зимберелимаб,
 и антитела к лиганду-1 белка программируемой гибели клеток (анти-PD-L1), например, BMS-936559, ате-
 золизумаб (MPDL3280A), дурвалумаб (MEDI-4736), авелумаб, SK-301 (MSB0010718C), MEDI-0680, CX-
 072, CBT-502, PDR-001 (спартализумаб), TSR-042 (достарлимаб), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-
 1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (синтилимаб), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015
 (MC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, и MDX1105-01;
 антагонисты PD-L1/VISTA, например, CA-170;
 ингибиторы PD-1/PD-L1, например, INCB086550, GS-4224, GS-4416;
 антитела к PD-L1/TGF β , например, M-7824;
 ингибиторы PD-L1/EGFR, например, GNS-1480 (лазертиниб);
 ингибиторы PD-1/CTLA-4, например, PF-06936308;
 ингибиторы анти-CD73/TGF β , например, GS-1423 (AGEN1423; опубликованные в WO
 2019/173692);
 антитела к CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный белок 4), например, тремелимуаb, ипи-
 лимуаb (BMS-734016), AGEN-1884, BMS-986218, AGEN1181, BMS-986249, MK-1308, REGN-4659,
 ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-
 0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BA-3071;
 ингибиторы CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный белок-4), например, BPI-002; агонист

TLR-3/индукторы интерферона, например, поли-ICLC (NSC-301463);
 антитела к трансферрину, например, CX-2029;
 антитела к IL-8 (интерлейкину-8), например, HuMax-Inflam;
 ингибиторы ATM (атаксии-телеангиэктазии), например AZD0156;
 ингибиторы SHK1, например, GDC-0575, LY2606368 (прексасертиб), SRA737, RG7741 (CHK1/2);
 антагонисты CXCR4, например, BL-8040, LY2510924, буриксафор (TG-0054), X4P-002, X4P-001-IO, плериксафор;
 ингибиторы EHN2, например, GSK2816126;;
 ингибиторы KDM1, например, ORY-1001, MG-7289, INCB-59872, GSK-2879552;
 антагонисты CXCR2, например, AZD-5069;
 антитела к GM-CSF, например, лензилумаб;
 ингибиторы ДНК-зависимых протеинкиназ, например, MSC2490484A (недисертиб), VX-984, AsiD-NA (DT-01); ингибиторы протеинкиназы С (PKC), например, LXS-196, сотрастуин;
 селективные ингибиторы рецепторов эстрогена (SERD), такие как фулвестрант (Faslodex®), RG6046, RG6047, эласторант (RAD-1901) и AZD9496;
 селективные ковалентные антагонисты рецепторов эстрогена (SERCA), например, H3B-6545; селективный модулятор рецепторов андрогенов (SARM), например, GTX-024, даролутамид;
 антагонисты активируемой трансформирующим фактором роста-бета (TGF-бета) киназы, например, галунисертиб; Ингибиторы TGF-бета, описанные в WO 2019/103203;
 антитела к трансформирующему фактору роста-бета (TGF-бета), например, LY3022859, NIS793, ХОМА089, SRK-181;
 биспецифические антитела, например, MM-141 (IGF-1/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), JNJ-61186372 (EGFR/cMET), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3), ванцизумаб (ангиопоэтины/VEGF), PF-06671008 (кадгерин/CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APVO436 (CD123/CD3), флотетузумаб (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), MCLA-128 (HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/гем), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA-4), KN-046 (PD-1/CTLA-4), MEDI-5752 (CTLA-4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA-4), АК-104 (CTLA-4/PD-1), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), BI-836880 (VEFG/ANG2), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3), AGEN1223, IMCgp100 (CD3/gp100), AGEN-1423 (GS-1423; CD73/TGF-бета), АТОР-1015 (CTLA-4/OX40), LY-3415244 (TIM3/PDL1), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), фарицимаб (VEGF-A/ANG-2), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), XmAb-13676 (CD3/CD20), TG-1801 (CD19/CD47), XmAb-18087 (SSTR2/CD3), катумаксамаб (CD3/EpCAM), SAR-156597 (IL4/IL13), EBM-01 (EGFR/cMET), REGN-4018 (MUC16/CD3), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), навициксизумаб (DLL4/VEGF), GRB-1302 (CD3/ErbB2), вануцизумаб (VEGF-A/ANG-2), GRB-1342 (CD38/CD3), GEM-333 (CD3/CD33), IMM-0306 (CD47/CD20);
 антитела к дельта-подобному лиганду 3 (DDL3), например, тезилин ровалпитузумаб;
 антитела к кластерину, например, АВ-16В5;
 антитела к эфрину-А4 (EFNA4), например, PF-06647263;
 антитела к RANKL, например, деносумаб;
 антитела к мезотелину, например, BMS-986148, анти-MSLN-ММАЕ;
 антитела к котранспортеру фосфата натрия 2В (NaP2В), например, лифастузумаб;
 антитела к с-Met, например, АBBV-399;
 антагонисты аденозинового рецептора А2А, например, СРI-444, АZD-4635, преладенант, РВF-509;
 двойные антагонисты аденозиновых рецепторов А2А/А2В, например, АВ-928;
 ингибиторы альфа-кетоглутаратдегидрогеназы (KGDH), например, СРI-613;
 ингибиторы ХР01, например, селинексор (КРТ-330);
 ингибиторы изоцитратдегидрогеназы 2 (IDH2), например, эназидениб (AG-221);
 ингибиторы IDH1, например, AG-120, и AG-881 (IDH1 и IDH2), IDH-305, BAY-1436032; модуляторы рецептора интерлейкина-3 (IL-3R), например, SL-401;
 стимуляторы аргининдезиминазы, например, пегаргиминаза (ADI-PEG-20);
 конъюгаты антитело-лекарственное средство, например, MLN0264 (анти-GCC, гуанилциклаза С), Т-DM1 (трастузумаб эмтанзин, кадсила); SYD985 (анти-HER2, дуокармицин), милатузумаб-доксорубин (hCD74-DOX), брентуксимаб ведотин, DCDT2980S, полатузумаб ведотин (RG-7596), SGN-CD70A, SGN-CD19A, инотузумаб озогамипин (СМС-544), лорвотузумаб мертанзин, SAR3419, изактузумаб говитекан, энфортумаб ведотин (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 ((трастузумаб дерукстека), 225Ac-линтузумаб, U3-1402, 177Lu-тетракетантетулома, тизотумаб ведотин, анетумаб равтанзин, CX-2009, SAR-566658, W-0101, полатузумаб ведотин, АBBV-085, гемтузумаб озогамипин, АВТ-414, глембатумумаб ведотин (CDX-011), лабетузумаб говитекан (IMMU-130), сакитузумаб говитекан (IMMU-132), лифастузумаб ведотин, (RG-7599), милатузумаб-доксорубин (IMMU-110), индлатуксимаб равтанзин (BT-062), пинатузумаб ведотин (RG-7593), SGN-LIV1A, SGN-CD33A, SAR566658, MLN2704, SAR408701, ровалпитузу-

маб тезириин, ABBV-399, AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG 172, AMG 595, AGS-15E, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-934 (анетумаб равтанзин), GSK2857916, Humax-TF-ADC (тизотумаб ведотин), IMGN289, IMGN529, IMGN853 (мирветуксимаб, соравтанзин), LOP628, PCA062, MDX-1203, MEDI-547, PF-06263507, PF-06647020, PF-06647263, PF-06664178, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658, SGN-CD33A, DS-1602 и DS-7300, DS-6157, DS-6000;

ингибиторы клаудина-18, например, клаудиксимаб;

ингибиторы β -катенина, например, CWP-291;

антитела к CD73, например, MEDI-9447 (олеклумаб), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, NZV-930, GS-1423 (AGEN-1423);

ингибиторы CD73, например, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708, GS-1423 (AGEN-1423);

ингибиторы CD39/CD73, например, PBF-1662; антитела к CD39, например, TTX-030;

ингибиторы хемокинового рецептора 2 (CCR), например, PF-04136309, CCX-872, BMS-813160 (CCR2/CCR5);

ингибиторы тимидилатсинтазы, например, ONX-0801;

ингибиторы ALK/ROS1, например, лорлатиниб;

ингибиторы танкиразы, например, G007-LK;

ингибиторы p53-связывающего белка Mdm2, например, CMG-097, HDM-201;

ингибиторы c-PIM, например, PIM447;

ингибиторы BRAF, например, дабрафениб, вемурафениб, энкорафениб (LGX818), PLX8394;

ингибиторы сфингозинкиназы-2 (SK2), например, Yeliva® (ABC294640);

ингибиторы клеточного цикла, например, селуметиниб (MEK1/2) и сапатитабин;

ингибиторы АКТ, например, МК-2206, ипатасертиб, афуресертиб, AZD5363 и ARQ-092, капивасертиб, трицирибин;

ингибиторы c-MET, например, AMG-337, саволитиниб, тивантиниб (ARQ-197), капматиниб и тепотиниб, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (ОМО-1), мерестиниб, HQP-8361;

ингибиторы c-Met/VEGFR, например, BMS-817378, TAS-115;

ингибиторы c-Met/RON, например, BMS-777607;

ингибиторы BRAF/EGFR, например, BGB-283;

ингибиторы bcr/abl, например, ребастиниб, асциминиб;

ингибиторы MNK1/MNK2, например, eFT-508;

ингибитор mTOR/стимуляторы цитохрома P450 3A4, например, TYME-88;

ингибиторы лизин-специфической деметилазы-1 (LSD1), например, CC-90011;

ингибиторы пан-RAF, например, LY3009120, LXH254, TAK-580;

ингибиторы Raf/MEK, например, RG7304;

ингибиторы CSF1R/KIT и FLT3, например, пексидартиниб (PLX3397);

ингибиторы киназ, например, вандетаниб;

антагонисты E-селектина, например, GMI-1271;

индукторы дифференцировки, например, третиноин;

ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), например, осимертиниб (AZD-9291);

ингибиторы топоизомеразы, например, доксорубицин, даунорубицин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубицин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузоксан, топотекан, иринотекан, MM-398 (липосомальный иринотекан), восароксин и GPX-150, альдоксорубицин, AR-67, мавелртиниб, AST-2818, авитиниб (ACEA-0010), ирофульвен (MGI-114);

кортикостероиды, например, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон, преднизолон;

ингибиторы киназы сигнальной трансдукции фактора роста;

аналоги нуклеозидов, например, DFP-10917;

ингибиторы Axl, такие как BGB-324 (бемцентиниб), SLC-0211;

Ингибиторы белков с бромодоменами и экстратерминальным доменом (BET), включая BRD2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 6046), BRD3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8019), BRD4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23476), и специфичный для семенников бромодомен-содержащий белок (BRDT; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 676), например, INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762 (молибресиб), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, мивебресиб, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610, GS-5829;

ингибиторы PARP, например, олапариб, рукапариб, велипариб, талазопариб, ABT-767, BGB-290, флузолепали (SHR-3162), нирапариб (JNJ-64091742), бендамустина гидрохлорид;

ингибиторы PARP/танкиразы, например, 2X-121 (e-7499);

IMP-4297, SC-10914, IDX-1197, HWH-340, CK-102, симмипариб;

ингибиторы протеасом, например, иксазомиб, карфилзомиб (Kuprolis®), маризомиб;
ингибиторы глутаминазы, например, СВ-839 (телеглаенастат), бис-2-(5-фенилацетиамидо-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этилсульфид (BPTES);
ингибиторы митохондриального комплекса I, например, метформин, фенформин;
вакцины, например, пептидная вакцина TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, нелипепимут-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, галинпепимут-S, SVN53-67/M57-KLH, IMU-131; бактериальные векторные вакцины, например, CRS-207/GVAX, аксалимоген филолисбак (ADXS11-001); вакцины на основе аденовирусных векторов, например, надофараген фираденовек; аутологичная вакцина Grp96; вакцины на основе дендритных клеток, например, CVactm, Тапулденсел-Т, Элтрапуденсел-Т, SL-701, BSK01TM, Рокапулденсел-Т (AGS-003), DCVAC, CVactm, Стапулденсел-Т, Элтрапуденсел-Т, SL-701, BSK01TM, ADXS31-142; онколитические вакцины, например, талимоген лагерпарепвек, пексастимоген девацирепвек, GL-ONC1, MG1-MA3, парвовирус H-1, ProstAtak, энаденотуцирев, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); терапевтические вакцины, например, CVAC-301, CMP-001, CreaVax-BC, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, Proscavax™; вакцины на основе опухолевых клеток, например, Vigil® (IND-14205), вакцина Oncoquest-L; живая аттенуированная рекомбинантная вакцина против полиовируса серотипа 1, например, PVS-RIPO; Адаглоксад симолеон; MEDI-0457; полученная из опухоли и обогащенная аутофагосомами противораковая вакцина DPV-001; РНК-вакцины, например, CV-9209, LV-305; ДНК-вакцины, например, MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; модифицированная вакцина против вируса осповакцины, экспрессирующая р53, например MVA-p53; DPX-Survivac; BriaVax™; GI-6301; GI-6207; GI-4000; IO-103; неоантигенные пептидные вакцины, например, AGEN-2017, GEN-010, NeoVax, RG-6180, GEN-009, PGV-001 (агонист TLR-3), GRANITE-001, NEO-PV-01; Пептидные вакцины, нацеленные на белки теплового шока, например, PhosphoSynVax™; Витеспен (HSPPC-96-C);
антитела к DLL4 (дельта-подобного лиганда 4), например, демцизумаб;
ингибиторы STAT-3, например, напабукасин (BBI-608);
ингибиторы АТФазы р97, например, СВ-5083;
ингибиторы рецепторов белка Smoothened (SMO), например, Odomzo® (сонидегиб, ранее LDE-225), LEQ506, висмодегиб (GDC-0449), BMS-833923, гласдегиб (PF-04449913), LY2940680, и итраконазол;
модуляторы лиганда интерферона альфа, такие как интерферон альфа-2b, биоаналог интерферона альфа-2a (Biogenomics), ропегинтерферон альфа-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN альфа-2b), мультиферон (Альфафанатив, Вираген), интерферон альфа 1b, Роферон-А (Канферон, Ro-25-3036), биоаналог интерферона альфа-2a последующий биологический (Биозид) (Инмутаг, Интер 2А), биоаналог интерферона альфа-2b (Biosidus - Биоферон, Цитоферон, Ganapar, Beijing Kawin Technology - Каферон), Альфаферон, пегилированный интерферон альфа-1b, биоаналог пегинтерферона альфа-2b (Амега), рекомбинантный человеческий интерферон альфа-1b, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2a, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, конъюгат велтузумаб-IFN альфа 2b, Динавакс (SD-101) и интерферон альфа-n1 (Гумоферон, SM-10500, Сумиферон);
модуляторы лиганда гамма-интерферона, например, гамма-интерферон (OH-6000, Ogamma 100);
модуляторы рецепторов IL-6, например, тоцилизумаб, силтуксимаб, AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101);
модуляторы теломеразы, например, тертомотид (GV-1001, HR-2802, Riavax) и иметелстат (GRN-163, JNJ-63935937);
ингибиторы ДНК-метилтрансфераз, например, темозоломид (CCRG-81045), децитабин, гвадеситабин (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 и азациитидин;
ингибиторы ДНК-гиразы, например, пиксантрон и собузоксан;
ингибиторы белка семейства Bcl-2, например, АВТ-263, венетоклак (АВТ-199), АВТ-737, и АТ-101;
ингибиторы Notch, например, LY3039478 (кренигацестат), тарекстумаб (анти-Notch2/3), BMS-906024;
ингибиторы миостатина, например, ландогрозумаб;
стимуляторы гиалуронидазы, например, PEGPH-20; ингибиторы пути Wnt, например, SM-04755, PRI-724, WNT-974;
ингибиторы гамма-секретазы, например, PF-03084014, МК-0752, RO-4929097;
ингибиторы Grb-2 (белок-2, связанный с рецептором фактора роста), например, BP1001;
соединения, индуцирующие путь TRAIL, например, ONC201, ABBV-621;
ингибиторы киназы фокальной адгезии, например, VS-4718, дефактиниб, GSK2256098;
ингибиторы белка "Hedgehog", например, саридегиб, сонидегиб (LDE225), гласдегиб и висмодегиб;
ингибиторы киназы Aurora, например, ализертиб (MLN-8237) и AZD-2811, AMG-900, барасертиб, ENMD-2076;
модуляторы HSPB1 (белок теплового шока 27, HSP27), например, бривудин, апаторсен;
ингибиторы ATR, например, BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (берзосертиб) и VX-

970;

ингибиторы mTOR, например, сапанисертиб и вистусертиб (AZD2014), ME-344;
ингибиторы mTOR/PI3K, например, гедатолисиб, GSK2141795, омипалисиб, RG6114;
ингибиторы Hsp90, например, AUY922, оналесиб (AT13387), SNX-2112, SNX5422;
ингибиторы онкогена мышиного двойного микробелка (mdm2), например, DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201 и идасанутлин (RG7388);
агонисты CD137, например, урелумаб, утомилумаб (PF-05082566), AGEN2373, ADG-106; агонисты STING, например, ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291;
ингибиторы FGFR, такие как FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455, Debio-1347;
ингибиторы синтазы жирных кислот (FASN), например, TVB-2640;
антитела к иммуноглобулиноподобному рецептору клеток-киллеров, трем доменам Ig и длинному цитоплазматическому хвосту 1 (KIR3DL1; KIR; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3811), например, лирилумаб (IPH-2102), IPH-4102;
ингибиторы антигена CD19, например, MOR208, MEDI-551, AFM-11, инебилизумаб;
CD44-связывающие вещества, например, А6;
ингибиторы протеинфосфатазы 2А (PP2A), например, LB-100;
ингибиторы CYP17, например, севитеронел (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920, абиратерона ацетат;
агонисты RXR, например, IRX4204;
антагонисты белка "Hedgehog" /Smoothened (hh/Smo), например, таладегиб, патидегиб;
модуляторы C3 комплемента, например, Imprime PGG;
агонисты ИЛ-15, например, ALT-803, NKTR-255, и hetIL-15;
ингибиторы EZH2 (усилитель субъединицы zeste гомолога 2), например, таземетостат, CPI-1205, GSK-2816126;
онколитические вирусы, такие как пелареореп, CG-0070, препарат против MV-NIS, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, тасаденотурев (DNX-2401), воцимаген амиретрорепвек, RP-1, CVA21, Селивир, LOAd-703, OBP-301;
ингибиторы DOT1L (гистон-метилтрансферазы), например, пинометостат (EPZ-5676);
токсины, например, холерный токсин, рицин, экзотоксин Pseudomonas, токсин аденилатциклазы Bordetella pertussis, дифтерийный токсин и активаторы каспазы;
ДНК-плазмиды, например, BC-819;
ингибиторы PLK 1, 2 и 3, такие как воласертиб (PLK1);
ингибиторы WEE1, например, AZD-1775 (адавосертиб); ингибиторы Rho-киназы (ROCK), например, AT13148, KD025;
ингибиторы ERK, например, GDC-0994, LY3214996, MK-8353;
ингибиторы белка ингибирования апоптоза (IAP), например, ASTX660, debio-1143, биринапант, APG-1387, LCL-161;
ингибиторы РНК-полимеразы, например, лурбинектин (PM-1183), CX-5461;
ингибиторы тубулина, например, PM-184, BAL-101553 (лизаванбулин) и OXI-4503, флуорапацин (AC-0001), плинабулин;
агонисты Toll-подобного рецептора 4 (TL4), например, G100, GSK1795091 и PEPA-10;
ингибиторы фактора элонгации-1 альфа 2, например, плитидепсин;
ингибиторы CD95, например, APG-101, APO-010, асунерцепт;
ингибиторы WT1, например, DSP-7888;
ингибиторы субъединицы 1 (SF3B1) фактора сплайсинга 3В, например, H3B-8800;
Агонисты ретиноидного Z-рецептора гамма (ROR γ), например, LYC-55716; и
модуляторы микробиома, например, SER-401, EDP-1503, MRx-0518.

В некоторых вариантах осуществления слитый белок, гомодимер, гетеродимер, конъюгат, полинуклеотид, вектор, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, включающими ингибитор или антагонист следующего: протеинтирозинфосфатаза нерцепторного типа 11 (PTPN11 или SHP2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5781); регулятор апоптоза последовательности 1 миелолейкозной клетки (MCL1) (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4170); киназа киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 1 (MAP4K1) (также называемая киназа гематопозитической клетки-предшественника 1 (HPK1), идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11184); фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа, включая каталитическую субъединицу альфа (PIK3CA; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5290), каталитическую субъединицу бета (PIK3CB; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5291), каталитическую субъединицу гамма (PIK3CG; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5294) и каталитическую субъединицу дельта (PIK3CD; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5293), диацилглицеринкиназа-альфа

(DGKA, DAGK, DAGK1 или DGK-альфа; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1606); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E или CD73; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4907); экто-нуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (ENTPD1 или CD39; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 593); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1 или TGFβ; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7040); гемоксигеназа 1 (HMOX1, HO-1 или HO1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3162); гемоксигеназа 2 (HMOX2, HO-2 или HO2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3163); фактор роста сосудистого эндотелия A (VEGFA или VEGF; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7422); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2, HER2, HER2/neu или CD340; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2064), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB, ERBB1 или HER1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1956); рецепторная тирозинкиназа ALK (ALK, CD246; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 238); поли(АДФ-рибоза) полимеразы 1 (PARP1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 142); поли(АДФ-рибоза) полимеразы 2 (PARP2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10038); TCDD-индуцибельная поли(АДФ-рибоза)-полимераза (TPARP, PARP7; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 25976); циклинзависимая киназа 4 (CDK4; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1019); циклинзависимая киназа 6 (CDK6; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1021); член 14 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF14, HVEM, CD270; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8764); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 201633); X-сцепленный ингибитор апоптоза (XIAP, BIRC4, IAP-3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 331); бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 2 (BIRC2, cIAP1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 329); бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 3 (BIRC3, cIAP2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 330); бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 5 (BIRC5, сурвивин; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 332); С-С-хемокиновый рецептор 2 (CCR2, CD192; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 729230); С-С-хемокиновый рецептор 5 (CCR5, CD195; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1234); С-С-хемокиновый рецептор 8 (CCR8, CDw198; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1237); С-Х-С-хемокиновый рецептор 2 (CXCR2, CD182; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3579); С-Х-С-хемокиновый рецептор 3 (CXCR3, CD182, CD183; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2833); С-Х-С-хемокиновый рецептор 4 (CXCR4, CD184; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7852); цитокин-индуцируемый SH2-содержащий белок (CISH; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1154); аргиназа (ARG1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 383), ARG2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 384)), карбоангидраза (CA1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 759), CA2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 760), CA3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 761), CA4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 762), CA5A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 763), CA5B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11238), CA6 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 765), CA7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 766), CA8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 767), CA9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 768), CA10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 56934), CA11 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 770), CA12 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 771), CA13 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 377677), CA14 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23632)), простагландин-эндопероксидсинтаза 1 (PTGS1, COX-1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5742), простагландин-эндопероксидсинтаза 2 (PTGS2, COX-2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5743), секретлируемая фосфолипаза A2, простагландин Е-синтаза (PTGES, PGES; идентификационный номер гена: 9536), арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5, 5-LOX; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 240) и/или растворимая эпоксидгидролаза 2 (EPHX2, SEH; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2053); секретлируемая фосфолипаза A2 (например, PLA2G1B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5319); PLA2G7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7941), PLA2G3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 50487), PLA2G2A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5320); PLA2G4A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5321); PLA2G12A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 81579); PLA2G12B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 84647); PLA2G10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8399); PLA2G5 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5322); PLA2G2D (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 26279); PLA2G15 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23659)); индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3620); индоламин-2,3-диоксигеназа 2 (IDO2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 169355); альфа-субъединица индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1A; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3091); ангиопоэтин 1 (ANGPT1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 284); Эндотелиальная тирозинкиназа ТЕК (TIE-2, ТЕК, CD202B; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7010); Янус-киназа 1 (JAK1; идентификационный номер гена в базе

данных NCBI: 3716); катенин бета-1 (CTNNB1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1499); гистондеацетилаза 9 (HDAC9; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 9734), 5'-3' экзорибонуклеаза 1 (XRN1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 54464); и/или RecQ-подобная геликаза WRN (WRN; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7486).

Модуляторы иммунных контрольных точек.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами белков или рецепторов ингибирующих иммунных контрольных точек и/или с одним или более стимуляторами, активаторами или агонистами одного или более белков или рецепторов стимулирующих иммунных контрольных точек. Блокада или ингибирование ингибирующих иммунных контрольных точек может положительно регулировать активацию Т-клеток или NK-клеток и предотвращать ускользание от иммунологического надзора раковых клеток в опухолевом микроокружении. Активация или стимуляция стимулирующих иммунных контрольных точек может усилить эффект ингибиторов иммунных контрольных точек в терапии злокачественного новообразования. В различных вариантах осуществления белки или рецепторы иммунных контрольных точек регулируют Т-клеточные ответы (например, рассматриваются в Xu, et al., *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110). В различных вариантах осуществления белки или рецепторы иммунных контрольных точек регулируют NK-клеточные ответы (например, рассматриваются в Davis, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75 и Chiossone, et al., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688).

Примеры белков или рецепторов иммунных контрольных точек включают, без ограничения, CD27 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 939), CD70 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 970); CD40 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 958), CD40LG (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 959); CD47 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 961), SIRPA (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 140885); CD48 (SLAMF2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 962), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 126259), CD84 (LY9B, SLAMF5; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8832), CD96 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10225), CD160 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11126), MS4A1 (CD20; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 931), CD244 (SLAMF4; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51744); CD276 (B7H3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 80381); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий вариабельный иммуноглобулиноподобный домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 64115); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 152404); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных клеток-киллеров 3 (NCR3LG1, B7H6; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 374383); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HNLA2, B7H7; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11148); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 29851); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23308); член 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7293); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7292); TNFRSF8 (CD30; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 943), TNFSF8 (CD30L; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 944); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8797), TNFRSF9 (CD137; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3604), TNFSF9 (CD137L; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8744); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8795), TNFRSF10 (TRAIL; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8743); TNFRSF14 (HVEM, CD270; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8764), TNFSF14 (HVEML; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8740); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA); идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 151888); TNFRSF17 (BCMA, CD269; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 608), TNFSF13B (BAFF; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10673); TNFRSF18 (GITR; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8784), TNFSF18 (GITRL; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8995); последовательность А, родственная полипептиду МНС класса I (MICA; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 100507436); последовательность В, родственная полипептиду МНС класса I (MICB; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4277); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 29126); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5133); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1493); CD80 (B7-1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 941), CD28 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 940); молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112; идентификационный номер гена в базе данных NCBI:

5819); CD226 (DNAM-1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10666); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5817); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулине вый домен, (PVRIG, CD112R; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 79037); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 201633); белок-4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 91937); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 84868); галектин 9 (LGALS9; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3965); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3902); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 6504); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4063); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 114836); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 57823); U16-связывающий белок 1 (ULBP1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 80329); U16-связывающий белок 2 (ULBP2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 80328); U16-связывающий белок 3 (ULBP3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 79465); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 135250); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 353091); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 154064); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3811, например, лирилумаб (IPH-2102, IPH-4102)); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3821); лектинподобный рецептор клеток-киллеров K1 (KLRK1, NKG2D, CD314; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 22914); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3822); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C3 (KLRC3, NKG2E; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3823); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C4 (KLRC4, NKG2F; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8302); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3802); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3803); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3804); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3824); лектинподобный рецептор клеток-киллеров G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10219); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 27036); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 27180).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами одного или более белков или рецепторов Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим, CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); лиганд 2 белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий переменный иммуноглобулиноподобный домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулине вый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); и иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1). В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc,

гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с одним или более агонистами или активаторами одного или более белков или рецепторов Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим, CD27, CD70; CD40, CD40LG; индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS, CD278); лиганда индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); члена 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); члена 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; молекулы клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155). См., например, Xu, et al., *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами одного или более белков или рецепторов NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим, иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1, CD94), лектинподобный рецептор клеток-киллеров G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 (SIGLEC7); и связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 (SIGLEC9). В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с одним или более агонистами или активаторами одного или более белков или рецепторов NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим, CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); лектинподобный рецептор клеток-киллеров K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); член 7 семейства SLAM (SLAMF7). См., например, Zhou et al., *J. Immunol.* (2017) 31:64-75; Fang, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54; и Chiossone, et al., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688.

В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек включают белковый ингибитор (например, антитело или его фрагмент, или миметик антитела) PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек включают малые органические молекулы ингибитора PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4.

Примеры ингибиторов CTLA4, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, ипилимумаб, тремелиумаб, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884 (залифрелимаб), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, а также полиспецифические ингибиторы FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) и АК-104 (CTLA4/PD-1).

Примеры ингибиторов PD-L1 (CD274) или PD-1 (PDCD1), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб, пидилизумаб, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), спартализумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, BMS-936559, SK-301, PF-06801591, BGB-A317 (тисселизумаб), GLS-010 (WBP-3055), АК-103 (HX-008), АК-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001 (торипалимаб), JNJ-63723283, генолимзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (камрелизумаб), Sym-021, ABBV-181, PD1-PIC, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042 (достарлимаб), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (синтилимаб), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, AGEN2034 (балстилимаб), зимберелимаб, а также полиспецифические ингибиторы FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), АК-104 (CTLA4/PD-1), M7824 (домен PD-L1/TGFβ-EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1) и INBRX-105 (4-1BB/PDL1).

Агонисты или активаторы членов суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в

данном документе, комбинируют с агонистом одного или более членов суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF), например, агонистом одного или более из TNFRSF 1A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7132), TNFRSF1B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8792), TNFRSF11B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8784), TNFRSF19 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 27242), и TNFRSF25 (DR3, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8718).

Примеры антител к TNFRSF4 (OX40), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (таволиксизумаб), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, и те, которые описаны в WO 2016179517, WO 2017096179, WO 2017096182, WO 2017096281 и WO 2018089628.

Примеры антител к TNFRSF5 (CD40), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, RG7876, SEA-CD40, APX-005M и ABBV-428.

В некоторых вариантах осуществления совместно вводят антитело к TNFRSF7 (CD27) варлилумаб (CDX-1127).

Примеры антител к TNFRSF9 (4-1BB, CD137), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, урелумаб, утомилумаб (PF-05082566), AGEN2373 и ADG-106.

В некоторых вариантах осуществления совместно вводят антитело к TNFRSF17 (BCMA) GSK-2857916.

Примеры антител к TNFRSF18 (GHR), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323 и антитела, описанные в WO 2017096179, WO 2017096276, WO 2017096189 и WO 2018089628. В некоторых вариантах осуществления совместно вводят антитело или его фрагмент, нацеленные на TNFRSF4 (OX40) и TNFRSF18 (GITR). Такие антитела описаны, например, в WO 2017096179 и WO 2018089628.

Биспецифические антитела, нацеленные на членов семейства TNFRSF, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), AFM-13 (CD16/CD30), REGN-1979 (CD20/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), XmAb-13676 (CD3/CD20), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA) и IMM-0306 (CD47/CD20).

Привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с привлекающим Т-клетки биспецифическим активатором (например, не имеющим Fc) или биспецифическим антителом к CD3 (например, имеющим Fc). Иллюстративные биспецифические антитела к CD3 или ViTE, которые можно вводить совместно, включают: JNJ-64052781 (CD19/CD3), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3), PF-06671008 (кадгерин/CD3), APVO436 (CD123/CD3), флотетузумаб (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/гем), AMG-757 (DLL3-CD3), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3), IMCgp100 (CD3/gp100), XmAb-14045 (CD123/CD3), XmAb-13676 (CD3/CD20), XmAb-18087 (SSTR2/CD3), катумаксаб (CD3/EpCAM), REGN-4018 (MUC16/CD3), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), GRB-1302 (CD3/ErbB2), GRB-1342 (CD38/CD3), GEM-333 (CD3/CD33). Соответственно, биспецифические молекулы, связывающиеся с CD3, могут иметь или не иметь Fc. Иллюстративные привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы, которые можно вводить совместно с CD3-мишенью и опухолассоциированным антигеном, как описано в данном документе, включая, например, CD19 (например, блинатумомаб); CD33 (например, AMG330); CEA (например, MEDI-565); орфан-рецептор подобный рецептору I тирозинкиназы (ROR1) (Gohil, et al., *Oncoimmunology*. (2017) May 17;6(7):e1326437); PD-L1 (Horn, et al., *Oncotarget*. 2017 Aug3;8(35):57964-57980); и EGFRvIII (Yang, et al.,

Cancer Lett. 2017 Sep 10;403:224-230).

Привлекающие натуральные клетки-киллеры (NK) биспецифические и триспецифические активаторы.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с привлекающим NK-клетки биспецифическим активатором (BiKE) или привлекающим NK-клетки триспецифическим активатором (TriKE) (например, не имеющим Fc) или биспецифическим антителом (например, имеющим Fc) против NK-клеточного активирующего рецептора, например, CD16A, лектиновых рецепторов С-типа (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/Н и NKG2F), рецепторов натуральной цитотоксичности (NKp30, NKp44 и NKp46), лектин-подобных рецепторов С-типа клеток-киллеров (NKp65, NKp80), Fc-рецептора FcγR (который опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность), рецепторов семейства SLAM (например, 2B4, SLAMF6 и SLAMF7), иммуноглобулинподобных рецепторов клеток-киллеров (KIR) (KIR-2DS и KIR-3DS), DNAM-1 и CD137 (41BB). Иллюстративные биспецифические антитела к CD16, BiKE или TriKE, которые можно вводить совместно, включают AFM26 (BCMA/CD16A) и AFM-13 (CD16/CD30). Соответственно, биспецифические молекулы, связывающиеся с CD16, могут иметь или не иметь Fc. Иллюстративные привлекающие NK-клеток биспецифические активаторы, которые можно вводить совместно с CD16-мишенью и одним или более опухолеассоциированными антигенами, как описано в данном документе, включая, например, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD123, EGFR, EpCAM, ганглиозид GD2, HER2/neu, HLA класса II и FOLR1. BiKE и TriKE описаны, например, в Felices, et al., *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333-346; Fang, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54.

Ингибиторы регулятора апоптоза MCL1, члена семейства BCL2 (MCL1).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором регулятора апоптоза MCL1, членом семейства BCL2 (MCL1, TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3; mcl1/EAT; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4170). Примеры ингибиторов MCL1 включают: AMG-176, AMG-397, S-64315, и AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037, и те, которые описаны в WO 2018183418, WO 2016033486 и WO 2017147410.

Ингибиторы SHP2.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором протеинтирозинфосфатазы нерецепторного типа 11 (PTPN11; BTPR3, CFC, JMML, METCDS, NS1, PTP-1D, PTP2C, SH-PTP2, SH-PTP3, SHP2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5781). Примеры ингибиторов SHP2 включают TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630 и ингибиторы, описанные в WO 2018172984 и WO 2017211303.

Ингибиторы киназа гематопозитической клетки-предшественника 1 (HPK1).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 1 (MAP4K1, HPK1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11184). Примеры ингибиторов киназы гематопозитической клетки-предшественника 1 (HPK1) включают, но не ограничиваясь этим, те, которые описаны в WO 2018183956, WO 2018183964, WO 2018167147, WO 2018183964, WO 2016205942, WO 2018049214, WO 2018049200, WO 2018049191, WO 2018102366, WO 2018049152 и WO 2016090300.

Ингибиторы регулирующих апоптотических сигналы киназы (ASK).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором ASK, например, киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 5 (MAP3K5; ASK1, MAPKKK5, MEKK5; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4217). Примеры ингибиторов ASK1 включают, но не ограничиваясь этим, ингибиторы, описанные в WO 2011/008709 (Gilead Sciences) и WO 2013/112741 (Gilead Sciences).

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 695). Примеры ингибиторов BTK включают, но не ограничиваясь этим, (S)-6-амино-9-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-7-(4-феноксифенил)-7H-пурин-8 (9H)-он, акалабрутиниб (ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, ибрутиниб, M-2951 (эвобрутиниб), M7583, тирабрутиниб (ONO-4059), PRN-1008, спебрутиниб (CC-292), TAK-020, векабрутиниб, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWHXS-12, TAS-5315.

Ингибиторы кластер дифференцировки 47 (CD47).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплекс, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором CD47 (IAP, MER6, OA3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 961). Примеры ингибиторов CD47 включают, но не ограничиваются этим, мкАт к CD47 (Vx-1004), мкАт к CD47 человека (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, гуманизованное антитело к CD47 (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938 и TTI-621. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD47 представляет собой маглолимаб.

Нацеленные на SIRP α агенты.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с нацеленным SIRP α агентом (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 140885; UniProt P78324). Примеры нацеленных на SIRP α агентов включают, но не ограничиваясь этим, ингибиторы SIRP α , например, AL-008, RRx-001 и CTX-5861, и антитела к SIRP α , например, FSI-189 (GS-0189), ES-004, BI765063, ADU1805, и CC-95251. Дополнительные нацеленные на SIRP α агенты описаны, например, в WO 200140307, WO 2002092784, WO 2007133811, WO 2009046541, WO 2010083253, WO 2011076781, WO 2013056352, WO 2015138600, WO 2016179399, WO 2016205042, WO 2017178653, WO 2018026600, WO 2018057669, WO 2018107058, WO 2018190719, WO 2018210793, WO 2019023347, WO 2019042470, WO 2019175218, WO 2019183266, WO 2020013170 и WO 2020068752.

Ингибиторы циклинзависимой киназы (CDK).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором циклинзависимой киназы 1 (CDK1, CDC2; CDC28A; P34CDC2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 983); циклинзависимой киназы 2 (CDK2, CDKN2; p33(CDK2); идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1017); циклинзависимой киназы 3 (CDK3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1018); циклинзависимой киназы 4 (CDK4, CMM3; PSK-J3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1019); циклинзависимой киназы 6 (CDK6, MCPH12; PLSTIRE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1021); циклинзависимой киназы 7 (CDK7, CAK; CAK1; HCAK; MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1022); циклинзависимой киназы 9 (CDK9, TAK; C-2k; STK1; CDC2L4; PHALRE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1025). Ингибиторы CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 и/или 9 включают, но не ограничиваясь этим, абемациклиб, альвоцидиб (HMR-1275, флавопиридол), AT-7519, динациклиб, ибранс, FLX-925, LEE001, палбоциклиб, рибоциклиб, ригосертиб, селинексор, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, милциклиб, трилациклиб и TG-02.

Ингибиторы рецепторов дискоидинового домена (DDR).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором рецептора дискоидинового домена тирозинкиназы 1 (DDR1, CAK, CD167, DDR, EDDR1, HGK2, MCK10, NEP, NTRK4, PTK3, PTK3A, RTK6, TRKE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 780); и/или рецептора дискоидинового домена тирозинкиназы 2 (DDR2, MIG20a, NTRKR3, TKT, TYRO10, WRCN; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4921). Примеры ингибиторов DDR включают, но не ограничиваясь этим, дазатиниб и ингибиторы, которые описаны в WO 2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011 -0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical), и WO 2013/034933 (Imperial Innovations).

Нацеленные конъюгаты E3-лигаза-лиганд.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с нацеленным конъюгатом E3-лигаза-лиганд. Такие конъюгаты имеют фрагмент, связывающий целевой белок, и фрагмент, связывающий E3-лигазу, (например, ингибитор белка апоптоза (IAP) (например, XIAP, c-IAP1, C-IAP2, Nil-IAP, Bcruc и сурвивин), связывающий убиквитинлигазу E3 фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3 фон Гиппеля-Линдау (VHL) фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3 цереблону фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3 гомолога 2 мышечного двойного микробелка (MDM2) фрагмент), и могут использоваться для стимулирования или увеличения деградации белков-мишеней, например, через убиквитиновый путь. В одном из вариантов осуществления нацеленные конъюгаты E3-лигаза-лиганд содержат нацеленную или связывающую группу, которая нацелена или связывает белок, перечисленные в табл. В, и лиганд E3-лигазы или связывающий фрагмент. В одном варианте осуществления нацеленные конъюгаты E3 -лигаза -лиганд содержат нацеленный или связывающий фрагмент, который нацелен или связывает белок, выбранный из протоонкогена B Cbl (CBLB; Cbl-b, Nbla00127, RNF56; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 868) и альфа-субъединицы индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1A; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3091). В одном варианте осуществления нацеленные конъюгаты E3 -лигаза-лиганд вклю-

чае ингибитор киназы (например, низкомолекулярный ингибитор киназы, например, ВТК и лиганд Е3 или связывающий фрагмент. См., например, WO 2018098280. В еще одном варианте осуществления нацеленные конъюгаты Е3-лигаза-лиганд содержат связывающий фрагмент, нацеленный или связывающийся с киназой-4, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IL-1) (IRAK-4); белком быстроразвивающейся фибросаркомы (RAF, например, с-RAF, А-RAF и/или В-RAF), с-Met/p38 или белком BRD; и лиганд Е3-лигазы или связывающий фрагмент. См., например, WO 2019099926, WO 2018226542, WO 2018119448, WO 2018223909, WO 2019079701. Дополнительные нацеленные конъюгаты Е3-лигаза-лиганд, которые можно вводить совместно, описаны, например, в WO 2018237026, WO 2019084026, WO 2019084030, WO 2019067733, WO 2019043217, WO 2019043208 и WO 2018144649.

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором гистондеацетилазы, например, гистондеацетилазы 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; идентификационный номер гена: 9734). Примеры ингибиторов HDAC включают, но не ограничиваясь этим, абексिनостат, АСУ-241, АR-42, ВЕВТ-908, белиностат, СКD-581, CS-O55 (HBI-8000), CUDC-907 (фимепино-стат), энтино-стат, гивино-стат, моцетино-стат, панобино-стат, праино-стат, хизино-стат (JNJ-26481585), резмино-стат, риколино-стат, SHP-141, вальпроевую кислоту (VAL-001), ворино-стат, тино-стамустин, ре-метино-стат, энтино-стат.

Ингибиторы индолеамин-пиррол-2,3-диоксигеназы (IDO1).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3620). Примеры ингибиторов IDO1 включают, но не ограничиваясь этим, BLV-0801, эпакдостат, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, индоксимод, NKTR-218, вакцину на основе NLG-919, PF-06840003, производные пиранонафтохинона (SN-35837), ресмино-стат, SBLK-200802, BMS-986205, и shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916.

Ингибиторы Янус-киназы (JAK).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором Янус-киназы 1 (JAK1, JAK1 A, JAK1B, JTK3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3716); Янус-киназа 2 (JAK2, JTK10, THCYT3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3717); и/или Янус-киназа 3 (JAK3, JAK-3, JAK3_HUMAN, JAKL, L-JAK, LJAK; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3718). Примеры ингибиторов JAK включают, но не ограничиваясь этим, АТ9283, AZD1480, барицитиниб, BMS-911543, федратиниб, филготиниб (GLPG0634), гандотиниб (LY2784544), INCB039110 (итацитиниб), лестауртиниб, момеритиниб, (CYT0387), NS-018, пакритиниб (SB1518), пецитиниб (ASP015K), руксолитиниб, тофацитиниб (ранее тасоцитиниб), INCB052793 и XL019.

Ингибиторы лизилоксидазоподобного белка (LOXL).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором белка LOXL, например, LOXL1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4016), LOXL2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4017), LOXL3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 84695), LOXL4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 84171), и/или LOX (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4015). Примеры ингибиторов LOXL включают, но не ограничиваясь этим, антитела, описанные в WO 2009/017833 (Arresto Biosciences). Примеры ингибиторов LOXL2 включают, но не ограничиваясь этим, антитела, описанные в WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences) и WO 2011/097513 (Gilead Biologics).

Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (MMP).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором матричной металлопептидазы (MMP), например ингибитором MMP1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4312), MMP2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4313), MMP3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4314), MMP7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4316), MMP8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4317), MMP9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4318); MMP10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4319); MMP11 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4320); MMP12 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4321), MMP13 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4322), MMP14 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4323), MMP15 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4324), MMP16 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4325), MMP17 (идентифика-

ционный номер гена в базе данных NCBI: 4326), MMP19 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4327), MMP20 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 9313), MMP21 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 118856), MMP24 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10893), MMP25 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 64386), MMP26 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 56547), MMP27 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 64066) и/или MMP28 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 79148). Примеры ингибиторов MMP9 включают, но не ограничиваясь этим, маримастан (BB-2516), ципемастан (Ro 32-3555), GS-5745 (андекаликсимаб) и ингибиторы, описанные в WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

Ингибиторы RAS и пути RAS.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором протоонкогена KRAS, ГТФазы (KRAS; известный как NS; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS; C-K-RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3845); протоонкоген NRAS, ГТФаза (NRAS; известный как NS6; CMNS; NCMS; ALPS4; N-ras; NRAS1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4893); протоонкоген NRAS, ГТФаза (HRAS; известный как CTLO; KRAS; HAMS; HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras; p21ras; C-H-RAS; c-K-ras; H-RASID; c-Ki-ras; C-BAS/HAS; C-HA-RAS1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3265). Ингибиторы Ras могут ингибировать Ras либо на уровне полинуклеотида (например, ингибитора транскрипции), либо на уровне полипептида (например, ингибитора фермента ГТФазы). В некоторых вариантах осуществления ингибиторы нацелены на один или более белков в пути Ras, например, ингибируют один или более из EGFR, Ras, Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf), MEK (MEK1, MEK2), ERK, PI3K, AKT и mTOR. Иллюстративные ингибиторы K-Ras, которые можно вводить совместно, включают: ARS-1620 (G12C), SML-8-73-1 (G12C), соединение 3144 (G12D), Kobe0065/2602 (Ras GTP), RT11, MRTX-849 (G12C) и K-Ras(G12D)-селективные ингибирующие пептиды, включая KRper-2 (Ac-RRCPYISYDPVCRN-NH₂) (SEQ ID NO: 108) и KRper-2d (Ac-RRRCPLYISYDPVCRN-NH₂) (SEQ ID NO: 109). Иллюстративные ингибиторы мРНК KRAS включают анти-KRAS U1 адаптер, AZD-4785, siG12D-LODER™ и экзосомы с siG12D. Иллюстративные ингибиторы MEK, которые можно вводить совместно, включают биниметиниб, кобиметиниб, PD-0325901, пимасертиб, RG-7304, селуметиниб, траметиниб, и ингибиторы, описанные ниже и в данном документе. Иллюстративные ингибиторы димера Raf, которые можно вводить совместно, BGB-283, HM-95573, LXH-254, LY-3009120, RG7304 и TAK-580. Иллюстративные ингибиторы ERK, которые можно вводить совместно, включают LTT-462, LY-3214996, MK-8353, равоксертиниб и уликсертиниб. Иллюстративные ингибиторы Ras-ГТФазы, которые можно вводить совместно, включают ригосертиниб. Иллюстративные ингибиторы PI3K, которые можно вводить совместно, включают иделализиб (Zydelig®), альпелисиб, бупарлисиб, пиктилизиб и ингибиторы, описанные ниже и в данном документе. Иллюстративные ингибиторы PI3K/mTOR, которые можно вводить совместно, включают дактолизиб, омипалисиб и воксталисиб. В некоторых вариантах осуществления Ras-зависимое злокачественное новообразование (например, NSCLC), имеющее мутации CDKN2A, можно ингибировать совместным введением ингибитора MEK селуметиниба и ингибитора CDK4/6 пальбоциклиба. См., например, Zhou, et al., Cancer Lett. 2017 Nov 1;408:130-137. Кроме того, K-RAS и мутантный N-RAS могут быть уменьшены необратимым ингибитором ERBB1/2/4 нератинибом. См., например, Booth, et al., Cancer Biol Ther. 2018 Feb 1;19(2):132-137.

Ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (MEK).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором киназы митоген-активируемой протеинкиназы 7 (MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5609). Примеры ингибиторов MEK включают антрохинонол, биниметиниб, кобиметиниб (GDC-0973, XL-518), MT-144, селуметиниб (AZD6244), сорафениб, траметиниб (GSK1120212), упрозертиб + траметиниб, PD-0325901, пимасертиб, LTT462, AS703988, CC-90003, рефаметиниб.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором каталитической субъединицы фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы, например, каталитической субъединицы альфа фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CA, CLAP0, CLOVE, CWS5, MСAP, MСM, MСMTС, PI3K, PI3K-альфа, p110-альфа; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5290); каталитической субъединицы бета фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CB, P110-бета, PI3K, PI3K-бета, PIK3C1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5291); каталитической субъединицы гамма фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CG, PI3CG, PI3K, PI3K-гамма, PIK3, p110-гамма, p120-PI3K; иден-

тификационный номер гена: 5494); и/или каталитической субъединицы дельта фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CD, APDS, IMD14, P110-дельта, PI3K, p110D, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5293). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K представляет собой ингибитор пан-PI3K. Примеры ингибиторов PI3K включают, но не ограничиваясь этим, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, бупарлисиб (BKM120), BYL719 (альпелисиб), CH5132799, копанлисиб (BAY 80-6946), дувелисиб, GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, иделалисиб (Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, ригосертиб, RP5090, RP6530, SRX3177, таселисиб, TG100115, TGR-1202 (умбралисиб), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, вортманнин, ZSTK474, и соединения, описанные в WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga), и WO 2014/201409 (Gilead Sciences).

Ингибиторы тирозинкиназы селезенки (SYK).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором связанной с селезенкой тирозинкиназы (SYK, p72- Syk, идентификационный номер гена: 6850). Примеры ингибиторов SYK включают, но не ограничиваются ими, 6-(1H-индазол-6-ил)-N-(4-морфолинофенил)имидазо[1,2-a]пирозин-8-амин, BAY-61-3606, цердулатиниб (PRT-062607), энтосплетиниб, фостаматиниб (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, таматиниб (R406) и те, которые описаны в US 8450321 (Gilead Connecticut) и описаны в US 2015/0175616.

Агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с агонистом Toll-подобного рецептора (TLR), например, агониста TLR1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7096), TLR2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7097), TLR3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7098), TLR4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7099), TLR5 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7100), TLR6 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10333), TLR7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51284), TLR8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51311), TLR9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 54106), и/или TLR10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 81793). Примеры агонистов TLR7, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, DS-0509, GS-9620 (весатолимод), аналоги весатолимода, LHC-165, TMX-101 (имиквимод), GSK-2245035, резиквимод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, и соединения, описанные в US 20100143301 (Gilead Sciences), US 20110098248 (Gilead Sciences), и US 20090047249 (Gilead Sciences), US 20140045849 (Janssen), US 20140073642 (Janssen), WO 2014/056953 (Janssen), WO 2014/076221 (Janssen), WO 2014/128189 (Janssen), US 20140350031 (Janssen), WO 2014/023813 (Janssen), US 20080234251 (Array Biopharma), US 20080306050 (Array Biopharma), US 20100029585 (Ventirx Pharma), US 20110092485 (Ventirx Pharma), US 20110118235 (Ventirx Pharma), US 20120082658 (Ventirx Pharma), US 20120219615 (Ventirx Pharma), US 20140066432 (Ventirx Pharma), US 20140088085 (Ventirx Pharma), US 20140275167 (Novira Therapeutics) и US 20130251673 (Novira Therapeutics). Агонист TLR7/TLR8, который можно вводить совместно, представляет собой NKTR-262. Примеры агонистов TLR8, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, E-6887, IMO-4200, MO-8400, MO-9200, MCT-465, MEDI-9197, моталимод, резиквимод, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, и соединения, описанные в US 20140045849 (Janssen), US 20140073642 (Janssen), WO 2014/056953 (Janssen), WO 2014/076221 (Janssen), WO 2014/128189 (Janssen), US 20140350031 (Janssen), WO 2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US 20080306050 (Array Biopharma), US 20100029585 (Ventirx Pharma), US 20110092485 (Ventirx Pharma), US 20110118235 (Ventirx Pharma), US 20120082658 (Ventirx Pharma), US 20120219615 (Ventirx Pharma), US 20140066432 (Ventirx Pharma), US 20140088085 (Ventirx Pharma), US 20140275167 (Novira Therapeutics) и US 20130251673 (Novira Therapeutics). Примеры агонистов TLR9, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваются этим, AST-008, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, литенимоб, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолимод, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефтолимоб (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10 и PUL-042. Примеры агониста TLR3 включают ринтатолимод, поли-ICLC, RIBOXXON®, Ароххим, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 и ND-1.1.

Ингибиторы тирозинкиназы (TKI).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором тирозинкиназы (TKI). TKI могут быть нацелены на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) и рецепторы фактора роста фибробластов (FGF), тром-

боцитарного фактора роста (PDGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Примеры ТК1 включают, но не ограничиваясь этим, афатиниб, ARQ-087 (деразантиниб), asp5878, AZD3759, AZD4547, босутиниб, бригафиниб, кабозантиниб, цедираниб, креноланиб, дакомитиниб, дазатиниб, довитиниб, E-6201, эрдафитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, гильтеритиниб (ASP-2215), FP-1039, HM61713, икотиниб, иматиниб, KX2-391 (Src), лапатиниб, лестуртиниб, ленватиниб, мидостаурин, нинтеданиб, ODM-203, осимертиниб (AZD-9291), понатиниб, позиотиниб, квизартиниб, радотиниб, роцилетиниб, сульфатиниб (HMPL-012), сунитиниб, L-малат фамитиниба, (MAC-4), тивозаниб, TH-4000 и MEDI-575 (антитело к PDGFR).

Химиотерапевтические агенты.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с химиотерапевтическим агентом или противоопухолевым агентом.

Используемый в данном документе термин "химиотерапевтический агент" или "химиотерапевтический" (или "химиотерапия" в случае лечения химиотерапевтическим агентом) предназначен для охвата любого небелкового (например, непептидного) химического соединения, полезного при лечении злокачественного новообразования. Примеры химиотерапевтических агентов включают следующее, но не ограничиваются ими: алкилирующие агенты, такие как тиотела и циклофосфамид (CYTOXAN®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодепа, карбоквон, метуредеп и уредеп; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиофосфорамид и тримемилломеламин; ацетогенины, например, буллатацин и буллатацинон; камптотецин, включая синтетический аналог топотекан; бриостатин, калли-статин; CC-1065, включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин; криптофицины, особенно криптофицин 1 и криптофицин 8; доластатин; дуокармицин, включая синтетические аналоги KW-2189 и CBI-TMI; элеутеробин; 5-азациитидин; панкреатистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, например, хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, глюфосфамид, эвафосфамид, бендамустин, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамин оксид гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид и урамустин; нитрозомочевины, например, карму-стин, хлорозотоцин, форемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, например, эндино-вые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гамма-II и калихеамицин-фи II), динемидин, включая динемидин А, бисфосфонаты, например, клодронат, эсперамицин, хромофор не-окарзиностатина и родственные хромофоры антибиотика хромопротеин энедиина, аклациномицины, ак-тиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофи-лин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксору-бицин (включая морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, например, митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пу-ромицин, квелиамицин, родорубицин, стрептоницин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин и зорубицин; антиметаболиты, например, метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, например, демоптерин, метотрексат, птероптерин и триметотрексат; аналоги пурина, например, кладрибин, пентостатин, флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн и тиогуанин; аналоги пиримидина, например, анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, энцитабин и флоксуридин; андрогены, например, калуостерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепи-тиостан и тестостерон; средства, угнетающие функции надпочечников, например, аминоклутетимид, ми-тотан и трилостан; восполнитель фолиевой кислоты, например, фолиевая кислота; радиотерапевтиче-ские агенты, например, радий-223; трихотечены, особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и анги-дин; таксоиды, например, паклитаксел (TAXOL®), абраксан, доцетаксел (TAXOTERE®), кабазитаксел, BIND-014, тезетаксел; аналоги платины, например, цисплатин и карбоплатин, наноплатин NC-6004; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминоклевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; гестрабупил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элформитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лейковорин; лонидамин; майтанзиноиды, на-пример, майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; фторпиримидин; фолиевая кислота; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахарид-К (PSK); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; те-нуазоновая кислота; трабектин, триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ага-С"); циклофосфа-мид; тиотела; хлорамбуцил; гемцитабин (GEMZAR®); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; винб-ластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоклутетин; кселола; ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (DFMO); ретиноиды, например, ре-тиноевая кислота; капецитабин; NUC-1031; FOLFOX (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, оксалипла-тин); FOLFIRI (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, иринотекан); FOLFOXIRI (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, оксалиплатин, иринотекан), FOLFIRINOX (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, иринотекан,

оксалиплатин) и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных. Такие агенты могут быть конъюгированы с антителом или любым нацеленным агентом, описанным в данном документе, для создания конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) или нацеленного конъюгата лекарственного средства.

Антигормональные агенты.

В определение "химиотерапевтического агента" также входят антигормональные агенты, например, антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), ингибиторы фермента ароматазы, антиандрогены и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных, действие которых регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли.

Примеры антиэстрогенов и SERM включают, например, тамоксифен (включая NOLVADEX™), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен (FARESTON®).

Ингибиторы фермента ароматазы регулируют выработку эстрогена в надпочечниках. Примеры включают 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, мегестрола ацетат (MEGACE®), экземестан, форместан, фазрозол, ворозол (RIVISOR®), летрозол (FEMARA®) и анастрозол (ARIMIDEX®).

Примеры антиандрогенов включают апалутамид, абиратерон, энзалутамид, флутамид, галетерон, нилутамид, бикалутамид, лейпролид, гозерелин, ODM-201, APC-100, ODM-204.

Пример антагониста рецептора прогестерона включает онапристон.

Антиангиогенные агенты.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с антиангиогенным агентом. Антиангиогенные агенты, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваются ими, ретиноидную кислоту и ее производные, 2-метоксиэстрадиол, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, регорафениб, некупараниб, сурамин, скваламин, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, тканевый ингибитор металлопротеиназы-2, ингибитор-1 активатора плазминогена, ингибитор-2 активатора плазминогена, хрящевой ингибитор, паклитаксел (наб-паклитаксел), фактор тромбоцитов 4, сульфат протамина (клубеин), сульфатированные производные хитина (полученные из панцирей краба-стригуна), сульфатированный полисахарид-пептидогликановый комплекс (sp-pg), стауроспорин, модуляторы матричного метаболизма, включая аналоги пролита, такие как 1-азетидин-2-карбоновая кислота (LACA), цис-гидроксипролин, D,I-3,4-дегидропролин, тиaproлин, α,α' -дипиридил, бета-аминопропионитрилфумарат, 4-пропил-5-(4-пиридинил)-2(3h)-оксазолон, метотрексат, митоксантрон, гепарин, интерфероны, сывороточный 2-макроглобулин, куриный ингибитор металлопротеиназы-3 (ChIMP-3), химостатин, тетрадекасульфат бета-циклодекстрина, эпонемидин, фумагиллин, ауотиомалат натрия, D-пеницилламин, бета-1-антиколлагеназа сыворотки, альфа-2-антиплазмин, бизантрен, динарий лобензарит, динарий n-2-карбоксифенил-4-хлорантрониловая кислота или "ССА", талидомид, ангиостатический стероид, карбоксиаминоимидазол, ингибиторы металлопротеиназы, например, BV-94, ингибиторы S100A9, например, тасквинимод. Другие антиангиогенные агенты включают антитела, предпочтительно моноклональные антитела против этих ангиогенных факторов роста: бета-FGF, альфа-FGF, FGF-5, изоформы VEGF, VEGF-C, HGF/SF, и Ang-1/Ang-2.

Противофиброзные агенты.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с противофиброзным агентом. Противофиброзные агенты, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваются ими, такие соединения, как бета-аминопропионитрил (BAPN), а также соединения, описанные в US 4965288, относящиеся к ингибиторам лизилоксидазы и их применению в лечении заболеваний и патологических состояний, связанных с аномальным отложением коллагена, и US 4997854, относящегося к соединениям, которые ингибируют LOX, для лечения различных патологических фиброзных состояний, которые включены в данный документ посредством ссылки. Дополнительные иллюстративные ингибиторы описаны в US 4943593, относящемся к соединениям, таким как 2-изобутил-3-фтор-, хлор- или бром-аллиламин, US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608, относящимся к 2-(1-нафтилоксимемил)-3-фтораллиламин и US 2004-0248871, которые включены в данный документ посредством ссылки.

Примеры противофиброзных агентов также включают первичные амины, реагирующие с карбонильной группой активного центра лизилоксидаз, и, в частности, те, которые после связывания с карбониллом образуют продукт, стабилизированный резонансом, например, следующие первичные амины: эмиленмамин, гидразин, фенилгидразин и их производные; семикарбазид и производные мочевины; аминитрилы, например, BAPN или 2-нитроэтиламин; ненасыщенные или насыщенные галогенамины, например, 2-бромэтиламин, 2-хлорэтиламин, 2-трифторэтиламин, 3-бромпропиламин и п-галогенбензил-амины; и селеногомоцистеин лактон.

Другими противофиброзными агентами являются хелатирующие медь агенты, проникающие или не проникающие в клетки. Примеры соединений включают не прямые ингибиторы, которые блокируют

производные альдегида, образующиеся в результате окислительного дезаминирования лизиловых и гидроксизиловых остатков лизилоксидазами. Примеры включают тиоламины, особенно D-пеницилламин, и его аналоги, например, 2-амино-5-меркапто-5-метилгексановая кислота, D-2-амино-3-метил-3-((2-ацетамидоэтил)дитио)бутановая кислота, p-2-амино-3-метил-3-((2-аминоэтил)дитио)бутановая кислота, натрий-4-((p-1-диметил-2-амино-2-карбокситил)дитио)бутан сульфурат, 2-ацетамидоэтил-2-ацетамидоэтантол сульфат, и натрий-4-меркаптобутансульфинат тригидрат.

Противовоспалительные агенты.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с противовоспалительным агентом. Примеры противовоспалительных агентов включают, но не ограничиваются этим, ингибиторы одной или более из следующего: аргиназа (ARG1 (NCBI Gene ID: 383), ARG2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 384)), карбоангидраза (CA1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 759), CA2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 760), CA3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 761), CA4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 762), CA5A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 763), CA5B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11238), CA6 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 765), CA7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 766), CA8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 767), CA9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 768), CA10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 56934), CA11 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 770), CA12 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 771), CA13 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 377677), CA14 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23632)), простагландин-эндопероксид-синтаза 1 (PTGS1, COX-1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5742), простагландин-эндопероксид-синтаза 2 (PTGS2, COX-2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5743), секретлируемая фосфолипаза A2, простагландин E-синтаза (PTGES, PGES; идентификационный номер гена: 9536), арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5, 5-LOX; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 240) растворимая эпоксидгидролаза 2 (EPHX2, SEH; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2053) и/или киназа киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 8 (MAP3K8, TPL2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1326). В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой двойной ингибитор, например, двойной ингибитор COX-2/COX-1, COX-2/SEH, COX-2/CA, COX-2/5-LOX.

Примеры ингибиторов простагландин-эндопероксидсинтазы 1 (PTGS1, COX-1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5742), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, мофезолак, GLY-230 и TRK-700.

Примеры ингибиторов простагландин-эндопероксидсинтазы 2 (PTGS2, COX-2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5743), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, диклофенак, мелоксикам, парекоксиб, эторикоксиб, AP-101, целекоксиб, AXS-06, диклофенак калия, DRGT-46, AAT-076, Meisuoshuli, лумиракоксиб, мелоксикам, вальдекоксиб, зальтопрофен, нимесулид, анитразafen, априкоксиб, цимикоксиб, деракоксиб, флумизол, фирококсиб, мавакоксиб, NS-398, памикогрель, парекоксиб, робенакоксиб, рофекоксиб, рутекарпин, тилмакоксиб и зальтопрофен. Примеры двойных ингибиторов COX1/COX2, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, HP-5000, лорноксикам, кеторолака трометамин, бромфенак натрия, АТВ-346, HP-5000. Примеры двойных ингибиторов COX-2 / карбоангидразы (CA), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, полмакоксиб и имрекоксиб.

Примеры ингибиторов секретлируемой фосфолипазы A2, простагландин E-синтазы (PTGES, PGES; идентификационный номер гена: 9536), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, LY3023703, GRC 27864, и соединения, описанные в WO 2015158204, WO 2013024898, WO 2006063466, WO 2007059610, WO 2007124589, WO 2010100249, WO 2010034796, WO 2010034797, WO 2012022793, WO 2012076673, WO 2012076672, WO 2010034798, WO 2010034799, WO 2012022792, WO 2009103778, WO 2011048004, WO 2012087771, WO 2012161965, WO 2013118071, WO 2013072825, WO 2014167444, WO 2009138376, WO 2011023812, WO 2012110860, WO 2013153535, WO 2009130242, WO 2009146696, WO 2013186692, WO 2015059618, WO 2016069376, WO 2016069374, WO 2009117985, WO 2009064250, WO 2009064251, WO 2009082347, WO 2009117987 и WO 2008071173. Кроме того, было обнаружено, что метформин подавляет ось COX2/PGE2/STAT3 и может вводиться совместно. См., например, Tong, et al., *Cancer Lett.* (2017) 389:23-32; и Liu, et al., *Oncotarget.* (2016) 7(19):28235-46.

Примеры ингибиторов карбоангидразы (например, один или более из CA1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 759), CA2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 760), CA3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 761), CA4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 762), CA5A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 763), CA5B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11238), CA6 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 765), CA7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 766), CA8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 767), CA9 (идентификационный номер гена в базе данных

NCBI: 768), CA10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 56934), CA11 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 770), CA12 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 771), CA13 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 377677), CA14 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23632)), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, ацетазоламид, метазоламид, дорзоламид, зонисамид, бринзоламид и дихлорфенамид. Двойной ингибитор COX-2/CA1/CA2, который можно вводить одновременно, включает CG100649.

Примеры ингибиторов арахидонат-5-липоксигеназы (ALOX5, 5-LOX; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 240), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, меклофенамат натрия, zileuton.

Примеры ингибиторов растворимой эпиксидгидролазы 2 (EPHX2, SEN; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2053), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, соединения, описанные в WO 2015148954. Двойные ингибиторы COX-2/SEN, которые можно вводить совместно, включают соединения, описанные в WO 2012082647. Двойные ингибиторы SEN и амидгидролазы жирных кислот (FAAH; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2166), которые можно вводить совместно, включают соединения, описанные в WO 2017160861.

Примеры ингибиторов киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 8 (MAP3K8, локус-2 киназы прогрессирования опухоли, TPL2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1326), которые могут вводиться совместно, включают, но не ограничиваясь этим, GS-4875, GS-5290, BHM-078 и те, которые описаны, например, в WO 2006124944, WO 2006124692, WO 2014064215, WO 2018005435, Teli, et al., *J Enzyme Inhib Med Chem.* (2012) 27(4):558-70; Gangwall, et al., *Curr Top Med Chem.* (2013) 13(9): 1015-35; Wu, et al., *Bioorg Med Chem Lett.* (2009) 19(13):3485-8; Kaila, et al., *Bioorg Med Chem.* (2007) 15(19):6425-42; и Hu, et al., *Bioorg Med Chem Lett.* (2011) 21(16):4758-61.

Агенты для оксигенации опухоли.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с агентом, который способствует или усиливает оксигенацию или реоксигенацию опухоли, или предотвращает или уменьшает гипоксию опухоли. Иллюстративные агенты, которые можно вводить совместно, включают, например, ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора-1 альфа (HIF-1 α), например, PT-2977, PT-2385; Ингибиторы VEGF, такие как бевацизумаб, IMC-3C5, GNR-011, танибирумаб, LYN-00101, АВТ-165; и/или белок-переносчик кислорода (например, гем оксид азота и/или кислородсвязывающий белок (HNOX)), например, белки OMX-302 и HNOX, описанные в WO 2007/137767, WO 2007/139791, WO 2014/107171 и WO 2016/149562.

Иммунотерапевтические агенты.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с иммунотерапевтическим агентом. Примеры иммунотерапевтических агентов, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, следующее: абаговомаб, АВР-980, адекватумаб, афутузамаб, алемтузамаб, альтумаб, аматуксимаб, анатумаб, арситумаб, бавитуксимаб, бектумаб, бевацизумаб, биватузамаб, блинатумаб, брентуксимаб, кантузамаб, катумаксамаб, СС49, цетуксимаб, цитатузамаб, циксутумаб, кливатузамаб, конатумаб, дацетузамаб, далотузамаб, даратумаб, дегумаб, динутуксимаб, дрозитумаб, дулиготумаб, дузигитумаб, эромексимаб, элотузамаб, эмибетузамаб, энситуксимаб, эргумаксамаб, этарацизумаб, фарлетузамаб, фиклатузамаб, фигитумаб, фланвотумаб, футуксимаб, ганитумаб, гемтузамаб, гирентуксимаб, глембатумаб, ибритумаб, иговомаб, имгатузамаб, индатуксимаб, инотузамаб, интетумаб, ипилимумаб (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016, и MDX-101), иратумаб, лабетузамаб, лексатумаб, линтузамаб, лорвотузамаб, лукатумаб, мапатумаб, матузамаб, милатузамаб, минретумаб, митумаб, могамулизумаб, моксетумаб, наптумаб, нарнатумаб, нецитумаб, нимотузамаб, нофетумаб, ОВІ-833, обинутузамаб, окаратузамаб, офатумаб, оларатумаб, онартузамаб, опортузамаб, ореговомаб, панитумаб, парсатузамаб, пасудотокс, патритумаб, пемтумаб, пертузамаб, пинтумаб, притумаб, ракотумаб, радретумаб, рамуцирумаб (Сугамза®), рилотумаб, ритуксимаб, робатумаб, самализумаб, сатумаб, сибротузамаб, силтуксимаб, солитомаб, симтузамаб, такатузамаб, таплитумаб, тенатумаб, тепротумаб, тигатузамаб, тозитумаб, трастузамаб, тукотузамаб, убилитуксимаб, велтузамаб, ворсетузамаб, вотумаб, залутумаб и 3F8. Ритуксимаб может использоваться для лечения вялотекущих В-клеточных злокачественных новообразований, включая лимфому маргинальной зоны, МВ, ХЛЛ и малую лимфоцитарную лимфому. Особенно эффективно сочетание ритуксимаба и химиотерапевтических агентов.

Примеры терапевтических антител могут быть дополнительно помечены или комбинированы с радиоизотопными частицами, например, индий-111, иттрий-90 (90Y-кливатузамаб) или йод-131.

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC). Иллюстративные ADC, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, конъюгированные с лекарственным средством антитела, их фраг-

менты или миметики антител, нацеленные на белки или антигены, перечисленные выше и в данном документе (например, в табл. В). Примеры ADC, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, следующее: гемтузумаб, брентуксимаб, трастузумаб, инотузумаб, глембатумумаб, ане-тумаб, мирветуксимаб, депатуксизумаб, ровалпитузумаб, вадастуксимаб, лабетузумаб, сакитузумаб, ли-фастузумаб, индусатумаб, полатзумаб, пинагузумаб, колтуксимаб, индатуксимаб, милатузумаб, ровалпи-тузумаб, ABBV-399, AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG172, AMG575, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-9343, GSK2857916, Humax-TF-ADC, IMGN289, IMGN529, IMGN853, LOP628, PCA062, MDX-1203 (BMS936561), MEDI-547, PF-06263507, PF-06647020, PF-06647263, PF-06664178, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658, SGN-CD19A, SGN-CD33A, SGN-CD70A, SGN-LIV1A и SYD985. ADC, которые можно вводить совместно, описаны, например, в Lambert, et al., *Adv Ther* (2017) 34:1015-1035 и в de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40:14-23.

Иллюстративные терапевтические агенты (например, противораковые или противоопухолевые агенты), которые могут быть конъюгированы с антителами, конъюгированными с лекарственным средством, их фрагментами или миметиками антител, включают, но не ограничиваясь этим, следующее: монометилауростатин E (MMAE), монометилауростатин F (MMAF), калихеамицин, ансамицин, майтанзин или их аналог (например, мертанзин/эмантин (DM1), равтанзин/соравтинзин (DM4)), антрацилин (например, доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин), пирролобензодиазепин (PBD) сшивающий агент ДНК SC-DR002 (D6.5), дуокармицин, ингибиторы микротрубочек (MTI) (например, таксан, алкалоид барвинка, эпотион), пирролобензодиазепин (PBD) или его димер и дуокармицин (A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065) и другие противораковые или противоопухолевые агенты, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты (например, противораковые или противоопухолевые агенты), которые могут быть конъюгированы с антителами, конъюгированными с лекарственным средством, их фрагментами или миметиками антител, включают ингибитор иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления конъюгированный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой конъюгированный низкомолекулярный ингибитор CD274 (PDL1, PD-L1), белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления конъюгированный низкомолекулярный ингибитор CD274 или PDCD1 выбран из группы, состоящей из GS-4224, GS-4416, INCB086550 и MAX10181. В некоторых вариантах осуществления конъюгированный низкомолекулярный ингибитор CTLA4 включает BPI-002.

Противораковая генная терапия и клеточная терапия.

В различных вариантах осуществления слитые белки, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, FLT3L-Fc комбинируют с противораковой генной терапией и клеточной терапией. Противораковая генная терапия и клеточная терапия включают введение нормального гена в раковые клетки для замены мутировавшего или измененного гена; генетическую модификацию для сайленсинга мутировавшего гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения раковых клеток, включая инфузию иммунных клеток, предназначенных для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на раковые клетки, или активации собственной иммунной системы пациента (Т-клетки или натуральные клетки-киллеры) для уничтожения раковых клеток, или поиска и уничтожения раковых клеток; генетические подходы для модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа против злокачественного новообразования.

Виды клеточной терапии.

В различных вариантах осуществления слитые белки, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, FLT3L-Fc комбинируют с одним или более видами клеточной терапии. Иллюстративные виды клеточной терапии включают, но не ограничиваясь этим, совместное введение одной или более популяций натуральных клеток-киллеров (NK), NK-Т-клеток, Т-клеток, цитокин-индуцированных киллеров (CIK), макрофагов (MAC), инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) и/или дендритных клеток (DC). В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает терапию Т-клетками, например, совместное введение популяции Т-клеток с альфа/бета TCR, Т-клеток с гамма/дельта TCR, регуляторных Т-клеток (Трег) и/или Т-клеток TRuC™. В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает терапию NK-клетками, например, совместное введение клеток NK-92. При необходимости клеточная терапия может включать совместное введение субъекту аутологических, сингенных или аллогенных клеток.

В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает совместное введение клеток, содержащих химерные антигенные рецепторы (CAR). При такой терапии популяция иммунных эффекторных клеток сконструирована для экспрессии CAR, при этом CAR содержит связывающий опухолевый антиген домен. В терапиях Т-клетками рецепторы Т-клеток (TCR) сконструированы для нацеливания на пептиды, полученные из опухоли, презентированные на поверхности опухолевых клеток.

Что касается структуры CAR, в некоторых вариантах осуществления, CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен содержит первичный сигнальный домен, костимулирующий

домен или как первичный сигнальный домен, так и костимулирующий домен. В некоторых вариантах осуществления первичный сигнальный домен включает функциональный сигнальный домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из CD3-дзета, CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, общего FcR-гамма (FCERIG), FcR-бета (FcR β), CD79a, CD79b, Fc γ RIIa, DAP10 и DAP12.

В некоторых вариантах осуществления костимулирующий домен включает функциональный домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из следующего: CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лиганд, который специфически связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 909), CD1B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 910), CD1C (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 911), CD1D (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 912), CD1E (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 913), ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2 (CD18, LFA-1), ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 и NKG2D.

В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен включает трансмембранный домен белка, выбранного из группы, состоящей из следующего: альфа-, бета- или дзета-цепи рецептора Т-клеток, CD28, CD3 эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1A, CD1B, CD1C, CD1D, CD1E, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2 (LFA-1, CD18), ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (TACTILE), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D и NKG2C.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен TCR или CAR или иммунотерапевтический агент, описанный в данном документе, (например, моноспецифическое или полиспецифическое антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, или миметик антитела) связывается с опухолассоциированным антигеном (ТАА). В некоторых вариантах осуществления опухолассоциированный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемый CD2 подсовокупности 1, CRACC, SLAMF7, CD319, и 19A24); подобная лектину С-типа молекула-1 (CLL-1 или CLECLI); CD33; вариант рецептора эпидермального фактора роста III (EGFRvIII); ганглиозид G2 (GD2); ганглиозид GD3 (α NeuSAc(2-8) α NeuSAc(2-3)PDGaip(1-4)bDGlc(1-1)Cer); ганглиозид GM3 (α NeuSAc(2-3)PDGalp(1-4)PDGlc(1-1)Cer); член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA); антиген Tn ((Ag Tn) или (GalNAcu-Ser/Thr)); простатспецифический мембранный антиген (PSMA); орфан-рецептор подобный рецептору I тирозинкиназы (RORI); опухолассоциированный гликопротеин 72 (TAG72); CD38; CD44v6; раково-эмбриональный антиген (CEA); адгезивная молекула эпителиальных клеток (Epcam); B7H3 (CD276); KIT (CD117); субъединица альфа-2 рецептора интерлейкина-13 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелин; рецептор-альфа интерлейкина 11 (IL-11Ra); антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA); сериновая протеаза 21 (тестизин или PRSS21); рецептор 2-го типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2); антиген Льюис(Y); CD24; рецептор фактора роста тромбоцитов бета (PDGFR-бета); стадиспецифический эмбриональный антиген-4 (SSEA-4); CD20; дельтаподобный белок 3 (DLL3); фолатный рецептор альфа; рецепторная тирозин-протеинкиназа, ERBB2 (Her2/neu); муцин 1, связанный с клеточной поверхностью (MUC1); рецептор эпидермального фактора роста (EGFR); нейрональная молекула клеточной адгезии (NCAM); простаза; простатическая кислая фосфатаза (PAP); мутированный фактор элонгации 2 (ELF2M); эфрин B2; белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептор IGF-1), карбоангидраза IX (CAIX); субъединица протеасомы (просома, макропаин), тип бета, 9 (LMP2); гликопротеин 100 (gp100); слитый белок онкогена, состоящий из кластерного региона точечных разрывов (BCR) и гомолога 1 онкогена вируса мышинного лейкоза Абельсона (Abl) (bcv-abl); тирозиназа; рецептор 2 эфрина типа A (EphA2); фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); трансглутаминаза 5 (TGS5); высокомолекулярный меланома-ассоциированный антиген (HMWMAA); о-ацетил-GD2 ганглиозид (OAcGD2); фолатный рецептор бета; опухолевый эндотелиальный маркер 1 (TEM1/CD248); связанный с опухолевым эндотелиальным маркером-7 белок (TEM7R); шестой трансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы I (STEAP1); клаудин 6 (CLDN6); рецептор тиреотропного гормона (TSHR); сопряженный с G-белком рецептор, класс C, группа 5, член D (GPRCSD); белок 61 открытой рамки считывания хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназа анапластической лимфомы (ALK); полисиаловая кислота; плацентарный белок 1 (PLAC1); гексасахаридная часть гликоцерамида globoH (GloboH); дифференцировочный антиген молочной железы (NY-BR-1); уроплакин 2 (UPK2); клеточный рецептор 1

вируса гепатита А (HAVCR1); бета 3 адренорецептор (ADRB3); паннексин 3 (PANX3); сопряженный с G-белком рецептор 20 (GPR20); комплекс антигена лимфоцита 6, локус К 9 (LY6K); белок обонятельного рецептора 51E2 (ORS IE2); белок альтернативной рамки считывания TCR-гамма (TARP); белок опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярный антиген 1 (NY-ESO-1); раково-тестикулярный антиген 2 (LAGE-Ia); ассоциированный с меланомой антиген 1 (MAGE-A1); ген 6 варианта транслокации ETS, расположенный на хромосоме 12p (ETV6-AML); белок спермы 17 (SPA17); член 1А семейства антигенов Х (XAGE1); рецептор 2 связывающегося с клеточной поверхностью ангиопоэтина (Tie 2); раково-тестикулярный антиген-1 меланомы (MADCT-1); раково-тестикулярный антиген-2 меланомы (MAD-CT-2); Fos-ассоциированный антиген 1; опухолевой белок p53, (p53); мутант p53; простеин; сурвивин; теломераза; опухолевый антиген-1 карциномы предстательной железы (PSTA-1 или галектин 8), распознаваемый Т-клетками антиген меланомы 1, (MelanA или MART1); мутантный белок саркомы крыс (Ras); теломеразная обратная транскриптаза человека (hTERT); точки разрыва транслокации саркомы; ингибитор меланомы апоптоза (ML-IAP); ERG (трансмембранная протеаза, серин 2 (TMPRSS2) слитый ген ETS); N-ацетилглюкозаминил-трансфераза V (NA17); спаренный белок Vox Pax-3 (PAX3); андрогеновый рецептор; циклин В1; нейробластомного гомолога онкогена v-мус вируса миелоцитоматоза птиц (MYCN); член С семейства гомологов Ras (RhoC); тирозиназа-зависимый белок 2 (TRP-2); цитохром P450 1B1(CYP 1B1); Подобный CCCTC-связывающему фактору (белку с цинковыми пальцами) белок (BORIS или "брат" регулятора импринтированных сайтов), распознаваемый Т-клетками антиген плоскоклеточной карциномы 3 (SART3); спаренный белок Vox Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающий белок sp32 (OY-TES 1); лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа (LCK); заякоривающий А-киназу белок 4 (AKAP-4); синовиальная саркома, точка разрыва хромосомы Х 2 (SSX2); рецептор для конечных продуктов гликирования (RAGE-I); почечный общераспространенный белок 1 (RUI); почечный общераспространенный белок 2 (RU2); легумин; Е6 папилломавируса человека (HPV E6); Е7 папилломавируса человека (Е7 HPV); кишечная карбоксилэстераза; мутированный белок теплового шока 70-2 (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; связанный с лейкоцитами иммуноглобулинподобный рецептор 1 (LAIR1); рецептор фрагмента Fc IgA (FCAR или CD89); член 2 подсемейства А лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов (LILRA2); член f семейства подобных молекуле CD300 белков (CD300LF); член А семейства лектиновых доменов С-типа 12 (CLEC12A); антиген стромальных клеток костного мозга 2-го типа (BST2); белок 2, подобный рецептору муцин-подобного гормона, содержащего EGF-подобный модуль (EMR2); антиген лимфоцита 75 (LY75); глипикан-3 (GPC3); подобный Fc-рецептору белок 5 (FCRL5); подобный иммуноглобулину лямбда полипептид 1 (IGLL1). В некоторых вариантах осуществления мишень представляет собой эпитоп опухолеассоциированного антигена, презентированного МНС.

В некоторых вариантах осуществления опухолевый антиген выбран из следующего: CD150, 5T4, ActRIIA, B7, член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA), CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, фибронектин ED-B, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, HER1-HER2 в комбинации, HER2-HER3 в комбинации, HERV-K, оболочечный гликопротеин gp120 HIV-1, оболочечный гликопротеин gp41 HIV-1, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her, Her2/neu, IGF-1R, IL-11R-альфа, IL-13R-альфа2, IL-2, IL-22R-альфа, IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, молекула клеточной адгезии L1, Льюис Y, L1-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, лиганды NKG2C, лиганды NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-1, сопряженный с G-белком рецептор, альфа-фетопротеин (AFP), фактор ангиогенеза, экзогенная когнатная связывающая молекула (ЕхoСВМ), продукт онкогена, антитело к фолатному рецептору, с-Met, раково-эмбриональный антиген (CEA), циклин (D 1), эфрин В2, антиген эпителиальной опухоли, рецептор эстрогена, фетальный ацетилхолиновый рецептор, фолат-связывающий белок, gp100, поверхностный антиген гепатита В, каппа-цепь, легкая каппа-цепь, kdг, лямбда-цепь, ливин, ассоциированный с меланомой антиген, мезотелин, гомолог 2 мышинного двойного микробелка (MDM2), муцин 16 (MUC16), мутированный p53, мутированный gas, антигены некроза, онкофетальный антиген, ROR2, прогестероновый рецептор, простатспецифический антиген, tEGFR, тенасцин, P2-микроглобулин, подобный Fc-рецептору белок 5 (FcRL5).

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен связывается с эпитопом мишени или опухолеассоциированного антигена (ТАА), презентированного молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС). В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой раково-тестикулярный антиген. В некоторых вариантах осуществления раково-тестикулярный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: акрозин-связывающий белок (ACRBP; CT23, OY-TES-1, SP32; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 84519), альфа-фетопротеин (AFP; AFPD, FETA, HPAFP; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 174); заякоривающий А-киназу белок 4 (AKAP4; AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8852), содержащий домен ААА белок 2 семейства АТФаз (ATAD2; AN-

ССА, СТ137, PRO2000; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 29028), каркасный белок кинетохора 1 (KNL1; AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 57082), centrosomal белок 55 (CEP55; C10orf3, CT111, MARCH, URCC6; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 55165), раково-тестикулярный антиген 1A (CTAG1A; ES01; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 246100), раково-тестикулярный антиген 1B (CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ES01, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1485), раково-тестикулярный антиген 2 (CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ES02, LAGE-1, LAGE2B; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 30848), подобный CCCTC-связывающему фактору белок (CTCFL; BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 140690), катенин-альфа 2 (CTNNA2; CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1496), раково-тестикулярный антиген 83 (CT83; CXorf61, KK-LC-1, KKLC1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 203413), циклин A1 (CCNA1; CT146; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8900), DEAD-бокскелазы 43 (DDX43; CT13, HAGE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 55510), ассоциированный с развитием плюрипотентности белок 2 (DPPA2; CT100, ECAT15-2, PESCRG1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 151871), экспрессируемый в яичках плода и взрослого белок 1 (FATE1; CT43, FATE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 89885), антиген саркомы FMR1 (FMR1NB; CT37, NY-SAR-35, NYSAR35; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 158521), белок 1, содержащий домен NORMA, (HORMAD1; CT46, NOHMA; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 84072), белок 3, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2, (IGF2BP3; CT98, IMP-3, IMP3, KOC, KOC1, VICKZ3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10643), белок лейциновой застежки 4 (LUZP4; CT-28, CT-8, CT28, HOM-TES-85; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51213), член К семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K; CT97, HSJ001348, URLC10, ly-6K; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 54742), белок Maelstrom (MAEL; CT128, SPATA35; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 84944), член A1 семейства MAGE (MAGEA1; CT1.1, MAGE1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4100); член A3 семейства MAGE (MAGEA3; CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MAGEA6; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4102); член A4 семейства MAGE (MAGEA4; CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4103); член A11 семейства MAGE (MAGEA11; CT1.11, MAGE-11, MAGE11, MAGEA-11; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4110); член C1 семейства MAGE (MAGEC1; CT7, CT7.1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 9947); член C2 семейства MAGE (MAGEC2; CT10, HCA587, MAGEE1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51438); член D1 семейства MAGE (MAGED1; DLXIN-1, NRAGE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 9500); член D2 семейства MAGE (MAGED2; 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10916), член 20B семейства кинезинов (KIF20B; CT90, KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 9585), компонент NUF2 кинетохорного комплекса NDC80 (NUF2; CDCA1, CT106, NUF2R; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 83540), фактор экспорта ядерной РНК 2 (NXF2; CT39, TAPL-2, TCP11X2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 56001), содержащий домен PAS репрессор 1 (PASD1; CT63, CT64, OXTES1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 139135), PDZ-связывающая киназа (PBK; CT84, HEL164, Nogi-3, SPK, TOPK; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 55872), piwi-подобный белок РНК-опосредованного сайленсинга генов 2 (PIWIL2; CT80, HILI, PIWIL1L, mili; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 55124), ген предпочтительно экспрессируемого при меланоме антигена (PRAME; CT130, MAPE, OIP-4, OIP4; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23532), ассоциированный со спермой антиген 9 (SPAG9; CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JLP-4, JLP4, JLP, RHET, PIG6; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 9043), член A1 семейства белков спермы, ассоциированных с ядром в X-хромосоме (SPANXA1; CT11.1, CT11.3, NAP-X, SPAN-X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 30014), член A2 семейства SPANX (SPANXA2; CT11.1, CT11.3, SPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANXA, SPANXC; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 728712), член C семейства SPANX (SPANXC; CT11.3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 64663), член D семейства SPANX (SPANXD; CT11.3, CT11.4, SPANX-C, SPANX-D, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16.1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 64648), член 1 семейства SSX (SSX1; CT5.1, SSRC; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 6756), член 2 семейства SSX (SSX2; CT5.2, CT5.2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 6757), белок 3 синаптомемного комплекса (SYCP3; COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 50511), экспрессируемый семенниками белок 14, фактор формирования межклеточного мостика (TEX14; CT113, SPGF23; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 56155), член 3 семейства факторов транскрипции Dr (TFDP3; CT30, DP4, HCA661; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51270), сериновая протеаза 50

(PRSS50; CT20, TSP50; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 29122), протеинкиназа ТТК (ТТК; CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7272) и белок с цинковыми пальцами 165 (ZNF165; CT53, LD65, ZSCAN7; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7718). Рецепторы Т-клеток (TCR) и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом раково-тестикулярного антигена, презентруемого молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС), известны в данной области техники и могут использоваться в описанных в данном документе гетеродимерах. Раково-тестикулярные антигены, связанные с неоплазией, обобщены, например, в Gibbs, et al., Trends Cancer 2018 Oct;4(10):701-712 и на веб-сайте базы данных СТ по адресу cta.lncc.br/index.php. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом NY-ESO-1, презентруемым МНС, описаны, например, в Stewart-Jones, et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2009 Apr 7;106(14):5784-8; WO 2005113595, WO 2006031221, WO 2010106431, WO 2016177339, WO 2016210365, WO 2017044661, WO 2017076308, WO 2017109496, WO 2018132739, WO 2019084538, WO 2019162043, WO 2020086158 и WO 2020086647. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом PRAME, презентруемого МНС, описаны, например, в WO 2011062634, WO 2016142783, WO 2016191246, WO 2018172533, WO 2018234319 и WO 2019109821. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом варианта MAGE, презентруемого МНС, описаны, например, в WO 2007032255, WO 2012054825, WO 2013039889, WO 2013041865, WO 2014118236, WO 2016055785, WO 2017174822, WO 2017174823, WO 2017174824, WO 2017175006, WO 2018097951, WO 2018170338, WO 2018225732 и WO 2019204683. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом альфа-фетопротейна (AFP), презентруемого МНС, описаны, например, в WO 2015011450. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом SSX2, презентруемого МНС, описаны, например, в WO 2020063488. Иллюстративные TCR и TCR-подобные антитела, которые связываются с эпитопом KK-LC-1 (CT83), презентруемого МНС, описаны, например, в WO 2017189254.

Примеры клеточной терапии включают, но не ограничиваются этим, следующее: Альгенпантуцел-Л, сипулейцел-Т, ривогенлеклейцел (BPX-501) US 9089520, WO 2016100236, AU-105, ACTR-087, активированные аллогенные натуральные клетки-киллеры CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, гемопоэтические стволовые клетки LFU-835, имилеклейцел-Т, балталейцел-Т, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, терапия обработанными FT-1050 стволовыми клетками костного мозга, клетки CD4CARNK-92, CryoStim, AlloStim, трансдуцированные лентивирусом клетки huCART-Meso, клетки CART-22, EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR-T-клетки, аутологичная 4H11-28z/fIL-12/EGFRt Т-клетка, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOC259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602, CSG-005.

Дополнительные агенты для нацеливания на опухоли включают, но не ограничиваясь этим, следующее:

- альфа-фетопротейн, например, ET-1402 и AFP-TCR;
- рецептор-1 сибирезвенового токсина, например, терапия анти-TEM8 CAR Т-клетками;
- член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA), например, bb-2121, UCART-BCMA, ET-140, KITE-585, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, UCART-BCMA, ET-140, P-BCMA-101, AUTO-2 (APRIL-CAR);

- антитела к CLL-1, например, KITE-796;
- терапия анти-PD-L1-CAR TANK клетками, например, KD-045;
- гомолог 6 В7, например, CAR-NKp30 и CAR-B7H6;

- В-лимфоцитарный антиген CD19, например, TBI-1501, Т-клетки CTL-119 huCART-19, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO 2016196388, WO 2016033570, WO 2015157386), аксикабтаген пилотейцел (KTE-C19, Yescarta®), KTE-X19, US7741465, US 6319494, UCART-19, EBV-CTL, тисагенлеклейсел-Т (CTL019), WO 2012079000, WO 2017049166, CD19CAR-CD28-CD3-дзета-EGFRt-экспрессирующие Т-клетки, терапия "бронированными" CD19/4-1BBL CAR Т-клетками, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, CD19CAR-28-дзета Т-клетки, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T, TC-110;

- В-лимфоцитарный антиген CD20, например, ACTR707 ATTCK-20;

- В-лимфоцитарный антиген CD19/В-лимфоцитарный антиген 22, например, TC-310;

- В-лимфоцитарный антиген клеточной адгезии 22, например, UCART-22, JCAR-018 WO 2016090190;

- NY-ESO-1, например, GSK-3377794, TBI-1301;

- карбоангидраза, например, DC-Ad-GMCAIX;

- "суицидальный" ген каспазы 9, например, CaspaCIDE DLI, BPX-501;

- CCR5, например, SB-728;

- CDw123, например, MB-102, UCART-123;

- CD4, например, ICG-122;

- CD33, например, CIK-CAR.CD33;

CD38, например, T-007, UCART-38;
 лиганд CD40, например, BPX-201;
 модуляторы белка 5 CEACAM, например, MG7-CART;
 клаудин 6, например, CSG-002;
 нацеленные EBV клетки, например, CMD-003;
 MUC16EGFR, например, аутологичная 4H11-28z/fIL-12/EGFR T-клетка;
 эндонуклеаза, например, PGN-514, PGN-201;
 специфические для вируса Эпштейна-Барра Т-лимфоциты, например, TT-10;
 ErbB2, например, CST-102, CIDeCAR;
 ганглиозид (GD2), например, 4SCAR-GD2;
 фолат-гидролаза 1 (FOLH1, глутаматкарбоксипептидаза II, PSMA; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2346), например, CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGFβRDN, P-PSMA-101;
 глипикан-3 (GPC3), например, TT-16, GLYCAR;
 гемоглобин, например, PGN-236;
 рецептор фактора роста гепатоцитов, например, анти-PHK cMet CAR-T;
 белок папилломовируса человека E7, например, KITE-439;
 рецептор Fc гамма-иммуноглобулина III, например, ACTR087;
 IL-12, например, DC-RTS-IL-12;
 агонист IL-12/муцин 16, например, JCAR-020;
 IL-13 альфа 2, например, MB-101;
 IL-2, например, CST-101;
 ГТФаза K-Ras, например, терапия анти-KRAS G12V mTCR клетками;
 Нейрональная молекула клеточной адгезии L1 L1CAM (CD171), такая как JCAR-023;
 латентный мембранный белок 1 / латентный мембранный белок 2, например, аутологичные дендритные клетки, трансдуцированные Ad5f35-LMPd1-2;
 ассоциированный с меланомой антиген 10, например, MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR;
 ассоциированный с меланомой антиген 3/ ассоциированный с меланомой антиген 6 (MAGE A3/A6), например, KITE-718;
 мезотелин, например, CSG-MESO, TC-210;
 NKG2D, например, NKR-2;
 рецептор тирозинкиназы Ntrkr1, например, JCAR-024;
 клеточный рецептор PRAMET, например, BPX-701;
 Т-лимфоцит, например, TT-12;
 Опухолеинфильтрирующие лимфоциты, например, LN-144, LN-145; и/или белок опухоли Вильмса, например, JTCR-016, WT1-CTL.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют со схемой генной или клеточной терапии, которая может быть нацелена на инфицированную вирусом клетку (например, HIV). Генная или клеточная терапия, которую можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включает, но не ограничивается этим, генетическую модификацию для сайленсинга гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения инфицированных клеток; инфузия иммунных клеток, предназначенная для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на инфицированные клетки, или активации собственной иммунной системы пациента для уничтожения инфицированных клеток, или поиска и уничтожения инфицированных клеток; генетические подходы для модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа против инфекции. Иллюстративные примеры клеточной терапии, которую можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают LB-1903, ENOB-HV-01, GOVX-B01 и терапию на основе клеток SupT1. Иллюстративные примеры терапии дендритными клетками, которую можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают AGS-004. Иллюстративным примером агента для редактирования гена CCR5, который можно использовать в комбинации с агентом, описанным в данном документе, является SB-728T. Иллюстративным примером ингибитора гена CCR5, который можно использовать в комбинации с агентом, описанным в данном документе, является Cal-1. В некоторых вариантах осуществления экспрессирующие C34-CCR5/C34-CXCR4 CD4-положительные Т-клетки вводят совместно с агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе агенты применяют совместно с терапией аутологичными Т-клетками, трансдуцированными AGT-103, или генной терапией AAV-eCD4-Ig.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, можно вводить совместно с популяцией эффекторных иммунных клеток, сконструированных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), при этом CAR содержит домен, связывающий антиген HIV. Антиген HIV включает оболочечный белок HIV или его часть, gp120 или его

часть, сайт связывания CD4 на gp120, индуцируемый CD4 сайт связывания на gp120, N-гликан на gp120, V2 gp120, мембранно-проксимальную область на gp41. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку, CD8+ Т-клетку или их комбинацию. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными. Примеры HIV CAR-T включают конвертируемые CAR-T, VC-CAR-T, CMV-N6-CART, терапию CART-клетками против CD4, Т-клетки CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFN, аутологичные гемопоэтические стволовые клетки, генетически сконструированные для экспрессии CD4-CAR и пептида C46.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с популяцией TCR-Т-клеток. TCR-Т-клетки конструируют для нацеливания на пептиды, производные от HIV, присутствующие на поверхности инфицированных вирусом клеток, например, ImmTAV.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с популяцией В-клеток, генетически модифицированных для экспрессии широко нейтрализующих антител, например, 3BNC117 (Hartweg et al., J Exp. Med. 2019, 1301; Mofett et al., Sci. Immunol. 4, eaax0644 (2019) 17 May 2019).

Редакторы генов.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с редактором генов. Иллюстративная система редактирования генов, которую можно вводить совместно, включает, но не ограничиваясь этим, систему CRISPR/Cas9, систему нуклеаз с цинковыми пальцами, систему TALEN, систему хоминг-эндонуклеаз (например, ARCUS) и систему хоминг-мегаэнуклеаз.

В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с нацеленным на HIV редактором генов. Иллюстративный нацеленный на HIV редактор генов, включает, но не ограничиваясь этим, систему CRISPR/Cas9EBT-101.

Терапевтические агенты против HIV.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с терапевтическим агентом против HIV.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HIV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор протеазы HIV. Иллюстративные ингибиторы протеазы HIV, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, ампренавир, атазанавир, брекранавир, дарунавир, фосампренавир, фосампренавир кальция, индинавир, индинавира сульфат, лопинавир, нелфинавир, мезилат нелфинавира, ритонавир, саквинавир, саквинавира мезилат, типранавир, AEBL-2, DG-17, GS-1156, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, GRL-02031, и TMC-310911.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HIV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор рибонуклеазы Н HIV. Примеры ингибиторов рибонуклеазы Н HIV, которые можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, включают NSC-727447.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HIV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор Nef HIV. Примеры ингибиторов Nef HIV, которые можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, включают FP-1.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HIV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор обратной транскриптазы представляет собой нуклеозидный/нуклеотидный ингибитор. Иллюстративные примеры нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, следующее: дапивирин, делавирдин, мезилат делавирдина, доравирин, эфавиренз, этравирин, лентинан, невирапин, рилпивирин, ACC-007, ACC-008, AIC-292, F-18, KM-023, PC-1005, VM-1500A-LAI, PF-3450074, эльсульфавирин (длительное высвобождение, перорально, HIV-инфекция), эльсульфавирин (инъекционная наносuspension длительного действия, HIV-инфекция) и эльсульфавирин (VM-1500). В некоторых вариантах осуществления нуклеозидный/нуклеотидный ингибитор выбран из невирапина, делавирдина, эфавиренца, этравирина и рилпивирина. В некоторых вариантах осуществления ингибитор обратной транскриптазы, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, представляет собой нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор. Иллюстративные примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, следующее: адефовир, адефовира дипивоксил, азвудин, эмтрицитабин, тенофовир, тенофовира алафенамид, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат,

тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира октадецилоксиэтиловый эфир (AGX-1009), тенофовира дизопроксила гемифумарат, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавир, абакавира сульфат, аловудин, априцитабин, цензавудин, диданозин, эльвучитабин, фестинавир, фосальвудина тидоксил, CMX-157, дапивириин, доравириин, этравириин, OCR-5753, тенофовира дизопроксила оротат, фозивудина тидоксил, ламивудин, фосфазид, ставудин, залцитабин, зидовудин, ровафовира эталафенамид (GS-9131), GS-9148, МК-8504, МК-8591, МК-8583, VM-2500 и КР-1461. В некоторых вариантах осуществления нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы ингибитора обратной транскриптазы выбраны из следующего: зидовудин, диданозин-залцитабин, ставудин, ламивудин, абакавир и эмтрицитабин.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HIV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор интегразы HIV. В некоторых вариантах осуществления ингибитор интегразы HIV, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, выбран из группы, состоящей из следующего: элвитегравир, элвитегравир (микрокапсулы с пролонгированным высвобождением), куркумин, производные куркумина, цикориевая кислота, производные цикориевой кислоты, 3,5-дикаффеоилхиновая кислота, производные 3,5-дикаффеоилхиновой кислоты, ауринтрикарбоновая кислота, производные ауринтрикарбоновой кислоты, фенэтиловый эфир кофейной кислоты, производные фенэтилового эфира кофейной кислоты, тирфостин, производные тирфостина, кверцетин, производные кверцетина, ралтегравир, пегилированный ралтегравир, долутегравир, JTK-351, биктегравир, AVX-15567, каботегравир (инъекционный препарат длительного действия), производные дикетохинолина-4-1, ингибитор взаимодействия интегразы с LEDGF, ледгины, M-522, M-532, МК-0536, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стильбендисульфоновая кислота, T-169, STP-0404, VM-3500 и каботегравир. В некоторых вариантах осуществления ингибитор интегразы HIV, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, представляет собой ингибитор некаталитического или аллостерического сайта интегразы HIV (NCINI). Иллюстративные примеры таких ингибиторов некаталитического или аллостерического сайта интегразы HIV (NCINI) включают CX-05045, CX-05168 и CX-14442.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты к HIV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор входа HIV. В некоторых вариантах осуществления ингибитор входа представляет собой ингибитор входа HBV (например, Myrcludex B). Иллюстративные примеры ингибиторов входа, которые можно комбинировать с агентом по данному изобретению, включают, но не ограничиваются этим, AAR-501, LBT-5001, ценикривирок, ингибитор CCR5, ингибитор gp41, ингибитор прикрепления CD4, ингибитор gp120, ингибитор gp160, и ингибитор CXCR4.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор входа, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, представляет собой ингибитор CCR5, выбранный из группы, состоящей из следующего: аправирок, викривирок, маравирок, маравирок (инъекционная наноземulsion длительного действия), ценикривирок, леронлимаб (PRO-140), адаптавир (RAP-101), нифевирик (TD-0232), биспещифические антитела против GP120/CD4 или CCR5, B-07, MB-66, полипептид C25P, TD-0680, тиоравирок и vMIP (Haimiru).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор входа, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, представляет собой ингибитор gp41, выбранный из группы, состоящей из следующего: альбувиртид, энфувиртид, гриффитсин (ингибитор gp41/gp120/gp160), BMS-986197, энфувиртид с улучшенными характеристиками, биоаналог энфувиртида, слитый ингибитор HIV-1 (P26-Варс), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, СРТ-31, Cl3hmAb, тример PIE-12 и сифувиртид.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор входа, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, представляет собой ингибитор присоединения CD4, выбранный из ибализумаба и аналога CADA.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор входа, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, представляет собой ингибитор gp120, выбранный из следующего: микробицид против HIV, Radha-108 (рецепт) 3B3-PE38, VanLec, нанопрепарат на основе бентонита, фостемсавира трометамин, IQP-0831, VVX-004 и BMS-663068.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор входа, который можно вводить совместно, представляет собой ингибитор gp160, например, фангхиолин.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор входа, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, представляет собой ингибитор CXCR4, выбранный из плериксафора, ALT-1188, пептида N15 и vMIP (Haimiru).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор осуществления, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, выбран из следующего: докозанол, энфувиртид, маравирок, паливизумаб, иммуноглобулин респираторно-синцитиального вируса, внутривенный [RSV-IGIV], иммуноглобулин против ветряной оспы [VariZIG] и иммуноглобулин к ветряной оспе [VZIG]).

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HIV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор созревания HIV. В некото-

рых вариантах осуществления ингибитор созревания HIV, который можно вводить совместно, выбран из BMS-955176, GSK-3640254 и GSK-2838232.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HIV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают агент реверсирования латентности. Иллюстративные примеры агента, обращающего латентность, который может быть объединен с агентом по настоящему изобретению, включают, без ограничения, агонисты toll-подобных рецепторов (TLR) (включая агонисты TLR7, например, GS-9620 (везатолимоид), аналоги везатолимоида), ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы протеасом, такие как velcade, активаторы протеинкиназы С (PKC), ингибиторы Smad2, ингибиторы BET-бромодомена 4 (BRD4), иономицин, антагонисты IAP (ингибиторы белков апоптоза, такие как APG-1387, LBW-242), миметики SMAC (включая TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406, Debio-1143), PMA, SAHA (суберанилгидроксамовая кислота или субероил, анирид и гидроксамовая кислота), NIZ-985, антитела, модулирующие IL-15 (включая IL-15, слитые белки IL-15 и агонисты рецептора IL-15), JQ1, дисульфирам, амфотерицин В и ингибиторы убиквитина, такие как аналоги ларгазола, APH-0812 и GSK-343. Примеры активаторов PKC, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, индолактамы, протостратин, ингенол В и DAG-лактоны.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HIV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор капсида. Иллюстративные примеры ингибиторов капсида, которые можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются этим, ингибиторы полимеризации капсида, разрушающие капсид соединения, ингибиторы нуклеокапсида p7 HIV (NCp7) (например, азодикарбонамид), ингибиторы капсидного белка p24 HIV (например, серии GS-6207, GS-CA1, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301, AVI-CAN1-15 и PF-3450074), и соединения, описанные в международной публикации патента № WO 2019/087016.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HIV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор, нацеленный на HIV. Нацеленные на HIV антитела, которые можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, включают биспецифические антитела, триспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки. В некоторых вариантах осуществления антитела, нацеленные на HIV, которые можно вводить совместно с агентом по данному изобретению, выбраны из следующего: DART®, DUOBODY®, BITE®, XmAb®, TandAb®, производные Fab, bNAb (широко нейтрализующие антитела к HIV-1), TMB-360, антитела, нацеленные на gp120 или gp41 HIV, молекулы, рекрутирующие антитела, нацеленные на HIV, моноклональные антитела к CD63, антитела к вирусу GB типа С, анти-GP120/CD4, биспецифические моноклональные антитела к gp120, биспецифические антитела к CCR5, однодоменные антитела к Nef, антитела к Rev, верблюжьки антитела к CD18, верблюжьки антитела к ICAM-1, DCVax-001, нацеленные на gp140 антитела, терапевтическое антитело к gp41 HIV, рекомбинантные мкАт человека (PGT-121), PGT121.414.LS, ибализумаб, Immuglo, MB-66 и VRC-HIVMAB091-00-AB.

В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на HIV, которое можно комбинировать с агентом по данному изобретению, представляет собой bNAb, включая, но не ограничиваясь этим, антитела, описанные в патентах США № 8673307, 9493549 и 9783594, а также в международных публикациях патентов США № WO 2014/063059, WO 2012/158948, WO 2015/117008, WO/2016/014484, и WO 2017/09622. В некоторых вариантах осуществления bNAb, которое можно комбинировать с агентом по данному изобретению, выбрано из 12A12, 12A21, NIH45-46, bANC131, 8ANC134, IB2530, INC9, 8ANC195, 8ANC196, 10-259, 10-303, 10-410, 10-847, 10-996, 10-1074, 10-1121, 10-1130, 10-1146, 10-1341, 10-1369, и 10-1074GM. Дополнительные примеры bNAb, которые можно вводить совместно с агентом по настоящему изобретению, включают те, что описаны в Klein et al., *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid, et al., *Science*, 333: 1633-1637 (2011), Scheid, et al., *Nature*, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al., *Nucleic Acids Res.*, 42 (Database issue):D1 133-9 (2014), Mascola et al., *Immunol Rev.*, 254(1):225-44 (2013), например, 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E81 (все из которых связывают MPER gp41); PG9, PG16, CH01-04 (все из которых связывают V1V2-гликан), 2G12 (который связывается с гликаном внешнего домена); b12, HJ16, CH103-106, VRC01-03, VRC-PG04, 04b, VRC-CH30-34, 3BNC62, 3BNC89, 3BNC91, 3BNC95, 3BNC104, 3BNC176, и 8ANC131 (все из которых связывают CD4-связывающий сайт). Дополнительные иллюстративные примеры bNAb, которые можно вводить совместно с агентом по настоящему изобретению, описаны, например, в патентах США № 8673307; 9 493 549; 9 783 594; и в международных патентных публикациях № WO 2012/154312; WO 2012/158948; WO 2013/086533; WO 2013/142324; WO 2014/063059; WO 2014/089152; WO 2015/048462; WO 2015/103549; WO 2015/117008; WO 2016/014484; WO 2016/154003; WO 2016/196975; WO 2016/149710; WO 2017/096221; WO 2017/133639; и WO 2017/133640. Дополнительные примеры bNAb, которые можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, описаны, например, в Sajadi, et al., *Cell*. (2018) 173(7):1783-1795; Sajadi, et al., *J Infect Dis*. (2016) 213(1):156-64; Klein et al., *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(41):16538-43 (2013), Scheid, et al., *Science*, 333: 1633-1637 (2011), Scheid, et al., *Nature*, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al., Nu-

cleic Acids Res., 42 (Database issue):D1 133-9 (2014), Mascola et al., Immunol Rev., 254(1):225-44 (2013), например, 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, DH511.11P, 7b2, и LN01 (все из которых связывают MPER gp41).

В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на HIV, которое можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, выбрано из группы, состоящей из следующего: UB-421, BF520.1, CH01, CH59, C2F5, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, DH270.1, DH270.6, D1D2, 10-1074-LS, C13hmAb, GS-9722 (элиповимаб), DH411-2, BG18, GS-9721, PGT145, PGT121, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-151, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-128, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, MDX010 (ипилимумаб), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGDM1400, PGDM12, PGDM21, PCDN-33A, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, PGDM1400, MDX010 (ипилимумаб), VRC01, VRC-01-LS, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC24, VRC41.01, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, IMC-HIV, iMabm36, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12, VRC07, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, VRC29.03, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E и VRC38.01, PGT-151, CAP248-2B, 35O22, ACS202, VRC34 и VRC34.01, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2 и LN01.

В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на HIV, которое можно вводить совместно с агентом по настоящему изобретению, представляет собой биспецифическое или триспецифическое антитело, например, MGD014, B12BiTe, BiA-SG, биспецифическое антитело TMB, SAR-441236, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, 10E8.4/iMab или 10E8v4/PGT121-VRC01.

В некоторых вариантах осуществления агент по настоящему изобретению можно комбинировать с bNAbs, доставленными *in vivo*, например, AAV8-VRC07; мРНК, кодирующей антитело к HIV VRC01; или сконструированным В-клетками, кодирующими 3BNC117 (Hartweger et al., J. Exp. Med. 2019, 1301).

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HIV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают вакцину против HIV. Иллюстративные примеры вакцин против HIV, которые можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь этим, следующее: пептидные вакцины, субъединичные вакцины на основе рекомбинантных белков, живые векторные вакцины, ДНК-вакцины, ДНК-вакцина HIV-MAG, пептидные вакцины на основе CD4, комбинации вакцин, вакцины на основе аденовирусных векторов (аденовирусный вектор, такой как Ad5, Ad26 или Ad35), аденовирус обезьян (шимпанзе, гориллы, макаки-резуса, т.е. rhAd), вакцины на основе аденоассоциированного вируса, вакцины на основе аденовируса шимпанзе (например, ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, ChAd63, ChAd83, ChAd155, ChAd157, Pan5, Pan6, Pan7, Pan9), вакцины на основе вирусов Коксаки, вакцины на основе кишечных вирусов, вакцины на основе аденовируса горилл, вакцина на основе лентивирусного вектора, вакцины против аренавируса (например, LCMV, Пичинде), вакцина на основе двухсегментного или трехсегментного аренавируса, вакцина против HIV-1 на основе тримеров, вакцины на основе вируса кори, вакцины на основе флавивирусных векторов, вакцина на основе вируса табачной мозаики, вакцина на основе вируса ветряной оспы, вакцины на основе вируса парагриппа 3 (PIV3) человека, вакцины на основе поксвируса (модифицированный вирус оспо-вакцины Анкара (MVA), штаммы NYVAC, происходящие из ортопоксвируса, и штаммы ALVAC (вируса оспы канареек), происходящие из авипоксвируса); вакцина на основе вируса оспы домашней птицы, вакцины на основе рабдовируса, такие как VSV и марабавирус; вакцина на основе рекомбинантного CMV человека (rhCMV), вакцины на основе альфавируса, такие как вирус леса Семлики, вирус венесуэльского конского энцефалита и вирус Синдбис; (см. Lauer, Clinical and Vaccine Immunology, 2017, DOI: 10.1128/CVI.00298-16); составленные в виде липоплекса, например, ЛНЧ, терапевтические вакцины на основе мРНК; и составленные в виде ЛНЧ вакцины на основе самореплицирующейся РНК / самоамплифицирующейся РНК.

Дополнительные иллюстративные примеры вакцин против HIV, которые можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь этим, следующее: анти-CD40.Env-gp140 вакцина, Ad4-EnvC150, адъювантная вакцина BG505 SOSIP.664 gp140, адъювантная вакцина BG505 SOSIP.GT1.1 gp140, вакцина против HIV от Chimigen, ConM SOSIP.v7 gp140, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцина на основе мономерного gp120 HIV-1 подтипа С, липосомальная субъединичная вакцина MPER-656, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, рекомбинантный аденовирус-5 с мультикладной ДНК (rAd5), rAd5 вакцина на основе gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP, Pennvax-G/MVA-CMDR, вакцина на основе HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, поли-ICLC адъювантная вакцина, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), ChAdV63.HIVconsV, gp140[delta]V2.TV1+MF-59, вакцина на основе rVSVIN HIV-1 gag, SeV-EnvF, вакцина на основе SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, N123-VRC-34.01 индуцирующая вакцина на основе эпигенов HIV, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, GOVX-C55, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-

UGR7C, EN41-FPA2, ENOB-HV-11, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, MagaVax, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, вакцина на основе ДНК и Sev-векторов, экспрессирующих SCAVII, gcAD26.MOSI.HIV-Env, вакцина на основе Ad26.Mod.HIV, Ad26.Mod.HIV + вакцина на основе MVA и вируса мозаики + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, VIR-1111, IHV-001, и вакцины с вирусоподобными частицами, такие как псевдовиральная вакцина, CombiVICHvac, гибридная вакцина LFn-p24 В/С, ДНК-вакцина на основе GTU, ДНК вакцина против HIV на основе gag/pol/nef/env, анти-TAT HIV вакцина, вакцина с конъюгированными полипептидами, вакцины на основе дендритных клеток (например, DermaVir), ДНК-вакцина на основе gag, GI-2010, вакцина на основе gp41 HIV-1, вакцина против HIV (адъювант PIKA), вакцина на основе гибридных пептидов i-key/эпитоп MHC класса II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIP0-5, вакцина на основе мультикладового Env, вакцина против MVA, Pennvax-GP, вакцина на основе дефицитного по pp71 вектора HCMV с gag HIV, вакцина на основе rgp160 HIV, вакцина против HIV RNActive, SCB-703, вакцина Tat Oyi, TBC-M4, UBI HIV gp120, Vacc-4x + ромидепсин, вакцина на основе вариантного полипептида gp120, вакцина на основе rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI и MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; вакцина eOD-GT8 60mer, PD-201401, ДНК-вакцина env (A, B, C, A/E)/gag (C), белковая вакцина gp120 (A,B,C,A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, вакцина против HIV-1 белков Env EnvSeq-1 (с адъювантом GLA-SE), прайм-бустерная вакцина на основе плазмидной ДНК p24gag, вакцина на основе антител к CD4, стимулирующих/нейтрализующих iglb12 HIV-1 антител VRC-01, вакцины на основе аренавирусных векторов (Vaxwave, TheraT), схема вакцинации против HIV-1 MVA-BN, UBI HIV gp120, профилактические вакцины на основе мРНК, VPI-211 или TBL-1203HI.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HIV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают противозачаточные меры или контрацепцию. Иллюстративные примеры противозачаточных мер или контрацепции, которые можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, включают, без ограничения: ципротерона ацетат, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, эстрадиола валерат, этинилэстрадиол, этинодиол, этоноргестрел, левомефолат, левоноргестрел, линестренол, медроксипрогестерона ацетат, местранол, мифепристон, мизопропрост, номегестрола ацетат, норэргестромин, норэтиндрон, норэтинодрел, норгестимат, ормелоксифен, ацетат сегестерона, улипристала ацетат и любые их комбинации.

Терапевтические агенты против HBV.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с терапевтическим агентом против HBV.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты для лечения HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, выбран из следующего: альфа-гидрокситрополон, амдоксовир, антрохинонол, бета-гидроксититозинозные нуклеозиды, ARB-199, CCC-0975, ssc-R08, эльвучитабин, эзетимиб, циклоспорин А, гентиопикрин (гентиопикрозид), HH-003, гепалатид, JNJ-56136379, нитазоксанид, биринапант, NJK14047, NOV-205 (моликсан, BAM-205), олиготид, мивотилат, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ка Шу Нин, аллоферон, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IFN α m, KW-3, BP-Inter-014, олеаноловая кислота, HepB-nRNA, сTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-0061A, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxi-kang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, пикрозид, DasKloster-0039, гепулантай, IMB-2613, NCO-48 фумарат, TCM-800B, восстановленный глутатион, RO-6864018, RG-7834, QL-007 софосбувир, ледипасвир, UB-551, PA-1010, HPN-BV1, STSG-0002, и ZH-2N, и соединения, описанные в US 20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO 2015173164 (Roche), WO 2016023877 (Roche), US 2015252057A (Roche), WO 16128335A1 (Roche), WO 16120186A1 (Roche), US 2016237090A (Roche), WO 16107833A1 (Roche), WO 16107832A1 (Roche), US 2016176899A (Roche), WO 16102438A1 (Roche), WO 16012470A1 (Roche), US 2016220586A (Roche) и US 2015031687A (Roche).

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, выбраны из или включают вакцину против HBV. В некоторых вариантах осуществления вакцина против HBV выбрана из следующего: комплекс HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (внутривенный), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, пептидная вакцина (эпсилон-PA-44), Гепатрол-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2 (HepTcell), NU-500, HBVax, im/TriGrid/антигенная вакцина, адъювантная вакцина на основе MEGACD40L, HepB-v, RG7944 (INO-1800), терапевтическая вакцина на основе рекомбинантной вирусоподобной частицы (HBV-инфекция, VLP Biotech), терапевтическая ДНК-вакцина против гепатита В, AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050, WX-001, GSK-3528869A (ChAd155-hli-HBV + MVA-HBV + Hbc-HBs/AS01B-4), VBI-2601, VTP-300 (прайм ChAdOx1-Sli-HBV-CPmut-TPA-Ssh и буст MVA-Sli-HBV-CPmut-TPA-Ssh), MVA-BN, AVA-2100, HBV-ADV311, YS-HBV-002, и LmHBV. Вакцины против аренавируса HBV описаны, например, в WO 2017076988 и WO 2017198726.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно ком-

бинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор полимеразы HBV. В некоторых вариантах осуществления ингибитор полимеразы HBV выбран из следующего: адефовир (HEPS-ERA®), эмтрицитабин (EMTRIVA®), тенофовира дизопроксила фумарат (VIREAD®), тенофовира алафенамид, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дипивоксил, тенофовира дипивоксила фумарат, тенофовира октадецилоксиэтиловый эфир, CMX-157, тенофовира эксалидекс, бесифовир, энтекавир (BARACLUDE®), энтекавира малеат, телбивудин (TYZEKA®), филоциловир, прадефовир, клевудин, рибавирин, ламивудин (EPIVIR-HBV®), фосфазид, фамцикловир, фузолин, метакавир, ATI-2173, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, тенофовира дизопроксила аспартат, тенофовира дизопроксила оротат и HS-10234.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают иммуномодулятор. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор выбран из следующего: ринтатолимоид, имидазол гидрохлорид, инггарон, дермавир, плаквенил (гидроксицхлорохин), пролейкин, гидроксимочевина, микофенолятмофетил (MPA) и его сложноэфирное производное микофенолятмофетила (MMF), JNJ-440, WF-10, AB-452, рибавирин, IL-12, INO-9112, полимер полиэтиленимин (PEI), Geron, VGV-1, MOR-22, CRV-431, JNJ-0535, TG-1050, ABI-H2158, BMS-936559, GS-9688, RO-7011785, RG-7854, RO-6871765, AIC-649 и IR-103.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают лиганд рецептора интерферона-альфа. В некоторых вариантах осуществления лиганд рецептора интерферона-альфа выбран из следующего: интерферон альфа-2b (INTRON A®), пегилированный интерферон альфа-2a (PEGASYS®), ПЭГилированный интерферон альфа-1b, интерферон альфа-1b (HAPGEN®), Veldona, Infradure, Роферон-А, YPEG-интерферон альфа-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Альгерон, Альфарона, Ингарон (интерферон гамма), rSIFN-co (рекомбинантный суперинтерферон), YPEG-интерферон альфа-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, пегинтерферон альфа-2b (PEG-INTRON®), Биоферон, Новаферон, инмутаг (инферон), MULTIFERON®, интерферон альфа-n1 (HUMOFERON®), интерферон бета-1a (AVONEX®), шаферон, интерферон альфа-2b (Аххо), Альфаферон, интерферон альфа-2b (BioGeneric Pharma), интерферон-альфа 2 (CJ), лаферон, VIPEG, БЛАУФЕРОН-А, м-В, Intermax Alpha, Реальдирон, Ланстион, Пегаферон, PDferon-B, PDferon-B, интерферон альфа-2b (IFN, Laboratories Bioprofarma), альфаинтерферон-2b, Калферон, Пегнано, Феронсур, PegiНер, интерферон альфа-2b (Zyudus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Релиферон, интерферон альфа-2b (Амега), интерферон альфа-2b (Virchow), ропегинтерферон альфа-2b, rHSA-IFN альфа-2a (слитый белок рекомбинантного человеческого сывороточного альбумина и интерферона альфа 2a), пэгинтерферон-альфа, rHSA-IFN альфа 2b, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-(1b, 2a, 2b), пегинтерферон альфа-2b (Амега), пегинтерферон альфа-2a, Реаферон-ЕС, Проквиферон, Униферон, Урифрон, интерферон альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), антерферон, шанферон, лайфферон, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, синоген, Fukangtai, пегстат, rHSA-IFN альфа-2b, SFR-9216 и Interapo (Interapo).

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор гиалуронидазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор гиалуронидазы представляет собой астодример.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор поверхностного антигена гепатита В (HBsAg). В некоторых вариантах осуществления ингибитор HBsAg выбран из АК-074, HBF-0259, PBNBV-001, PBNBV-2-15, PBNBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031, REP-006 и REP-9AC'. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HBsAg представляет собой ингибитор секреции HBsAg, например, B601, GST-HG-131, AB-452.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор циклофилина. В некоторых вариантах осуществления ингибитор циклофилина выбран из CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175, и соединений, описанных в US 8513184 (Gilead Sciences), US 20140030221 (Gilead Sciences), US 20130344030 (Gilead Sciences) и US 20130344029 (Gilead Sciences).

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают нацеленный на вирусную мРНК антисмысловый олигонуклеотид. В некоторых вариантах осуществления антисмысловый олигонуклеотид выбран из ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-HBV-LRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, и RG-6004.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают короткую интерферирующую РНК (киРНК) или агент ДНК-направленной РНК-интерференции (ddRNAi). В некоторых вариантах осуществления киРНК выбрана из ТКМ-HBV (TKM-НерВ), ALN-HBV (например, ALN-HBV02), SR-008, НерВ-nRNA, ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467, AB-729, DCR-HBVS, RG-6084 (PD-L1), RG-6217,

ALN-HBV-02, JNJ-3989 (ARO-HBV), STSG-0002, ALG-010133, ALG-ASO, LUNAR-HBV и DCR-HBVS (DCR-S219). Иллюстративным примером агента ddRNAi является BB-HB-331.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают модулятор эндонуклеазы (например, PGN-514).

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор рибонуклеотидредуктазы (например, Trimidox).

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (NNRTI). В некоторых вариантах осуществления NNRTI выбран из соединений, описанных в WO 2018118826 (Merck), WO 2018080903 (Merck), WO 2018119013 (Merck), WO 2017100108 (Idenix), WO 2017027434 (Merck), WO 2017007701 (Merck) и WO 2008005555 (Gilead).

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор репликации HBV. В некоторых вариантах осуществления ингибитор репликации HBV выбран из следующего: GP-31502, изотиафлудин, IQP-HBV, RM-5038 и Xingantie.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор неканонической РНК-полимеразы PAPD5 и PAPD7. Иллюстративные примеры ингибиторов неканонической РНК-полимеразы PAPD5 и PAPD7 включают PAPD5 и PAPD7, нацеленные на антисмысловые олигонуклеотиды закрытых нуклеиновых кислот.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA), такой как BSBI-25, ccc-R08 и CHR-101.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают стимулятор каспазы 9, например, ENOB-HB-01.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают модулятор CD3, например, IMC-1109V.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают агонист Ffar2 и Ffar3, например, SFA-001.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают дополнительное антитело к HBV. В некоторых вариантах осуществления дополнительное антитело HBV нацелено на поверхностный антиген вируса гепатита В. Дополнительное антитело к HBV может включать моноклональные и поликлональные антитела. В некоторых вариантах осуществления дополнительное антитело к HBV выбрано из ленвервимаба (GC-1102), XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN, VIR-3434 и терапии полностью человеческими моноклональными антителами (инфекция, вызванная вирусом гепатита В, Humabs Bio-Med). В некоторых вариантах осуществления дополнительное антитело к HBV выбрано из следующего: Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (гипериммунный глобулин против гепатита В), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, Igantibe, Niuliva, CT-P24, иммуноглобулин против гепатита В (внутривенный, pH4, HBV-инфекция, Shanghai RAAS Blood Products) и Fovepta (BT-088). В некоторых вариантах осуществления дополнительное антитело HBV представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, например, HBC-34. В некоторых вариантах осуществления дополнительное антитело к HBV представляет собой комплекс антитело против вирусного пептида HBV / главный комплекс гистосовместимости (МНС) класса I (pMHC), например, как описано в Sastry, et al., J Virol. 2011 Mar;85(5):1935-42 или в WO 2011062562.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают антагонист хемокинов CCR2, например, пропагерманий.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR). В некоторых вариантах осуществления агонист FXR выбран из EYP-001, GS-9674, EDP-305, MET-409, Tropifexor, AKN-083, RDX-023, BWD-100, LMB-763, INV-3, NTX-023-1, EP-024297 и GS-8670.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают антагонист тимозина, например, тималфазин, рекомбинантный тимозин альфа 1 (GeneScience), NL-004 или пегилированный тимозинальфа-1.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают модулятор нуклеопротеинов. В неко-

торых вариантах осуществления модулятор нуклеопротеина выбран из следующего: GS-4882, AB-423, AB-836, AT-130, ALG-001075, ALG-001024, ALG-000184, EDP-514, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, AL-3778, BAY 41-4109, морфотиадин мезилаг, ARB-168786, ARB-880, ARB-1820, GST-HG-141, JNJ-379, JNJ-632, RG-7907, GST-HG-141, HEC-72702, KL-060332, AB-506, ABI-H0731, ABI-H3733, JNJ-440, ABI-H2158, CB-HBV-001, AK-0605, SOC-10, SOC-11 и DVR-23.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор капсида. В некоторых вариантах осуществления ингибитор капсида выбран из соединений, описанных в US20140275167 (Novira Therapeutics), US 20130251673 (Novira Therapeutics), US 20140343032 (Roche), WO 2014037480 (Roche), US 20130267517 (Roche), WO 2014131847 (Janssen), WO 2014033176 (Janssen), WO 2014033170 (Janssen), WO 2014033167 (Janssen), WO 2015/059212 (Janssen), WO 2015118057 (Janssen), WO 2015011281 (Janssen), WO 2014184365 (Janssen), WO 2014184350 (Janssen), WO 2014161888 (Janssen), WO 2013096744 (Novira), US 20150225355 (Novira), US 20140178337 (Novira), US 20150315159 (Novira), US 20150197533 (Novira), US 20150274652 (Novira), US 20150259324 (Novira), US 20150132258 (Novira), US 9181288 (Novira), WO 2014184350 (Janssen), WO 2013144129 (Roche), WO 2017198744 (Roche), US 20170334882 (Novira), US 20170334898 (Roche), WO 2017202798 (Roche), WO 2017214395 (Enanta), WO 2018001944 (Roche), WO 2018001952 (Roche), WO 2018005881 (Novira), WO 2018005883 (Novira), WO 2018011100 (Roche), WO 2018011160 (Roche), WO 2018011162 (Roche), WO 2018011163 (Roche), WO 2018036941 (Roche), WO 2018043747 (Kyoto Univ), US 20180065929 (Janssen), WO 2016168619 (Indiana University), WO 2016195982 (The Penn State Foundation), WO 2017001655 (Janssen), WO 2017048950 (Assembly Biosciences), WO 2017048954 (Assembly Biosciences), WO 2017048962 (Assembly Biosciences), US 20170121328 (Novira) и US 20170121329 (Novira).

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор транскрипта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор транскрипта выбран из соединений, описанных в WO 2017013046 (Roche), WO 2017016960 (Roche), WO 2017017042 (Roche), WO 2017017043 (Roche), WO 2017061466 (Toyoma Chemicals), WO 2016177655 (Roche), WO 2016161268 (Enanta), WO 2017001853 (Redex Pharma), WO 2017211791 (Roche), WO 2017216685 (Novartis), WO 2017216686 (Novartis), WO 2018019297 (Ginkgo Pharma), WO 2018022282 (Newave Pharma), US 20180030053 (Novartis) и WO 2018045911 (Zhejiang Pharma).

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают стимулятор гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой. В некоторых вариантах осуществления стимулятор гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, выбран из следующего: инаригивира сопроксил (SB-9200), SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198, ORI-7170 и RGT-100.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор аргиназы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор аргиназы выбран из CB-1158, C-201 и ресминостага.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают терапию CAR-T-клетками. Терапия CAR-T-клетками включает популяцию иммунных эффекторных клеток, сконструированных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), при этом CAR включает домен, связывающий антиген HBV. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой домен, описанный в данном документе. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий домен отличается от описанного в данном документе домена. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой HBsAg (HbsAg-CART). Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку, CD8+ Т-клетку, NK-клетку или их комбинацию. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными. Пример CART, направленной на HBV, описан в *Cytherapy*. 2018 May;20(5):697-705. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.02.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают терапию TCR-T-клетками. Терапия TCR-T-клетками включает Т-клетки, экспрессирующие HBV-специфические рецепторы Т-клеток. TCR-T-клетки сконструированы для нацеливания на пептиды, производные от HBV, презентируемые на поверхности инфицированных вирусом клеток. Пример TCR, направленного на HBV, описан в *Wisskirchen, K. et al. T cell receptor grafting allows virological control of hepatitis B virus infection. J Clin Invest.* 2019;129(7):2932-2945. В некоторых вариантах осуществления терапия TCR-T-клетками включает Т-клетки, экспрессирующие TCR, специфичный к поверхностному антигену HBV (HBsAg). В некоторых вариантах осуществления терапия TCR-T-клетками включает терапию TCR-T, направленную на лечение HBV, например LTCR-H2-1.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты против HBV, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают ингибитор некоторых неструктурных

белков HCV, например, ингибитор NS5A, ингибитор NS5B, ингибитор NS3 или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления В одном варианте осуществления ингибитор NS5A представляет собой ледипасвир или велпатасвир. В одном варианте осуществления ингибитор NS5B представляет собой софосбувир или мерситабин. В одном варианте осуществления ингибитор NS5A представляет собой ледипасвир, а ингибитор NS5B представляет собой софосбувир. В одном варианте осуществления ингибитор NS3 представляет собой воксилапревир.

Терапевтические агенты против HCV.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с терапевтическим агентом против HCV, например, ингибитором NS5A/NS5B HCV, ингибитором протеазы NS3/4A HCV, ингибитором белка NS5A HCV, ингибитором полимеразы NS5B HCV нуклеозидного/нуклеотидного типа или ингибитором полимеразы NS5B HCV ненуклеозидного типа. В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из следующего: даклатасвир, ледипасвир, омбитасвир, элбасвир, софосбувир, дасабувир, рибавирин, асунапревир, симепревир, паритапревир, ритонавир, элбасвир и grazoprevir. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из следующего: даклатасвир, ледипасвир, омбитасвир, элбасвир, софосбувир и дасабувир.

Ингибиторы вируса гриппа.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором вируса гриппа. В некоторых вариантах осуществления ингибитор вируса гриппа, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, включает ингибитор матрицы 2 (например, амантадин, римантадин), ингибитор нейраминидазы (например, занамивир, осельтамивир, перамивир, ланинамивира октаноат) или ингибитор полимеразы (например, рибавирин, фавипиравир) или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления ингибитор вируса гриппа выбран из следующего: амантадин, римантадин, арбидол (умифеновир), балоксавира марбоксил, осельтамивир, перамивир, ингавирин, октаноата ланинамивир, занамивир, фавипиравир, рибавирин и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления ингибитор вируса гриппа выбран из следующего: амантадин, римантадин, занамивир, осельтамивир, перамивир, октаноата ланинамивир, рибавирин, фавипиравир и их комбинации.

Терапевтические агенты против RSV.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с терапевтическим агентом RSV, например, рибавирином, ALS-8112, пресатовиром или их комбинациями.

Терапевтические агенты против пикорнавируса.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с терапевтическим агентом против пикорнавируса, таким как гидантонин, гуанидина гидрохлорид, L-бутионинсульфоксимин, Ру-11, рупинтревир или их комбинации.

Терапевтические агенты против вируса Эбола.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с терапевтическим агентом вируса Эбола. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против вируса Эбола, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, выбран из следующего: рибавирин, паливизумаб, мотавизумаб, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, амиодарон, дронедазон, верапамил, плазма пациентов, выздоровевших от вируса Эбола, (ECP), ТКМ-100201, BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3,4-диол), фавипиравир (также известный как T-705 или Avigan), монофосфат T-705, дифосфат T-705, T-705 трифосфат, FGI-106 (1-N, 7-N-бис[3-(диметиламино)пропил]-3,9-диметилхинолино[8,7-h]хинолон-1,7-диамин), JK-05, ТКМ-Ebola, ZMapp, rNAPc2, VRC-EBOADC076-00-VP, OS-2966, MVA-BN-Filo, бринцидофовир, вакцина против вируса Эбола на основе аденовируса 5 Vaxart, Ad26-ZEBOV, вакцина FiloVax, GOVX-E301, GOVX-E302, ингибиторы входа вируса Эбола (ингибиторы NPC1), rVSV-EBOV и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент на основе вируса Эбола выбран из ZMapp, mAB114, REGEN-EB3 и их комбинаций.

Терапевтические агенты против коронавируса.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с терапевтическим агентом против коронавируса. В некоторых вариантах

тах осуществления терапевтический агент против коронавируса представляет собой терапевтический агент против SARS. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против коронавируса представляет собой терапевтический агент против MERS. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против коронавируса представляет собой терапевтический агент против COVID-19.

В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с терапевтическим агентом против COVID-19. Иллюстративные примеры терапевтических агентов против COVID-19, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваясь этим, следующее: адъювант, антиангиогенный агент, антибиотик, противорвотный агент, антифибротический агент, антиоксидант, противопаразитарный агент, антипролиферативный агент, антитромботический агент, противовирусный агент, плазма выздоровевших пациентов, эпигенетический модификатор, иммуномодулятор, иммуностимулятор, иммунодепрессант, метаболический модификатор, муколитический агент, нейромодулирующий агент, нейтразизирующее антитело, доставка кислорода, проапоптотический агент, сурфактант, тиромиметик, вакцина, сосудосуживающее средство или сосудорасширяющее средство.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с адъювантом. Иллюстративные примеры адъювантов, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваясь этим, агонист TLR9 (например, CpG 1018 (Dynavax)), Matrix-M (Novavax), CoVaccine HT (Boston Scientific), 7HP349 (7 Hills Pharma), FirmaVacc (PCI Biotech).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с антиангиогенным агентом, таким как модулятор интегрина альфа-4 (например, LY3127804 (Eli Lilly)).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с антибиотиком. Иллюстративные примеры антибиотиков, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваясь этим, азитромицин, барицитиниб Олумиант, хлорамфеникол, дактиномицин, линезолид, тигециклин, карримидин, инциклинид.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с противорвотным агентом, например, модулятором рецептора нейрокинина 1 (NK1R) (например, традипитантом (Vanda Pharmaceuticals)).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с антифибротическим агентом. Иллюстративные примеры антифибротических агентов, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваясь этим, модулятор рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR) (например, нинтеданиб), модулятор белка плотных контактов 1 (например, aCT1), модулятор связывающего FK506 белка 4 (FKBP4) (например, RT1840), модулятор амфирегулина (AREG) (например, Амфизиран (siRNAgen Therapeutics)) и модулятор рецептора ангиотензина II типа 2 (AGTR2) (например, VP01 (Vicore Pharma)).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с противогрибковым агентом, таким как ингаляционный пентамидин или пероральный амфотерицин В (например, ICO-019, iCo Therapeutics).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с противомикробным агентом, таким как NORS (раствор, высвобождающий оксид азота) или брилацидин (PMX-30063).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с антиоксидантом, таким как агонист сиртуина 1 (SIRT1). (например, ресвератрол, JOTROL (ресвератрол с высокой пероральной биодоступностью)), модулятор транскламиназы 2 (например, TPI-0102 (пролекарственный препарат цистеамина, Thiogenesis)) или буцилламин (Revive).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с противопаразитарным агентом. Иллюстративные примеры противопаразитарных агентов, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваясь этим, хлорахинфосфат, гидроксихлорохин, модулятор цитохрома bc1 плазмo-

дия (например, атоваквон), модулятор глутаматдекарбоксилазы 2 (GAD2; GAD65) (например, ивермектин LAI), модулятор пируват-ферредоксин-оксидоредуктазы (например, нитазоксанид, NT-300 (таблетки с пролонгированным высвобождением нитазоксанида, Romark Pharmaceuticals)), модулятор никотинового ацетилхолинового рецептора (nAChR) (например, левамизол, FW-1022 (пероральный никлозамид; First Wave), эметин (Acer Therapeutics), или UNI911 (niclosamide) (Union Therapeutics)).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с антипролиферативным агентом. Иллюстративные примеры антипролиферативных агентов, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваясь этим, следующее: модулятор рецептор эстрогена 1 (ER1) (например, торемифен), ингибитор BRAF (например, дабрафениб Тафинлар), ингибитор тирозинкиназы Брутона (Btk) (например, занубрутиниб Brukinsa (Beigene), акалабрутиниб), модулятор эукариотического фактора элонгации трансляции 1-альфа 2 (EEF1A2) (например, плитидепсин Aplidin (PharmaMar)) NEDD8 модулятор активирующего фермента (NAE) (например, певонедистат), ингибитор RAS (например, ригосертиб), модулятор виментина (например, притумумаб), ингибитор мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR; FRAP; RAFT1) (например, сапанизертиб (ТАК-228); дактолисиб (RTB101)), MAP-киназа взаимодействует с серин-треонинкиназой 1 (MKNK1; MNK1) или ингибитор MKNK2 (например, томивосертиб), ингибитор урокиназного активатора плазминогена (PLAU; uPA) (например, упамостат (RHB-107, WX-671)), ингибитор тубулина (например, VERU-111), ингибитор эукариотического фактора инициации трансляции 4A1 (EIF4A1; EIF4A) (например, зотатифин), ингибитор MAP-киназы (например, КТН-222 (Kalos Oncology)), ингибитор взаимодействующей с MAP-киназой серин-треонинкиназы 1 (MKNK1; MNK1), p53 (TP53); ингибитор киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 1 (HPK1; MAP4K1), ингибитор c-Jun-N-концевой киназы (JNK) (например, Satcon), ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (например, бевацизумаб Авастин), или ингибитор экспортина 1 (XPO1; CRM1) (например, селинексор).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с антитромботическим агентом. Иллюстративные примеры антитромботических агентов, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваясь этим, ингибитор плазмينا (например, транексаминовую кислоту), ингибитор сопряженного с G-белком пуриnergического рецептора 12 P2Y (P2RY12; P2Y12) (например, клопидогрель), фактор Ха (например, ривароксабан), ингибитор фибрина (например, альтеплаза), ингибитор катепсина G (например, дефибротид) или ингибитор сериновой протеазы (например, нафамостат).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с противовирусным агентом. Иллюстративные примеры противовирусных агентов, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваются этим, следующее: ингибитор протеазы HIV (например, лопинавир/ритонавир, атазана-вир, ритонавир), ингибитор обратной транскриптазы HIV (например, эмтрицитабин/тенофовира дизо-проксил), ингибитор нейраминидазы (например, осельтамивир), протеаза HIV / цитохром P450 (например, дарунавир/кобицистат), амантадин, ингибитор субъединицы PA вирусной РНК-полимеразы (например, балоксавир марбоксил), ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (например, рибавирин, галидесивир, ремдесивир), омега-3 вируксид, ингибитор сериновой протеазы (например, камостат), ингибитор вирусной РНК-полимеразы (например, фавипиравир авигана), умифеновир Арбидол, ингибиторы протеазы HCV + протеазы HIV (например, данопревир Ганово + ритонавир), ингибитор SARS-CoV-2 3С-подобной протеазы (SARS-CoV-2 3CLpro; SARS-CoV-2 NSP5; SARS-CoV-2 Mpro; основная протеаза SARS-CoV-2), АТ-Н201 (Atossa Therapeutics), ксилометазолина гидрохлорид и йота-карагинан, сиаловая кислота, бердазимер натрия, ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH) (например, IMU-838), ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH) (например, меримеподиб), ингибитор вирусной обратной транскриптазы (например, азвудин), ингибитор киназы 1 контрольной точки (Chk1; CHEK1) (например, прексасертиб), ингибитор белка теплового шока 5 массой 70 кДа (регулируемого глюкозой белка, 78 кДа; GRP78; HspA5) (например, BOLD-100), ингибитор экспортина 1 (XPO1; CRM1) (например, Вердинексор), ингибитор CD147 (например, меплазумаб), ингибитор белка S5 субъединицы 30S бактериальной рибосомы (RpsE) (например, эравациклин), или кальпаин 1 (CAPN1), ингибитор CAPN2 или CAPN9 (например, BLD-2660, Blade Therapeutics).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с плазмой выздоровевших пациентов, включая, но не ограничиваясь этим, внутривенный иммуноглобулин (Grifols) или гипериммунную плазму.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с эпигенетическим модификатором, таким как ингибитор бромосодер-

жащего белка семейства белков ВЕТ (например, апабеталон, CPI-0610, ABBV-744).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с иммуномодулятором. Иллюстративные примеры иммуномодуляторов, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваясь этим, следующее: ингибитор тирозинкиназы BCR-ABL (BCR-ABL), ингибитор рецепторной тирозинкиназы фактора стволовых клеток (SCF) (c-Kit; KIT; CD117) (например, иматиниб, маситиниб), ингибитор тирозинкиназы селезенки (SYK) (например, фостаматиниб), агонист Toll-подобного рецептора 3 (TLR3) (например, ринтатолимод, поли-IC), ингибитор 9 трансдуктора сигналов и активатора белков транскрипции 3 (STAT3) или STAT6 (например, моседипимод), ингибитор нейропилина 2 (NRP2) (например, ATYR1923 (aTyr Pharma)), натуральная клетка-киллер (NK) (например, размноженные ex vivo аллогенные MRx-4DP0004, 4D Pharma), или агонист рецептора интерферона I типа (IFN) (например, интерферон бета-1а, новаферон, пегилированный интерферон альфа-2b, интерферон-β1а, агонист рецептора лямбда-интерферона (IFN) (IL28RA; IFNLR1) (например, пегинтерферон лямбда-1а, интерферон-α), ингибитор белка программируемой клеточной гибели 1 (PD-1; PDCD1; CD279) inhibitor (e.g., pembrolizumab, camrelizumab), granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) receptor (CSF2RA) (GMR) (CD116) (GMCSFR) agonist (e.g., sargramostim), LAG-3Ig fusion protein (e.g., eflilagimod alpha), interleukin-15 (IL-15) receptor alpha chain (IL-15RA) agonist (e.g., IL-15 mutant (IL-15N72D) bound to an IL-15 receptor α/IgG1 Fc fusion protein (N-803, ImmunityBio)), Toll-like receptor (TLR) 2 (TLR2), TLR6, or TLR9 agonist, humanized virus suppressing factor variant 13 (e.g., hzVSF-v13 (ImmuneMed)), intercellular adhesion molecule-3 (ICAM-3; CD50) (например, AVM0703 (AVM Biotechnology)), модулятор рецепторов глюкокортикоидов (например, дексаметазон, метилпреднизолон, гидрокортизон, флуастерон), H1-гистаминовый рецептор (HRH1), антагонист рецептора интерлейкина-6 (IL-6) (CD126) (например, тоцилизумаб, сарилумаб), ингибитор тубулина (например, колхицин), бета-антагонист интерлейкина-1 (ИЛ-1) (например, канакиумаб), ингибитор Янус-киназы-1 (JAK-1), JAK-2 или JAK-3 (например, руксолитиниб, тофацитиниб, пакритиниб), ингибитор циклооксигеназы (COX) (например, напроксен, аспирин, ибупрофен), модулятор FK506-связывающего белка 1A массой 12 кДа (FKBP12; FKBP1A) (например, такролимус, рапамицин), модулятор сфингозин-1-фосфатного рецептора 1 (S1PR1; S1P1; EDG1), S1PR3, S1PR4, или S1PR5 (например, финголимод), антагонист компонента комплемента 5 (экулизумаб, равулизумаб-cwvz, авдоралимаб), ингибитор нейтрофильной эластазы (например, альфа-1-антитрипсин), ингибитор фосфодиестеразы-4 (PDE-4) (например, апремиласт, ибудиласт), антагонист IL-6 (например, силтуксимаб, олокизумаб), антагонист рецептора 1 интерлейкина-1 (IL-1) (IL1R1) (например, анакинра), антагонист интерферона-гамма (например, эмалумаб), агонист рецептора 1 к вазоактивному кишечному пептиду (VPAC1) или VPAC2 (например, Авиптадил (NeuroRx)), ингибитор теломеразы обратной транскриптазы (TERT) (например, тертомотид), терапия стволовыми клетками (например, мезенхимальными стволовыми клетками (MSC), амниотической жидкостью человека, клетками PLX (Pluristem)), антагонист гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF; CSF2) (например, отилимаб, лензилумаб, намилиумаб, гимсилумаб), антагонист СС-хемокинового рецептора 5 (CCR5) (например, леронлимаб (PRO 140)), слитый белок CD24-Fc, антагонист аденозиновых рецепторов A3 (ADORA3) (например, пиклиденозон), антагонист трансформирующего фактора роста (TGF) бета-2 (TGFB2) (например, OT-101 (киРНК)), антагонист CD14 (OT-101), ингибитор матричной металлопротеиназы 12 (MMP12), модулятор VE-кадгерина (CD144; кадгерина-5) (FX06), дипептидилпептидаза-1 (DPP-1; CTSC) (например, бренсокатиб), ингибитор лиганда 10 хемокина, содержащего мотив CXC, (CXCL10; IP-10) (например, NI-0101), модулятор галектина-3 (LGALS3), ингибитор микросомальной простагландин Е-синтазы-1 (PTGES; mPGES-1) (например, сонликроманол), ингибитор эластазы нейтрофилов (ELANE; NE; HLE) (например, лоноделестат), антагонист рецептора компонента комплемента 5A (C5AR1; C5AR; CD88) (авдоралимаб), ингибитор циклинзависимой киназы 2 (CDK2) или CDK9 (например, фадрациклиб, селициклиб), модулятор ваниллоид транзитного рецепторного потенциала 1 (TRPV1; VR1) (Ser-014 (например, Serentrix)), пирфенидон, доципарстат или ингибитор сфингозинкиназы 2 (SPHK2) (например, опаганиб).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с метаболическим агентом. Иллюстративные примеры метаболических агентов, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваются этим, следующее: ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP-4; CD26) (линаглиптин), ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) (дапаглифлозин), ингибитор H⁺/K⁺ АТФазного насоса (например, омепразол), ингибитор альдоредуктазы (AT-100), ингибитор α-глюкозидазы (например, IHVR-19029), или ингибитор протеинтирозинфосфатазы 1В (PTP-1B; PTPN1) (например, тродусквемин).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в

данном документе, комбинируют с вакциной. Иллюстративные примеры метаболических агентов, которые могут комбинироваться с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваются, следующее: вакцина БЦЖ, вакцина MMR, вакцина на основе шиповидного белка SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2S) (например, Ad5-nCoV (CanSino Biologics), ChAdOx1 nCoV-19 (например, ChAdOx1 Consortium), INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals), bacTRL-Spike (Symvivo Corporation), мРНК-1273 (Moderna Therapeutics), NVX-CoV2373 (Novavax; Emergent BioSolutions)), SARS-CoV-2 3С-подобная протеаза (SARS-CoV-2 3CLpro; SARS-CoV-2 NSP5; SARS-CoV-2 Mpro; основная протеаза SARS-CoV-2) (например, BNT162 (BioNTech; Pfizer; Fosun Pharma)); или новая вакцина на основе инактивированного коронавируса (клетки Vero; Sinopharm). В некоторых вариантах осуществления вакцина представляет собой AdnCoV (CanSino Biologics). В некоторых вариантах осуществления вакцина представляет собой мРНК-1273 (Moderna Therapeutics). В некоторых вариантах осуществления вакцина представляет собой BNT-162 (CanSino Biologics, Biontech). В некоторых вариантах осуществления вакцина представляет собой AZD-1222 (ChAdOx1 nCoV-19, AstraZeneca). В некоторых вариантах осуществления вакцина представляет собой INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals). В некоторых вариантах осуществления вакцина представляет собой NVX-CoV2373 (Novavax).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с сосудосуживающим средством или сосудорасширяющим средством. Иллюстративные примеры сосудосуживающих средств или сосудорасширяющих средств, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваясь этим, следующее: агонист рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1) (AGTR1) (например, ангиотензин II); антагонист рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1) (AGTR1) (например, валсартан, лозартан); ингибитор сGMP-специфической фосфодиэстеразы типа 5 (PDE5) (например, силденафил), ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE) (например, каптоприл, лизоноприл), антагонист рецептора эндотелина (например, илопрост), антагонист рецептора пептида, кодируемого геном кальцитонина, (CGRP) (например, вазегепант), или агонист рецептора MAS (например, ангиотензин-(1-7)).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с антителом к вирусу 2019-nCoV. Иллюстративные примеры антитела к вирусу 2019-nCoV, которое можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваются этим, LY-CoV555, S309, SAB-185, CB6, STI-1499, JS016, VNAR, VIR-7832, VIR-7831, REGN-COV2, BAT2020, BAT2019, 47D11 или COVI-SHIELD.

В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с терапевтическим агентом против COVID-19. Иллюстративные примеры терапевтических агентов COVID-19, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваются этим, следующее: вакцина против COVID-19 (например, BN162, Ad5-nCoV, INO-4800, mRN1273), антитело к IL6, антитело к рецептору IL6 (например, тоцилизумаб, сарилумаб, TZLS-501), антитело к IL6 (например, силтуксимаб), ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) (например, фавиправир, ремдесивир), антитело к CCR5 (например, леронлимаб (PRO 140)), широко нейтрализующее антитело (например, антитело к рецептору ACE2, SAB-185, COVID-NIG, COVID-EIG), включая моноклональные или поликлональные нейтрализующие антитела, слитый белок ACE2 (ангиотензин-превращающий фермент 2)-Fc (COVIDTRAP) или рекомбинантный человеческий белок ACE2 (APN1), биспецифический слитый белок ACE-MAB™, сконструированный для связывания со шиповидным белком коронавируса, включая SARS-CoV-2 и SARS-CoV (STI-4920, CMAB020), ингибитор Янус-киназы (JAK1/JAK2) (например, руксолитиниб, барицитиниб), кИРНК (например, нацеленную на ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE2) или трансмембранную протеазу, серин 2 (TMPRSS2)), ингибитор протеазы HIV-1 (например, лопинавир/ритонавир), ингибитор компонента (например, экулизумаб), рекомбинантный человеческий ангиотензинпревращающий фермент 2 (rhACE2; например, APN01), ингибитор протеазы HCV (например, данопревир), терапия стволовыми клетками (например, MultiStem®, Remestemcel-L, CYNK-001) или терапия НК-клетками (клетки NKG2D-ACE2 CAR-NK), нейтрализующее антитело против человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) (например, IZN-101, гимсилумаб), сосудосуживающего средства (например, ангиотензина II) или селективного ингибитора ядерного экспорта (SINE), например, ингибитора XP01 (например, селинексора), NSAID, включая ингибиторы COX (например, ибупрофен, аспирин (ацетилсалицилат), диклофенак и напроксен) и селективные ингибиторы COX2 (например, целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб, люмиракоксиб и валекоксиб) или другие противовирусные агенты (например, ENU200, комбинацию лопинавир/ритонавир). В некоторых вариантах осуществления вакцина против COVID-19 представляет собой вакцину на основе мРНК (например, BN162), включая инкапсулированную в липидные наночастицы (ЛНЧ) вакцину (например, мРНК-1273). В некоторых вариантах осуществления вакцина против COVID-19 представляет собой ДНК-вакцину (на-

пример, INO-4800). В некоторых вариантах осуществления вакцина против COVID-19 кодирует стабилизированную перед слиянием форму шиповидного белка (S) (например, мРНК1273). В некоторых вариантах осуществления вакцина против COVID-19 представляет собой вакцину на основе рекомбинантного белка, состоящую из рецепторсвязывающего домена (RBD) шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления в вакцине против COVID-19 используется пептид системы презентации эпитопа лигандного антигена (LEAPS), включающий консервативные области белков коронавируса, для стимуляции опосредованных защитными клетками Т-клеточных ответов и снижения вирусной нагрузки. В некоторых вариантах осуществления вакцина против COVID-19 представляет собой вакцину, доставляемую в виде набора микроигл (MNA) с доставляемой субъединицей рекомбинантного белка. В некоторых вариантах осуществления вакцина основана на векторе вируса гриппа, экспрессирующем поверхностный антиген SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вакцина против COVID-19 представляет собой интраназальную вакцину (например, AdCOVID). В некоторых вариантах осуществления вакцина против COVID-19 представляет собой NVX-CoV2373, INO4800 или BNT-162. Дополнительные иллюстративные примеры терапевтических агентов против COVID-19, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваясь этим, ингибитор киназы PIKfyve (например, апилимод), иммуномодулятор (например, ринтатолимод), Т-клеточная иммунотерапия, рекомбинантная сиалидаза (например, DAS181), ингибитор канала CRAC (например, CM-4620-IE), терапия на основе кардиомиоцитов с использованием аллогенных клеток кардиосферы (например, CAP-1002), кардиопротекторный препарат (например, аспирин, плавикс, липитор, омега-3), антагонист рецептора S1P (например, финголимод), ингибитор циклооксигеназы-2 (COX-2) (например, цекоксиб), ингибитор фосфодиэстеразы-5 (PDE5) (например, силденафил цитрат), ингибитор сериновой протеазы TMPRSS2 (камостата мезилат), антитело к человеческому комплементу 5a (например, IFX-1), ингибитор фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF) и ингибитор фосфодиэстеразы (PDE)-4 и -10 (например, ибудиласт), ингибитор eEF1A2 (например, плитидепсин), ингибитор сфингозинкиназы 2 (SK2) (например, ABC294640, RHB-107), ингибитор галектина (например, BXT-10), ингибитор протеазы HIV-1 (например, дарунавир отдельно или в комбинации с кобициклатом), ингибитор слияния мембран (например, умифеновир), антитело к PD1, тимозин, или другие противовирусные терапевтические средства (например, HTCC (N-(2-гидроксипропил)-3-триметиламмоний 47 хитозана хлорид, OYA1). Дополнительные иллюстративные примеры терапевтических агентов против COVID-19, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваясь этим, хлорохин или гидроксихлорохин. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против COVID-19 выбран из ифенпродила (Algeron Therapeutics), рекомбинантной сиалидазы (DAS-181, Ansun Biopharma), руксолитиниба, ангиотензина II и лензилумаба. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент против COVID-19 представляет собой тоцилизумаб (Actemra).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с терапией гипериммунным глобулином против SARS-CoV-2 (плазма выздоровевших от COVID-19 пациентов, например, переработанная в гипериммунный глобулин) (например, TAK-888).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором РНК-полимеразы (например, ремдесивиром, галидесивиром). В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ремдесивиром (GS-5734).

Противомаларийные агенты.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с противомаларийным агентом. В некоторых вариантах осуществления противомаларийный агент, который можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, выбран из следующего: гидроксихлорохин, хлорохин, артемизинин, люмефантрин, атоваквон, прогунил, тафенохин, пионаридин, артезунат, артемизинин, пипераквин, артезунат, амодиахин, пионаридин, артезунат, галофантрин, сульфат хинина, мефлохин, солитромицин, пириметамин, MMV-390048, феррохин, артефеномел мезилат, ганаплацид, DSM-265, ципаргамин, артемизонин и их комбинации.

Ингибиторы CDK.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором CDK, например, VS2-370.

Агонисты STING, модуляторы RIG-I и NOD2.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с агонистом или активатором стимулятора генов интерферона (STING),

модулятор RIG-I (например, RGT-100) или модулятор NOD2 (например, SB-9200, IR-103). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор рецептора STING, который можно вводить совместно с агентом по настоящему изобретению, выбран из следующего: ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, МК-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-диметилксантенон-4-уксусная кислота (DMXAA), циклический ГМФ-АМФ (цГАМФ) и циклический ди-АМФ. В некоторых вариантах осуществления агонист STING выбран из соединений, описанных в WO 2018065360 ("Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH, Germany), WO 2018009466 (Aduro Biotech), WO 2017186711 (InvivoGen), WO 2017161349 (Immune Sensor), WO 2017106740 (Aduro Biotech), US 20170158724 (Glaxo Smithkiline), WO 2017075477 (Aduro Biotech), US 20170044206 (Merck), WO 2014179760 (University of California), WO 2018098203 (Janssn), WO 2018118665 (Merck), WO 2018118664 (Merck), WO 2018100558 (Takeda), WO 2018067423 (Merck) и WO 2018060323 (Boehringer).

Ингибиторы LAG-3 и TIM-3.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ингибитором LAG-3 или ингибитором TIM-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LAG-3, который можно вводить совместно с агентом по настоящему изобретению, выбран из релатлимаба (ONO-4482), LAG-525, МК-4280, REGN-3767 и INCAGN2385. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TIM-3, который можно вводить совместно с агентом по настоящему изобретению, представляет собой антитело к TIM-3, например, TSR-022, LY-3321367, MBG-453, или INCAGN-2390.

Агонисты интерлейкина.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с агонистом интерлейкина, например, агонистом IL-2, IL-7, IL-15, IL-10, или IL-12. Иллюстративные примеры агонистов IL-2, которые можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются этим, пролейкин (альдеслейкин, IL-2); пегилированный IL-2 (например, NKTR-214); модифицированные варианты IL-2 (например, THOR-707), бемпегалдеслейкин, AIC-284, ALKS-4230, CUI-101 и Neo-2/15. Иллюстративные примеры агонистов IL-15, которые можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются, ALT-803, NKTR-255, hetIL-15, слитый белок интерлейкин-15/Fc, AM-0015, NIZ-985, SO-C101, синториновый IL-15, (пегилированный IL-15), P-22339 и слитый белок IL-15-PD-1 N-809. Иллюстративным примером агониста IL-7, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, является CYT-107.

Фармакокинетические усилители.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с фармакокинетическим усилителем, таким как кобицистат и ритонавир.

5-Замещенные аналоги 2'-дезоксинуридина.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с 5-замещенным аналогом 2'-дезоксинуридина. Иллюстративные примеры 5-замещенных аналогов 2'-дезоксинуридина, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваясь этим, идоксуридин, трифлуридин, бривудин [BVDU] и их комбинации.

Нуклеозидный аналог.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с нуклеозидным аналогом. Иллюстративные примеры аналогов нуклеозидов, которые можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваются этим, видарабин, энтекавир (ETV), телбивудин, ламивудин, адефовир дипивоксил, тенофовир дизопроксил фумарат (TDF) и их комбинации.

Пирофосфатный аналог.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с пирофосфатным аналогом. Иллюстративные примеры пирофосфатных аналогов, которые можно комбинировать с описанным в данном документе агентом, включают, но не ограничиваясь этим, фоскарнет или фосфоноуксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления пирофосфатный аналог включает фоскарнет.

Ациклический аналог гуанозина.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в

данном документе, комбинируют с ациклическим аналогом гуанозина. Иллюстративные примеры ациклического аналога гуанозина, который можно комбинировать с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваясь этим, ацикловир, ганцикловир, валацикловир (также известный как Valaciclovir), валганцикловир, пенцикловир и фамцикловир.

Аналог ациклического нуклеозидфосфоната.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с аналогом ациклического нуклеозидфосфоната. Иллюстративные примеры аналога ациклического нуклеозидфосфоната, который может быть объединен с агентом, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваясь этим, цидофовир, адефовир, адефовира дипивоксил, тенофовир, TDF, эмтрицитабин, эфавиренц, рилпивирин и элвитегравир. В некоторых вариантах осуществления аналог ациклического нуклеозидфосфоната выбран из следующего: цидофовир, адефовир, адефовира дипивоксил, тенофовир, TDF, эмтрицитабин, эфавиренц, рилпивирин и элвитегравир. В некоторых вариантах осуществления аналог ациклического нуклеозидфосфоната выбран из следующего: цидофовир, адефовир, адефовира дипивоксил, тенофовир, TDF. В некоторых вариантах осуществления аналог ациклического нуклеозидфосфоната выбран из цидофовира, адефовира дипивоксила, TDF.

Интерфероны.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с интерфероном. В некоторых вариантах осуществления интерферон, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, выбран из следующего: интерферон альфакон-1, интерферон альфа-1b, интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b, пегилированный интерферон альфакон-1, пегилированный интерферон альфа-1b, пегилированный интерферон альфа-2a (PegIFN α -2a) и PegIFN α -2b и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления интерферон, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, выбран из следующего: интерферон альфакон-1, пегилированный интерферон альфа-2a (PegIFN α -2a), PegIFN α -2b, рибавирин и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления интерферон, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, выбран из следующего: пегилированный интерферон альфа-2a, пегилированный интерферон альфа-2b и их комбинации.

Иммуностимулирующие агенты.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с иммуностимулирующим агентом, например, олигонуклеотидом или антимиотическим ингибитором. В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующий агент, который можно комбинировать с агентом по настоящему изобретению, выбран из фомивирсена, подофилокса, имиквимода, синекатехинов и их комбинации.

Дополнительные терапевтические агенты.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из соединений, описанных в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) и WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из следующего: бесифовир, нитазоксанид, REGN2222, доравирин, софосбувир, велпатасвир, даклатасвир, асунапревир, беклабувир, FV100 и летермовир, и их комбинации.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из следующего: IFX-1, FM-201, CYNK-001, DPP4-Fc, ранпирназа, нафамостат, LB-2, AM-1, антивиропорины и их комбинации.

Иллюстративные варианты комбинированной терапии.

Комбинированная терапия лимфомы или лейкоза.

Некоторые химиотерапевтические агенты подходят для лечения лимфомы или лейкоза. Эти агенты включают следующее: альдеслейкин. Альвоцидид, амифостина тригидрат, аминокамптотецин, антине-

опластон А10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарный глобулин, мышьяка триоксид, ингибитор белка семейства Bcl-2 АВТ-263, бета-алетин, BMS-345541, бортезомиб (VELCADE®), бортезомиб (VELCADE®, PS-341), бриостатин 1, бусульфан, кампат-1Н, карбоплатин, карфилзомиб (Kyprolis®), кармустин, каспифунгина ацетат, СС-5103, хлорамбуцил, СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), цисплатин, кладрибин, клофарабин, куркумин, СVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, денилейкин-дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, доксорубин, доксорубин гидрохлорид, DT-PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, доксорубин, циклофосфамид и этопозид), энзастаурин, эпоэтин альфа, этопозид, эверолимус (RAD001), FCM (флударабин, циклофосфамид и митоксантрон), FCR (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб), фенретинид, филграстим, флавопиридол, флударабин, FR (флударабин и ритуксимаб), гелданамицин (17 AAG), hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон, метотрексат и цитарабин), ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), ифосфамид, иринотекана гидрохлорид, интерферон альфа-2b, иксабепилон, леналидомид (REVLIMID®, СС-5013), лимфокин-активированные клетки-киллеры, MCP (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон), мелфалан, месна, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, мотексафин гадолиния, микофенолята мофетил, неларабин, обатоклакс (GX15-070), облимержен, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, Omg-IgG-am (WNIG, Omgix), оксалиплатин, паклитаксел, палбоциклиб (PD0332991), пегфилграстим, ПЭГилованный липосомальный гидрохлорид доксорубина, перифозин, преднизолон, преднизон, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный человеческий тромбозин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, R-СНОР (ритуксимаб и СНОР), R-CVP (ритуксимаб и CVP), R-FCM (ритуксимаб и FCM), R-ICE (ритуксимаб и ICE), и R MCP (ритуксимаб и MCP), R-роковитин (селициклиб, CYC202), сарграмостим, силденафила цитрат, симва-статин, сиролimus, стирилсульфоны, такролимус, танеспимицин, темсиролimus (CC1-779), талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, винкристин, винкрестина сульфат, вино-релбина дитартрат, SANA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анирид и гидроксамовая кислота), вемурафениб (Zelboraf®), венетоклакс (ABT-199).

Одним из модифицированных подходов является радиоиммунотерапия, при которой моноклональные антитела комбинируют с радиоизотопными частицами, такими как индий-111, иттрий-90 и йод-131. Примеры комбинированной терапии включают, но не ограничиваются ими, йод-131 тозитумомаб (BEXXAR®), иттрий-90 ибритумомаб тиуксетан (ZEVALIN®) и BEXXAR® с СНОР.

Вышеупомянутые виды терапии можно дополнять или комбинировать с трансплантацией или лечением стволовыми клетками. Терапевтические процедуры включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, аутологичную трансплантацию костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, облучение всего тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовых клеток, трансплантацию обработанных *in vitro* стволовых клеток периферической крови, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментную методику, гамма-терапию кобальтом-60 с низкой ЛПЭ, блеомицин, традиционное хирургическое вмешательство, лучевую терапию и немиелоаблативную аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Комбинированная терапия неходжкинских лимфом.

Лечение неходжкинских лимфом (НХЛ), особенно лимфом В-клеточного происхождения, включает применение моноклональных антител, стандартных химиотерапевтических подходов (например, СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), FCM (флударабин, циклофосфамид и митоксантрон), MCP (митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон), все необязательно включают ритуксимаб (R) и т.п.), радиоиммунотерапии и их комбинаций, особенно комбинации терапии антителами с химиотерапией.

Примеры неконъюгированных моноклональных антител для лечения НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований включают ритуксимаб, алемтузумаб, человеческие или гуманизированные антитела к CD20, люмиксимаб, антитело против лиганда, индуцирующего апоптоз с участием фактора некроза опухолей (анти-TRAIL), бевацизумаб, галиксимаб, эпрутузумаб, SGN-40 и анти-CD74.

Примеры экспериментальных агентов-антител, используемых для лечения НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований, включают офатумумаб, ha20, PRO131921, алемтузумаб, галиксимаб, SGN-40, CHIR-12.12, эпрутузумаб, люмиксимаб, аполизумаб, милатумумаб и бевацизумаб.

Примеры стандартных схем химиотерапии НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований включают СНОР, FCM, CVP, MCP, R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), R-FCM, R-CVP и R MCP.

Примеры радиоиммунотерапии НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований включают иттрий-90-ибритумомаб тиуксетан (ZEVALIN®) и йод-131-тозитумомаб (BEXXAR®).

Комбинированная терапия мантйно-клеточной лимфомы.

Терапевтические способы лечения мантйноклеточной лимфомы (MCL) включают виды комбинированной химиотерапии, например, СНОР, hyperCVAD и FCM. Эти схемы также могут быть дополнены

ритуксимабом с моноклональными антителами для получения комбинированных терапий R-CHOP, hyperCVAD-R и R-FCM. Любой из вышеупомянутых видов терапии можно комбинировать с трансплантацией стволовых клеток или ICE для лечения МКЛ.

Альтернативный подход к лечению МКЛ представляет собой иммунотерапию. В одной иммунотерапии используются моноклональные антитела, например, ритуксимаб. В другом используются противораковые вакцины, например, GTOP-99, которые основаны на генетическом составе опухоли отдельного пациента.

Модифицированным подходом к лечению МКЛ является радиоиммунотерапия, при которой моноклональные антитела комбинируют с радиоизотопными частицами, такими как йод-131 тозитумомаб (BEXXAR®) и иттрий-90 ибритумомаб тиуксетан (ZEVALIN®). В другом примере BEXXAR® используется при последовательном лечении CHOP.

Другие подходы к лечению MCL включают трансплантацию аутологичных стволовых клеток в комбинации с химиотерапией в высоких дозах, введение ингибиторов протеасом, например, бортезомиба (VELCADE® или PS-341), или введение антиангиогенных агентов, например, талидомид, особенно в комбинации с ритуксимабом.

Другой подход к лечению является введение лекарственных средств, которые приводят к расщеплению белка Bcl-2 и повышают чувствительность раковых клеток к химиотерапии, например, облимерсена, в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами.

Дальнейший подход к лечению включает введение ингибиторов mTOR, которые могут привести к подавлению роста клеток и даже гибели клеток. Неограничивающими примерами являются сиролимус, темсиролимус (TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (бимиралисиб), воксталисиб, GSK-2126458 и темсиролимус в комбинации с RITUXAN®, VELCADE® или другие химиотерапевтические агенты.

Были описаны другие новейшие виды терапии МКЛ. К таким примерам относятся флавопиридол, палбоциклиб (PD0332991), R-росковитин (селициклиб, CYC202), стирилсульфоны, обатоклакс (GX15-070), TRAIL, антитела к рецепторам смерти TRAIL DR4 и DR5, темсиролимус (TORISEL®, CCI-779), эверолимус (RAD001), BMS-345541, куркумин, SAHA, талидомид, леналидомид (REVLIMID®, CC-5013), и гелданамицин (17 AAG).

Комбинированная терапия макроглобулинемии Вальденстрема.

Терапевтические агенты, используемые для лечения макроглобулинемии Вальденстрема (MB), включают следующее: альдеслейкин, алемтузумаб, альвоцидиб, амифостина тригидрат, аминокамптотецин, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарный глобулин, триоксид мышьяка, аутологичный человеческий опухолевый белок HSPPC-96, ингибитор белка семейства Bcl-2 ABT-263, беталетин, бортезомиб (VELCADE®), бриостатин 1, бусульфан, кампат-1H, карбоплатин, кармустин, каспофунгина ацетат, CC-5103, цисплатин, клофарабин, циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, денилейкин дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, гидрохлорид доксорубицина, DT-PACE, энзастаурин, эпоэтин альфа, эпратузумаб (гуманизированное антитело hLL2-анти-CD22), этопозид, эверолимус, фенретинид, филграстим, флударабин, ибрутиниб, ифосфамид, меченное индием-111 моноклональное антитело MN-14, йод-131-тозитумомаб, иринотекана гидрохлорид, иксабепилон, лимфокин-активированные клетки-киллеры, мелфалан, месна, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, моноклональные антитела к CD19 (например, тисагенлеклейсел-Т, CART-19, CTL-019), моноклональные антитела к CD20, мотексафин гадолиний, микофенолят мофетил, неларабин, облимерсен, октреотид ацетат, омега-3 жирные кислоты, оксалиплатин, паклитаксел, пегфилграстим, ПЭГилированный липосомальный гидрохлорид доксорубицина, перифозин, преднизолон, преднизон, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный человеческий тромбозитин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, сарграмостим, цитрат силденафила (VIA-GRA®), симвастатин, сиролимус, такролимус, танеспимицин, талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, тозитумомаб, улокулумаб, велтузумаб, винкристина сульфат, винорелбина дитартрат, вориностат, пептидная вакцина на основе WT1 126-134, аналоговая пептидная вакцина на основе WT-1, иттрий-90-ибритумомаб тиуксетан, иттрий-90 - гуманизированный эпратузумаб, и любая их комбинация.

Примеры терапевтических процедур, применяемых для лечения MB, включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, аутологичную трансплантацию костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, облучение всего тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовых клеток, трансплантацию обработанных *in vitro* стволовых клеток периферической крови, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментные методики, гамма-терапию кобальтом-60 с низкой ЛПЭ, блеомицин, традиционное хирургическое вмешательство, лучевую терапию и немиелоаблативную аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Комбинированная терапия диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Терапевтические агенты, используемые для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы

(DLBCL), включают циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон, моноклональные антитела к CD20, этопозид, блеомицин, многие агенты, перечисленные для ВМ, и любые их комбинации, например, ICE и R ICE.

Комбинированная терапия хронического лимфолейкоза.

Примеры терапевтических агентов, используемых для лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), включают хлорамбуцил, циклофосфамид, флударабин, пентостатин, кладрибин, доксорубин, винкристин, преднизон, преднизолон, алемтузумаб, многие агенты, перечисленные для ВМ, и комбинированную химиотерапию и химиоиммунотерапию, включая следующие общие комбинированные схемы: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR, и FR.

Комбинированная терапия миелофиброза.

Агенты, ингибирующие миелофиброз, включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы белка "Hedgehog", ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) и ингибиторы тирозинкиназы. Неограничивающими примерами ингибиторов белка "Hedgehog" являются саридегиб и висмодегиб. Примеры ингибиторов HDAC включают, но не ограничиваются ими, прациностаб и панобиностаб. Неограничивающими примерами ингибиторов тирозинкиназы являются лестуртиниб, босутиниб, иматиниб, гилтеритиниб, радотииниб и кабозантиниб.

Комбинированная терапия гиперпролиферативного нарушения.

Гемцитабин, наб-паклитаксел и гемцитабин/наб-паклитаксел можно использовать с ингибитором JAK и/или ингибитором PI3K5 для лечения гиперпролиферативных нарушений.

Комбинированная терапия рака мочевого пузыря.

Терапевтические средства, используемые для лечения рака мочевого пузыря, включают атезолизумаб, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, доксорубин, фторурацил (5-FU), гемцитабин, идосфамид, интерферон альфа-2b, метотрексат, митомицин, наб-паклитаксел, паклитаксел, пеметрексед, тиотепа, винбластин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака молочной железы.

Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака молочной железы, включают связанный с альбумином паклитаксел, анастрозол, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубин, эпирубицин, эверолимус, эксеместан, фторурацил, фулвестрант, гемцитабин, иксабепилон, лапатиниб, летрозол, метотрексат, митоксантрон, паклитаксел, пегилированный липосомальный доксорубин, пертузумаб, тамоксифен, торемифен, трастузумаб, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия трижды негативного рака молочной железы.

Терапевтические агенты, применяемые для лечения трижды негативного рака молочной железы, включают циклофосфамид, доцетаксел, доксорубин, эпирубицин, фторурацил, паклитаксел и их комбинации.

Комбинированная терапия колоректального рака.

Терапевтические средства, применяемые для лечения колоректального рака, включают бевацизумаб, капецитабин, цетуксимаб, фторурацил, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, панитумумаб, зив-афлиберцепт и любые их комбинации.

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Терапевтические агенты, применяемые для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включают абиратерон, кабазитаксел, доцетаксел, энзалутамид, преднизон, сипулейцел-Т и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода.

Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода, включают капецитабин, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, эпирубицин, фторпиримидин, фторурацил, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, паклитаксел, рамуцирумаб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака желудка.

Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака желудка, включают капецитабин, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, эпирубицин, фторпиримидин, фторурацил, иринотекан, лейковорин, митомицин, оксалиплатин, паклитаксел, рамуцирумаб, трастузумаб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака головы и шеи.

Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака головы и шеи, включают афатиниб, блеомицин, капецитабин, карбоплатин, цетуксимаб, цисплатин, доцетаксел, фторурацил, гемцитабин, гидроксимочевину, метотрексат, ниволумаб, паклитаксел, пембролизумаб, винорелбин и их комбинации.

Комбинированная терапия гепатобилиарного рака.

Терапевтические агенты, применяемые для лечения гепатобилиарного рака, включают капецитабин, цисплатин, фторпиримидин, 5-фторурацил, гемцитабин, оксалиплатин, сорафениб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия гепатоцеллюлярной карциномы.

Терапевтические агенты, используемые для лечения гепатоцеллюлярной карциномы, включают капецитабин, доксорубин, гемцитабин, сорафениб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия немелкоклеточного рака легкого.

Терапевтические агенты, используемые для лечения немелкоклеточного рака легкого (SCLC), включают афатиниб, связанный с альбумином паклитаксел, алектиниб, бевацизумаб, кабозантиниб, карбоплатин, цисплатин, кризотиниб, дабрафениб, доцетаксел, эрлотиниб, гемцитабин, ниволумаб, паклитаксел, пембролизумаб, пеметрексед, рамуцирумаб, траметиниб, трастузумаб, вандетаниб, вемурафениб, винбластин, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого.

Терапевтические агенты, применяемые для лечения мелкоклеточного рака легкого (SCLC), включают бендамусти, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубин, этопозид, гемцитабин, ипилимумаб, иринотекан, ниволумаб, паклитаксел, темозоломид, топотекан, винкристин, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия меланомы.

Терапевтические агенты, применяемые для лечения меланомы, включают следующее: связанный с альбумином паклитаксел, карбоплатин, цисплатин, кобиметиниб, дабрафениб, дакрабазин, IL-2, иматиниб, интерферон альфа-2b, ипилимумаб, нитрозомочевина, ниволумаб, паклитаксел, пембролизумаб, пилимумаб, темозоломид, траметиниб, вемурафениб, винбластин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака яичников.

Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака яичников, включают следующее: 5-фторурацил, паклитаксел, связанный с альбумином, альтретамин, анастрозол, бевацизумаб, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубин, этопозид, экземестан, гемцитабин, ифосфамид, иринотекан, летрозол, лейпролида ацетат, липосомальный доксорубин, мегестрола ацетат, мелфалан, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, пазопаниб, пеметрексед, тамоксифен, топотекан, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака поджелудочной железы.

Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака поджелудочной железы, включают следующее: 5-фторурацил, связанный с альбумином паклитаксел, капецитабин, цисплатин, доцетаксел, эрлотиниб, фторпиримидин, гемцитабин, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, паклитаксел и любые их комбинации.

Комбинированная терапия почечно-клеточной карциномы.

Терапевтические агенты, используемые для лечения почечно-клеточного рака, включают следующее: акситиниб, бевацизумаб, кабозантиниб, эрлотиниб, эверолимус, левантиниб, ниволумаб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, темсиrolimus и любые их комбинации.

Комбинированная терапия HBV.

Терапевтические агенты, используемые для лечения инфекции, вызванной HBV, включают соединения, такие как те, что раскрыты в публикации США № 2010/0143301 (Gilead Sciences), публикации США № 2011/0098248 (Gilead Sciences), публикации США № 2009/0047249 (Gilead Sciences), публикации США № 8722054 (Gilead Sciences), публикации США № 2014/0045849 (Janssen), публикации США № 2014/0073642 (Janssen), WO 2014/056953 (Janssen), WO 2014/076221 (Janssen), WO 2014/128189 (Janssen), публикации США № 2014/0350031 (Janssen), WO 2014/023813 (Janssen), публикации США № 2008/0234251 (Array Biopharma), публикации США № 2008/0306050 (Array Biopharma), публикации США № 2010/0029585 (Ventirx Pharma), публикации США № 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US 2011/0118235 (Ventirx Pharma), публикации США № 2012/0082658 (Ventirx Pharma), публикации США № 2012/0219615 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0066432 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0088085 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0275167 (Novira Therapeutics), публикации США № 2013/0251673 (Novira Therapeutics), публикации США № 8513184 (Gilead Sciences), публикации США № 2014/0030221 (Gilead Sciences), публикации США № 2013/0344030 (Gilead Sciences), публикации США № 2013/0344029 (Gilead Sciences), US 20140275167 (Novira Therapeutics), US 20130251673 (Novira Therapeutics), публикации США № 2014/0343032 (Roche), WO 2014037480 (Roche), публикации США № 2013/0267517 (Roche), WO 2014131847 (Janssen), WO 2014033176 (Janssen), WO 2014033170 (Janssen), WO 2014033167 (Janssen), WO 2015/059212 (Janssen), WO 2015118057 (Janssen), WO 2015011281 (Janssen), WO 2014184365 (Janssen), WO 2014184350 (Janssen), WO 2014161888 (Janssen), WO 2013096744 (Novira), US 20150225355 (Novira), US 20140178337 (Novira), US 20150315159 (Novira), US 20150197533 (Novira), US 20150274652 (Novira), US 20150259324, (Novira), US 20150132258 (Novira), US 9181288 (Novira), WO 2014184350 (Janssen), WO 2013144129 (Roche), US 20100015178 (Incyte), US 2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO 2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO 2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), публикации США №. 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), публикации США № 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), публикации США № 2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO 2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US 20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US 20140371195 (Epitherapeutics) и US 20140371214 (Epitherapeutics), US 20160102096 (Epitherapeutics), US 20140194469 (Quantice), US 20140171432, US 20140213591 (Quantice), US 20160039808 (Quantice), US 20140275084 (Quantice), WO 2014164708 (Quantice), US 9186337B2 (Oryzon Genomics), и других лекарственных средств для лечения HBV, а также их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления агент, описанный в данном документе, комбинируют с 5-30

мг тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В некоторых вариантах осуществления агент, описанный в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5-10 мг; 5-15 мг; 5-20 мг; 5-25 мг; 25-30 мг; 20-30 мг; 15-30 мг; или 10-30 мг тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В некоторых вариантах осуществления агент, описанный в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 10 мг тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В определенных вариантах осуществления агент, описанный в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 25 мг тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. Агент, как описано в данном документе, можно комбинировать с агентами, предложенными в данном документе, в любой дозировке соединения (например, от 50 до 500 мг соединения) так же, как если бы каждая комбинация дозровок была конкретно и индивидуально указана.

В некоторых вариантах осуществления агент, описанный в данном документе, комбинируют с комбинацией ледипасвира или велпатасвира вместе с софосбувиром и воксиллапревиром. В некоторых вариантах осуществления агент, описанный в данном документе, комбинируют с комбинацией ледипасвира или велпатасвира вместе с софосбувиром и тенофовиром.

Комбинированная терапия HIV.

Терапевтические агенты, применяемые для лечения инфекции, вызванной HIV, включают ATRIPLA® (эфавиренц, тенофовира дизопроксила fumarат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVTPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила fumarат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила fumarат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила fumarат и эмтрицитабин; TDF +FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); BIKTARVY (биктегравир + эмтрицитабин + тенофовира алафенамид), адефовир; адефовира дипивоксил; кобицистат; эмтрицитабин; тенофовир; тенофовира алафенамид и элвитегравир; тенофовира дизопроксил; тенофовира дизопроксила fumarат; тенофовира алафенамид; тенофовира алафенамида гемифумарат; TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); долутегравир, абакавира сульфат и ламивудин; ралтегравир; пегилированный ралтегравир; ралтегравир и ламивудин; маравирик; тенофовир + эмтрицитабин + маравирик, энфувиртид; ALUVIA® (KALETRA®; лопинавир и ритонавир); COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфат и ламивудин; ABC+3TC); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); рилпивирин; рилпивирин гидрохлорид; атазанавира сульфат и кобицистат; атазанавир и кобицистат; дарунавир и кобицистат; атазанавир; атазанавира сульфат; долутегравир; элвитегравир; ритонавир; атазанавира сульфат и ритонавир; дарунавир; ламивудин; проластин; фосампренавир; фосампренавира кальций, эфавиренц; этравирин; нелфинавир; нелфинавира мезилат; интерферон; диданозин; ставудин; индинавир; индинавира сульфат; тенофовир и ламивудин; зидовудин; невирапин; саквинавир; саквинавира мезилат; альдеслейкин; зальцитабин; типранавир; ампренавир; делавирдин; делавирдина мезилат; Radha-108 (рецептол); ламивудин и тенофовира дизопроксила fumarат; эфавиренц, ламивудин, и тенофовира дизопроксила fumarат; фосфазид; ламивудин, невирапин и зидовудин; абакавир; и абакавира сульфат.

Дополнительные примеры терапевтических агентов для лечения инфекции, вызванной HIV, включают следующее: аспернигрин C, ацеманнан, алиспоривир, BanLec, деферипрон, Gamimune, метенкефалин, налтрексон, проластин, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1vira1, SB-728-T, 1,5-дикафеоилхиновая кислота, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, генная терапия AAV-eCD4-Ig, генная терапия MazF, BlockAide, производные бевиримата, ABX-464, AG-1105, APH-0812, аналоги бриостатина, BIT-225, CYT-107, CS-TATI-1, модифицированные фтор-бета-D-арабинозной нуклеиновой кислотой (FANA) антисмысловые олигонуклеотиды, FX-101, гриффитсин, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, гидроксихлорохин, IMB-10035, IMO-3100, IND-02, JL-18008, LADAVRU, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8558, MK-8591 (ислатравир), NOV-205, OB-002H, ODE-Bn-TFV, M1-TFV, PA-1050040 (PA-040), PC-707, PGN-007, QF-036, S-648414, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, DIACC-1010, Fasnall, Immuglo, пептид 2-CLIPS, HRF-4467, аналоги тромбоспондина, TBL-1004HI, VG-1177, xl-081, rfhSP-D, [18F]-MC-225, URM-099-C, RES-529, VIR-576, и любые их комбинации.

В различных вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы HIV и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы HIV. В еще одном конкретном варианте осуществления агент, описанный в данном документе, или его фармацевтическую композицию комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы HIV и соединением, ингибирующим протеазу HIV. В дополнительном варианте осуществления агент, описанный в данном документе, или его фармацевтическую композицию комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы HIV, ненуклеозидным ингибитором обратной транскрип-

тазы HIV и фармакокинетическим усилителем. В некоторых вариантах осуществления агент, описанный в данном документе, или его фармацевтическую композицию комбинируют по меньшей мере с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы HIV, ингибитором интегразы и фармакокинетическим усилителем. В другом варианте осуществления агент, описанный в данном документе, или его фармацевтическую композицию комбинируют с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы HIV.

В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют со следующим: абакавира сульфат, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира дизопроксила гемифумарат, тенофовира алафенамид или тенофовира алафенамида гемифумарат.

В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют со следующим: тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафовир или тенофовира алафенамида гемифумарат.

В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из следующего: абакавира сульфат, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид, и тенофовира алафенамида гемифумарат, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина.

В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из следующего: тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид, и тенофовира алафенамида гемифумарат, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, при этом второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин.

В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом (противозачаточным средством), выбранным из группы, состоящей из следующего: ципротерона ацетат, дезогестрел, диенгест, дроспиренон, эстрадиола валерат, этинилэстрадиол, этинодиол, этоногестрел, левомефолат, левоноргестрел, линестренол, медроксипрогестерона ацетат, местранол, мифепристон, мизопростол, номегестрола ацетат, норэлгестромин, норэтиндрон, норэтинодрел, норгестимат, ормелоксифен, ацетат сестерона, улипристала ацетат и любые их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из таких соединений, как те, что описаны в публикации США № 2010/0143301 (Gilead Sciences), публикации США № 2011/0098248 (Gilead Sciences), публикации США № 2009/0047249 (Gilead Sciences), публикации США № 8722054 (Gilead Sciences), публикации США № 2014/0045849 (Janssen), публикации США № 2014/0073642 (Janssen), WO 2014/056953 (Janssen), WO 2014/076221 (Janssen), WO 2014/128189 (Janssen), публикации США № 2014/0350031 (Janssen), WO 2014/023813 (Janssen), публикации США № 2008/0234251 (Array Biopharma), публикации США № 2008/0306050 (Array Biopharma), публикации США № 2010/0029585 (Ventirx Pharma), публикации США № 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US 2011/0118235 (Ventirx Pharma), публикации США № 2012/0082658 (Ventirx Pharma), публикации США № 2012/0219615 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0066432 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0088085 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0275167 (Novira Therapeutics), публикации США № 2013/0251673 (Novira Therapeutics), U.S. Patent № 8513184 (Gilead Sciences), публикации США № 2014/0030221 (Gilead Sciences), публикации США № 2013/0344030 (Gilead Sciences), публикации США № 2013/0344029 (Gilead Sciences), US 20140275167 (Novira Therapeutics), US 20130251673 (Novira Therapeutics), публикации США № 2014/0343032 (Roche), WO 2014037480 (Roche), публикации США № 2013/0267517 (Roche), WO 2014131847 (Janssen), WO 2014033176 (Janssen), WO 2014033170 (Janssen), WO 2014033167 (Janssen), WO 2015059212 (Janssen), WO 2015118057 (Janssen), WO 2015011281 (Janssen), WO 2014184365 (Janssen), WO 2014184350 (Janssen), WO 2014161888 (Janssen), WO 2013096744 (Novira), US 20150225355 (Novira), US 20140178337 (Novira), US 20150315159 (Novira), US 20150197533 (Novira), US 20150274652 (Novira), US 20150259324 (Novira), US 20150132258 (Novira), US 9181288 (Novira), WO 2014184350 (Janssen), WO 2013144129 (Roche), US 20100015178 (Incyte), US 2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO 2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO 2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), публикации США № 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), публикации США № 2013/0079327 (Ono Phar-

maceutical), публикации США № 2013/0217880 (Ono Pharmaceutical), WO 2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US 20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US 20140371195 (Epitherapeutics) и US 20140371214 (Epitherapeutics), US 20160102096 (Epitherapeutics), US 20140194469 (Quantice), US 20140171432 (Quantice), US 20140213591 (Quantice), US 20160039808 (Quantice), US 20140275084 (Quantice), WO 2014164708 (Quantice), US9186337B2 (Oryzon Genomics), и других лекарственных средств для лечения HBV, а также их комбинаций.

Комбинированная терапия коронавируса.

В некоторых вариантах осуществления слитые белки FLT3L-Fc, гомодимеры, гетеродимеры, полинуклеотиды, векторы, липоплексы, например, ЛНЧ, и/или фармацевтические композиции, как описано в данном документе, комбинируют с ремдесивиром.

9. Наборы.

Кроме того, предложены наборы, содержащие один или более контейнеров, содержащих одну или более единичных доз слитого белка FLT3L-Fc, как описано в данном документе, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид, или фармацевтической композиции, содержащей такой слитый белок или полинуклеотид. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат две или более единичных доз слитого белка FLT3L-Fc, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид, или фармацевтической композиции, содержащей такой слитый белок или полинуклеотид, в двух или более контейнерах. В некоторых вариантах осуществления набор содержит одну или более единичных доз слитого белка FLT3L-Fc, гомодимера или гетеродимера, содержащего такой слитый белок, полинуклеотида, кодирующего такой слитый белок, вектора или липоплекса, например, липидной наночастицы (ЛНЧ), содержащей такой полинуклеотид или фармацевтическую композицию, содержащую такой слитый белок или полинуклеотид и один или более (например, один, два, три, один или два или один - три) дополнительных терапевтических агентов в отдельных контейнерах. Один или более дополнительных терапевтических агентов (например, для вакцинации и/или для лечения злокачественного новообразования или вирусной инфекции) являются такими, как описано выше и в данном документе. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат две или более единичных доз, при этом единичные дозы одинаковы. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат две или более единичных доз, при этом единичные дозы отличаются.

В одном варианте осуществления набор содержит одну или более фармацевтических упаковок, содержащих один или более контейнеров (например, флаконы, ампулы, предварительно загруженные шприцы), содержащих один или более ингредиентов фармацевтических композиций, описанных в данном документе, таких как слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер или гетеродимер, содержащий такой слитый белок, полинуклеотид, кодирующий такой слитый белок, вектор или липоплекс, такой как липидная наночастица (ЛНЧ), содержащая такой полинуклеотид, или фармацевтическая композиция, содержащая такой слитый белок или полинуклеотид, как предложено в данном документе. В некоторых случаях наборы содержат фармацевтическую композицию, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более контейнеров, содержащих слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер или гетеродимер, содержащий такой слитый белок, полинуклеотид, кодирующий такой слитый белок, вектор или липоплекс, например липидную наночастицу (ЛНЧ), содержащую такой полинуклеотид или фармацевтическую композицию, содержащую такой слитый белок или полинуклеотид, в водном растворе. В некоторых вариантах осуществления водный раствор содержит слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер или гетеродимер, содержащий такой слитый белок, или фармацевтическую композицию, содержащую такой слитый белок, в концентрации в диапазоне от около 1 до около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более контейнеров, содержащих слитый белок FLT3L-Fc, гомодимер или гетеродимер, содержащий такой слитый белок, полинуклеотид, кодирующий такой слитый белок, вектор или липоплекс, например липидную наночастицу (ЛНЧ), содержащий такой полинуклеотид, или фармацевтическую композицию, содержащую такой слитый белок или полинуклеотид, в лиофилизированной форме.

При необходимости, может предоставляться связанные с таким контейнером(ами) уведомление в форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, которое отражает утвержденное агентством по производству, применение или продажу для введения человеку.

Примеры

Следующие примеры представлены лишь для иллюстрации, но не для ограничения заявленного изобретения.

Пример 1.

Активность различных форм агонистов FLT3 *in vitro*.

В этом примере мы сравнили *in vitro* активность агонистов FLT3 различных форм, включая рекомбинантный лиганд, слитый белок лиганд FLT3-Fc и антитело к агонисту FLT3 мыши (препарат сравне-

ния 1). Мы исследовали активность *in vitro*, используя анализ секреции M1 IL-6.

Способы.

Анализ секреции M1 IL-6. Мышечные миелоидные лейкозные клетки M1 (Американская коллекция типовых культур (ATCC), TIB-192) собирали из культуры, подсчитывали и ресуспендировали до $0,5 \times 10^6$ клеток/мл с бессывороточным RPMI1640. В 96-луночном планшете для культивирования ткани с U-образным дном в каждую лунку добавляли 100 мкл ресуспендированных клеток (50000 клеток), затем в каждую лунку добавляли 50 мкл 4X исследуемого препарата и в каждую лунку добавляли 50 мкл бессывороточной RPMI в лунки до конечного объема 200 мкл на лунку. Клетки инкубировали в течение ночи при 37°C. На следующий день клетки центрифугировали при 500 g в течение 5 мин при температуре окружающей среды. Затем собирали супернатанты для количественного определения IL-6 мыши (Meso Scale Discovery (MSD), кат.: K152AKB-1), который выполняли согласно протоколу производителя. Значения EC50 и Emax для каждого образца определяли путем построения графика зависимости концентрации соединения-агониста FLT3 от концентрации IL-6 в супернатанте (пг/мл) и аппроксимации его к четырехпараметрической логистической (4PL) кривой регрессии.

Результаты.

Данные продемонстрировали, что лиганд рекомбинантного FLT3 и слитый белок рекомбинантный лиганд FLT3-Fc превосходит антитело к агонисту FLT3 (препарат сравнения 1) в активации клеток M1 для продуцирования IL-6 дозозависимым образом. Эти данные также продемонстрировали, что белки лиганда FLT3 человека могут сильно активировать FLT3 мыши. Эти результаты сведены в табл. 1 и изображены на фиг. 1.

Таблица 1.

Значения EC50 и Emax для рекомбинантного huFlt3L, рекомбинантного huFLT3L-Fc и препарата сравнения 1 в анализе высвобождения M1 IL-6

	антитело к агонисту FLT3 мыши (Препарат сравнения 1)	Рекомбинантный huFlt3L-Fc	Рекомбинантный huFLT3L
EC50 (нМ)	4,188	0,117	0,024
Emax (пг/мл)	244,1	516,6	392,3

Результаты подтолкнули нас к дальнейшему изучению слитого белка лиганд FLT3-Fc в качестве агониста FLT3.

Пример 2.

Активность *in vitro* слитых белков FLT3L-Fc, имеющих разные остовы IgG.

В этом примере мы сравнили активность *in vitro* различных вариантов слитого белка лиганд FLT3-Fc: одного, имеющего бесшарнирный остов IgG1 человека (SEQ ID NO: 1), и второго, имеющего остов IgG1 человека (SEQ ID NO: 21). Для этого сравнения мы проверили активность *in vitro* с помощью анализа пролиферации AML5.

Способы.

Анализ пролиферации AML5. Клетки AML5 (немецкая коллекция микроорганизмов и клеточных культур (DSMZ), ACC247) истощали O/N (18-24 ч) бессывороточной MEM-α. На следующий день, используя 96-луночные белые непрозрачные плоскодонные микропланшет с половинным объемом лунок (Costar, 3688), 25000 клеток на лунку стимулировали различными соединениями в течение 72 ч. Во время инкубации планшеты закрывали воздухопроницаемым герметиком для планшетов (Sigma, Z380059-1PAK). После инкубации пролиферацию оценивали с помощью теста CellTiter Glo (Promega, G7571), используя рекомендации производителя. Люминесцентные сигналы измеряли с помощью планшет-ридера SpectraMax. Значение EC50 для каждого образца определяли путем построения графика зависимости концентрации соединения от сигнала люминесценции и аппроксимации его к 4PL кривой.

Результаты.

Данные продемонстрировали, что активность слитого белка лиганд FLT3-Fc с бесшарнирным IgG1 (SEQ ID NO: 1) и слитого белка лиганд FLT3-Fc с IgG1 (SEQ ID NO: 21) была аналогична активности рекомбинантного лиганда FLT3 человека в индукции FLT3-зависимой пролиферации клеток AML5 со значениями EC50 в диапазоне 0,035-0,04 нМ. The results are summarized in Table 2 and depicted in Figure 2.

Таблица 2

Значения EC50 для индукции пролиферации клеток AML5 при помощи вариантов FLT3L-Fc, имеющих разные остовы IgG

EC50 (нМ)		
рекомбинантный huFLT3L	бесшарнирный IgG1, SEQ ID NO: 1	IgG1 SEQ ID NO: 21
0,039	0,040	0,035

Пример 3.

Активность *in vitro* вариантов FLT3L-Fc, имеющих мутации во внеклеточном домене FLT3L.

В этом примере мы сравнили активность *in vitro* слитых белков лиганда FLT3 человека с бесшарнирным IgG1 человека, которые имеют различные мутации приобретения функции в лиганде FLT3. Мы протестировали *in vitro* варианты слитого белка FLT3L-Fc, имеющие мутации во внеклеточном (БК) домене FLT3L (H8Y и/или K84E), с помощью анализа пролиферации AML5. Способы описаны выше в примере 2.

Результаты.

Данные продемонстрировали, что активность вариантов слитого белка лиганд FLT3-Fc с мутациями приобретения функции во внеклеточном домене FLT3L (H8Y и/или K84E; SEQ ID NO: 22, 23 и 24) в индукции FLT3-зависимой пролиферации клеток AML5 была примерно в 2,5 раза выше, чем у слитого белка человеческий лиганд FLT3 - Fc (SEQ ID NO: 1). Результаты обобщены в табл. 3 и показаны на рисунке 3.

Таблица 3

Значения EC50 для индукции пролиферации клеток AML5 при помощи вариантов FLT3L-Fc, имеющих мутации во внеклеточном домене FLT3L

EC50 (нМ)			
БКД hFLT3L SEQ ID NO: 1	БКД hFLT3L (H8Y) SEQ ID NO: 22	БКД hFLT3L (K84E) SEQ ID NO: 23	БКД hFLT3L (H8Y/K84E) SEQ ID NO: 24
0,034	0,014	0,013	0,013

Пример 4.

Активность *in vitro* мышинных суррогатных слитых вариантов лиганд FLT3-Fc.

В этом примере мы сравнили активность *in vitro* слитого белка человеческий лиганд

FLT3 - бесшарнирный человеческий IgG1 и двух мышинных суррогатных слитых белков лиганд FLT3-Fc. Эти суррогатные мышинные белки содержат внеклеточную область лиганда FLT3 мыши дикого типа, слитую с вариантом L234A/L235A/P329G области Fc IgG2a мыши (IgG2a-LALA-PG), или вариант C136S внеклеточной области лиганда FLT3 мыши, слитый с той же самой Fc, в которую была включена мутация C136S для устранения неспаренного цистеина. Мы проверили активность *in vitro* с помощью анализа пролиферации AML5. Способы описаны выше в примере 2.

Результаты.

Данные продемонстрировали, что активность мышинных суррогатных слитых белков лиганд

FLT3-Fc (SEQ ID NO: 19 и 20) в индукции зависимой от человеческой FLT3 пролиферации клеток AML5 аналогична таковой для слитого белка человеческий лиганд FLT3-Fc (SEQ ID NO: 1) со значениями EC50 в диапазоне 0,171-0,078 нМ. The results are summarized in Table 4 and depicted in Figure 4.

Таблица 4

Значения EC50 для индукции пролиферации клеток AML5 с помощью мышинных суррогатных слитых вариантов лиганд FLT3-Fc

EC50 (нМ)		
SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20
0,078	0,171	0,115

Основываясь на этих результатах анализа и снижении риска агрегации, опосредованной дисульфидом, мы приступили к использованию мышинного суррогатного слитого варианта лиганд FLT3-Fc с последовательностью SEQ ID NO: 20 в доклинических мышинных моделях.

Пример 5.

Активность различных белков FLT3L-Fc *in vitro*.

В этом примере мы сравнили активность *in vitro* восьми различных слитых белков человеческого лиганда FLT3 с человеческим Fc. Мы проверили активность *in vitro* с помощью анализа пролиферации AML5. Способы описаны выше в примере 2.

Результаты.

Мы проверили способность индуцировать FLT3 -зависимую пролиферацию клеток AML5 при помощи восьми вариантов Fc-слитого белка с лигандом FLT3 человека с различными областями Fc или содержащих модификации в последовательности, полученной из лиганда FLT3 (SEQ ID NO: 1-8). Восемь протестированных вариантов FLT3L-Fc следующие: слитый белок человеческий лиганд FLT3 - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1), слитый белок человеческий лиганд FLT3 ($\Delta 5$ AK) - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 2), слитый белок человеческий лиганд FLT3 - человеческий IgG4 (S228P/L235E) (SEQ ID NO: 3), слитый белок человеческий лиганд FLT3 - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 4), слитый белок человеческий лиганд FLT3 (S128A/S151A) - человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 5), слитый белок человеческий лиганд FLT3 ($\Delta 5$ AK) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6), слитый белок человеческий лиганд FLT3 ($\Delta 10$ AK) -

человеческий бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 7), или слитый белок человеческий лиганд FLT3 (Δ 10 AK) - человеческий IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 8). Полученные значения EC50 находились в диапазоне 0,071-0,088 нМ. The results are summarized in Table 5 and depicted in Figure 5.

Таблица 5

Значения EC50 для SEQ ID NO: 1-8 в анализ пролиферации AML5

Вариант FLT3L-Fc SEQ ID NO:	EC50 (нМ)
1	0,080
2	0,083
3	0,088
4	0,073
5	0,078
6	0,078
7	0,071
8	0,075

Пример 6.

Связывание с FLT3 различных слитых белков FLT3L-Fc *in vitro*.

В этом примере сравнили *in vitro* связывание с рекомбинантным человеческим FLT3 восьми различных вариантов слитого белка человеческий лиганд FLT3 - человеческий Fc. Мы проверили связывание FLT3 *in vitro* с применением иммуноферментного анализа (ИФА).

Способы.

Конструкции слитого белка Fc3L-Fc серийно разводили и добавляли в 96-луночные никель-активированные планшеты (Pierce), покрытые His-меченным рекомбинантным человеческим рецептором Fc3 (Sino Biologicals). Связанный Fc3L-Fc детектировали с применением конъюгированного с пероксидазой хрена козьего поликлонального антитела против человеческого иммуноглобулина (H+L) (Jackson Immunoresearch). Сигнал проявляли с использованием субстрата ТМВ, затем гасили перед считыванием оптической плотности при 450 нм на планшет-ридере SpectraMax. Концентрацию Fc3L-Fc наносили на график в зависимости от сигнала и аппроксимировали к 4PL кривой для определения значения EC50 для каждой конструкции.

Результаты.

Эти данные продемонстрировали, что связывание с человеческим рецептором FLT3 было аналогичным для слитых белков лиганд FLT3-Fc того же изотипа Fc (IgG1, SEQ ID NO: 1, 2, 5, 7; или IgG4, SEQ ID NO: 3, 4, 6, 8). Значения EC50 находились в диапазоне 0,11-0,13 нМ для конструкций IgG1, 0,18-0,22 нМ для конструкций IgG4. Эти данные также продемонстрировали, что короткие усечения на C-конце части лиганда FLT3 (SEQ ID NO: 2, 6, 7, 8) или мутации, устраняющие N-связанные гликаны в лиганде FLT3 (SEQ ID NO: 5), также оказывают незначительное влияние на связывание с FLT3. The results are summarized in Table 6 and depicted in Figure 6.

Таблица 6

Значения EC50 для FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 1-8.
Связывание с рекомбинантным человеческим FLT3

Вариант FLT3L-Fc SEQ ID NO:	EC50 (нМ)
1	0,12
2	0,13
3	0,18
4	0,18
5	0,11
6	0,22
7	0,12
8	0,20

Пример 7.

Связывание с FcRn различных слитых белков FLT3L-Fc *in vitro*.

В этом примере мы сравнили *in vitro* связывание восьми различных слитых белков человеческий лиганд FLT3 - человеческий Fc с рекомбинантным человеческим FcRn. Мы проверили связывание FLT3 *in vitro* с применением иммуноферментного анализа (ИФА).

Способы.

Конструкции Flt3L-Fc серийно разводили и добавляли в 96-луночные планшеты, покрытые рекомбинантным человеческим FcRn. Связанный Flt3L-Fc детектировали с использованием ослиного антитела против человеческого иммуноглобулина (H+L) (Jackson ImmunoResearch). Сигнал проявляли с использованием субстрата TMB, затем гасили перед считыванием оптической плотности при 450-650 нм на планшет-ридере SpectraMax. Концентрацию Flt3L-Fc наносили на график в зависимости от сигнала и аппроксимировали к 4PL кривой. Полноразмерные изоформы IgG1 и IgG4 были включены в начальный эксперимент в качестве изотипических контролей Fc.

Результаты.

Эти данные продемонстрировали, что связывание с человеческим FcRn в этом анализе было более слабым для восьми слитых белков человеческий лиганд FLT3-Fc с различными вариантами Fc (SEQ ID NO: 1-8) по сравнению с антителами изотипического контроля IgG1 и IgG4 человека, но относительно похожи друг на друга. Значения EC50 для образцов вариантов белка FLT3L-Fc, приведенные в табл. 7, являются только оценочными показателями, поскольку ни один из вариантов FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 1-8 не продемонстрировал насыщающий сигнал при наивысшей тестируемой концентрации. Результаты также показаны на фиг. 7.

Таблица 7
Расчетные значения EC50 для вариантов FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 1-8.
Связывание с рекомбинантным человеческим FcRn

Вариант FLT3L-Fc с SEQ ID NO:	EC50 (нМ)
1	150,70
2	300,40
3	183,30
4	68,76
5	132,70
6	136,50
7	157,90
8	139,90
Изотип hIgG1	4,46
Изотип hIgG4	25,86

Пример 8.

Способность вариантов FLT3L-Fc конкурировать за связывание с человеческим FcγRI.

В этом примере мы сравнили *in vitro* способность восьми различных слитых белков человеческий лиганд FLT3 - человеческий Fc конкурировать с молекулой человеческого IgG за связывание с рекомбинантным человеческим FcγRI. Для оценки способности конкурировать за связывание с FcγRI, мы использовали гомогенный анализ усиленной за счет эффекта близости люминесценции (AlphaScreen® от Perkin Elmer).

Способы.

Серийные разведения конструкций Flt3L-Fc добавляли в 96-луночные планшеты, содержащие биотинилированный белок FcγRI (Sino Biological). В планшет добавляли акцепторные частицы с человеческим IgG (Perkin Elmer), а затем донорные частицы со стрептавидином (Perkin Elmer). Акцепторные частицы содержат производные тиоксена. Донорные частицы содержат фотосенсибилизатор, фталоцианин, который преобразует окружающий кислород в возбужденную и реактивную форму O₂, синглетный кислород (молекулярный кислород с одним возбужденным электроном) при освещении с длиной волн 680 нм. Если акцепторная частица находится в пределах 200 нм от донорной гранулы, энергия передается от синглетного кислорода к производным тиоксена внутри акцепторной частицы, что впоследствии приводит к образованию света при 520-620 нм. Сигнал измеряли на планшет-ридере EnVision™ (Perkin Elmer). Концентрацию Flt3L-Fc наносили на график в зависимости от сигнала и аппроксимировали к 4PL кривой. Полноразмерные молекулы IgG1 и IgG4 включали в каждый планшет в качестве изотипических контролей Fc.

Результаты.

Эти данные продемонстрировали, что ни один из восьми слитых белков человеческий лиганд FLT3-Fc с различными вариантами Fc (SEQ ID NO: 1-8) не может полностью конкурировать с человеческим IgG за связывание с FcγRI в самых высоких протестированных концентрациях. Человеческие антитела изотипического контроля IgG1 и IgG4 продемонстрировали полные кривые зависимости от дозы, при этом изотип IgG4 продемонстрировал меньшую конкуренцию по сравнению с IgG1. Результаты обобщены в табл. 8 и показаны на фиг. 8.

Таблица 8
Значения EC50 в отношении способности вариантов FLT3L-Fc конкурировать за связывание с FcγRI

Вариант FLT3L-Fc с SEQ ID NO:	EC50 (нМ)
1	Н/Д
2	Н/Д
3	Н/Д
4	Н/Д
5	Н/Д
6	Н/Д
7	Н/Д
8	Н/Д
Изотип hIgG1	4,44
Изотип hIgG4	13,62

Пример 9. Способность вариантов FLT3L-Fc конкурировать за связывание с человеческим FcγRIIIa. В этом примере мы сравнили *in vitro* способность восьми различных слитых белков человеческий лиганд FLT3 - человеческий Fc конкурировать за связывание рекомбинантного человеческого FcγRIIIa (V-вариант) с молекулой человеческого IgG. Для оценки способности конкурировать за связывание с FcγRIIIa, мы использовали AlphaScreen® от Perkin Elmer. Способы аналогичны описанным в примере 8.

Способы.

Серийные разведения конструкций Flt3L-Fc добавляли в 96-луночные планшеты, содержащие биотинилированный белок FcγRIIIa (вариант Val176) (Sino Biological). В планшет добавляли акцепторные частицы с человеческим IgG (Perkin Elmer), затем донорные частицы со стрептавидином (Perkin Elmer), и сигнал измеряли на планшет-ридере EnVision™. Концентрацию Flt3L-Fc наносили на график в зависимости от сигнала и аппроксимировали к 4PL кривой. Полноразмерные молекулы IgG1 и IgG4 включали в каждый планшет в качестве изотипических контролей Fc.

Результаты.

Эти данные продемонстрировали, что ни один из восьми слитых белков человеческий лиганд FLT3-Fc с различными вариантами Fc (SEQ ID NO: 1-8) не может полностью конкурировать с человеческим IgG за связывание с FcγRIIIa (вариант Val176) в наивысших протестированных концентрациях. Только изотипический контроль человеческого IgG1 продемонстрировал полную кривую зависимости от дозы. Результаты обобщены в табл. 9 и показаны на фиг. 9.

Таблица 9
Значения EC50 в отношении способности вариантов FLT3L-Fc конкурировать за связывание с FcγRIIIa

Вариант FLT3L-Fc с SEQ ID NO:	EC50 (нМ)
1	Н/Д
2	Н/Д
3	Н/Д
4	Н/Д
5	Н/Д
6	Н/Д
7	Н/Д
8	Н/Д
Изотип hIgG1	32,09
Изотип hIgG4	325,90

Пример 10.

Связывание вариантов FLT3L-Fc с C1q человека *in vitro*.

В этом примере мы сравнили *in vitro* связывание восьми различных слитых белков человеческий лиганд FLT3 - человеческий Fc с рекомбинантным человеческим белком комплемента, C1q. Для оценки связывания с C1q, мы использовали ИФА.

Способы.

Серийные разведения конструкций Flt3L-Fc иммобилизовали на 96-луночных планшетах с после-

дующей инкубацией с рекомбинантным человеческим белком C1q (Fitzgerald). Связывание детектировали с использованием конъюгированного с пероксидазой хрена овечьего антитела против C1q (BioRad). Сигнал проявляли с использованием субстрата TMB, затем гасили перед считыванием оптической плотности при 450-650 нм на планшет-ридере SpectraMax. Концентрацию Flt3L-Fc наносили на график в зависимости от сигнала и аппроксимировали к 4PL кривой. Полноразмерные молекулы IgG1 и IgG4 включали в каждый планшет в качестве изотипических контролей Fc.

Результаты.

Эти данные продемонстрировали, что восемь слитых белков человеческий лиганд FLT3-Fc с различными вариантами Fc (SEQ ID NO: 1-8) лишены способности связываться с C1q. Изотипические контроли IgG1 и IgG4 человека продемонстрировали связывание с C1q, при этом изотип IgG4 продемонстрировал пониженное связывание по сравнению с IgG1. Результаты приведены в табл. 10 и показаны на фиг. 10.

Таблица 10
Значения EC50 в отношении вариантов FLT3L-Fc, связывающихся с человеческим C1q

Вариант FLT3L-Fc с SEQ ID NO:	EC50 (нМ)
1	Н/Д
2	Н/Д
3	Н/Д
4	Н/Д
5	Н/Д
6	Н/Д
7	Н/Д
8	Н/Д
Изотип hIgG1	8,40
Изотип hIgG4	16,69

Пример 11.

Фармакокинетика вариантов FLT3L-Fc у мышей *in vivo*.

В этом примере мы сравнили фармакокинетику однократной дозы восьми различных слитых белков человеческий лиганд FLT3 - человеческий Fc у мышей C57Bl/6.

Способы.

Варианты FLT3L-Fc (SEQ ID NO: 1-8) вводили самцам мышей C57Bl/6 n=4/группа (Covance, штат Висконсин) в дозе 5 мг/кг посредством однократной внутривенной (в/в) инъекции для определения характеристик их основных фармакокинетических (ФК) профилей. Серийные образцы сыворотки, собранные у мышей, анализировали с помощью анализа FLT3L U-PLEX (Mesoscale Discovery, MSD) в соответствии с инструкциями производителя. Для калибровочной кривой использовали соответствующие отдельные слитые белки лиганда FLT3 в качестве эталонных стандартов в матрице мышей с пиками, аппроксимированной для 4-параметрической логистической модели с весовой функцией 1/Y². Концентрации аналита определяли по электрохемилюминесцентным сигналам, аппроксимированным к калибровочной кривой. Профили концентрации в сыворотке от времени использовали для расчета среднего значения ± стандартное отклонение ФК параметров сыворотки с помощью некомпартментного ФК анализа. Площадь под кривой (AUC_{0-7д}) определяли до 7-го дня в связи с развитием иммуногенности. Значения клиренса (Cl/F) и периода полужизни, представленные в табл. 11, считаются оценочными показателями из-за неполной конечной экстраполяции.

Результаты.

Фармакокинетический анализ продемонстрировал, что все восемь Fc-слитых белков значительно увеличивали экспозицию AUC примерно в 5-12 раз по сравнению с нативным человеческим Flt3L, что приводило к снижению клиренса лиганда FLT3 и увеличению периода полужизни (табл. 11). Мы также наблюдали потенциальную роль N-связанного гликозилирования в фармакокинетике, поскольку агликозилированный вариант FLT3L-Fc (SEQ ID NO: 5) имел самую высокую экспозицию в виде AUC. Кроме того, мы наблюдали зависимые от линий клеток различия в ФК, очевидные при сравнении данных для образцов, соответствующих SEQ ID NO: 1, продуцируемых в клетках Expi293 или ExpiCHO. Результаты приведены в табл. 11 и показаны на фиг. 11A-11B.

Таблица 11

Значения фармакокинетических параметров для однократной дозы SEQ ID NO: 1-8 у мышей C57Bl/6

SEQ ID NO	AUC _{0-7д} (мкг*день/мл)	Cl/F* (мл/день/кг)	C _{max} (мкг/мл)	Период полужизни* (день)
1 – Expi293	209 ± 28,2	13,3 ± 2,26	46,8 ± 9,72	6,54 ± 0,653
1 – ExpiCHO	159 ± 29,6	20,9 ± 7,07	34,8 ± 7,45	5,15 ± 1,40
2	171 ± 45,7	18,9 ± 6,11	38,9 ± 8,13	5,34 ± 0,795
3	131 ± 9,60	28,9 ± 2,83	29,7 ± 4,00	3,64 ± 0,313
4	128 ± 37,4	33,3 ± 9,38	33,3 ± 8,80	3,34 ± 0,162
5	287 ± 71,4	8,72 ± 2,38	54,1 ± 13,4	8,02 ± 3,24
6	205 ± 8,77	15,9 ± 3,10	42,3 ± 1,57	5,10 ± 1,54
7	143 ± 26,1	25,1 ± 6,38	33,0 ± 7,63	4,63 ± 1,00
8	158 ± 52,3	24,4 ± 8,02	31,9 ± 11,4	4,16 ± 0,238
Рекомбинантный huFLT3L	23,5 ± 3,84	215 ± 35,4	17,1 ± 4,51	0,785 ± 0,0441

*Cl/F и период полужизни являются оценочными показателями для Fc-слитых белков из-за неполной конечной экстраполяции.

Пример 12.

Способность вариантов FLT3L-Fc вызывать пролиферацию и экспансию cDC1.

В этом примере мы сравнили способность восьми различных слитых белков человеческого лиганда FLT3 - человеческого Fc (SEQ ID NO: 1-8) индуцировать пролиферацию и экспансию обычных дендритных клеток подтипа 1 (cDC1) у C57Bl/6.

Способы.

Селезенки собирали у мышей C57Bl/6, представленных на фиг. 11, на 11 день после инъекции при 4°C в растворе HupoThermosol (BioLife Solutions). Затем селезенки диссоциировали, используя диссоциатор gentleMACS (Miltenyi Biotec) с нагревателями, в соответствии с протоколом производителя. После ферментативного расщепления суспензию клеток фильтровали через клеточное сито с диаметром пор 70 мкм. Оставшуюся пробирку и сито промывали 1 раз 15-20 мл RPMI и собирали вместе с остальной частью образца. Клетки центрифугировали при 500 г в течение 5 мин при комнатной температуре. Супернатант сливали, и клетки промывали 1 раз PBS. Остаточные эритроциты лизировали добавлением 2 мл лизирующего буфера ACK к каждому образцу на 1-2 мин при комнатной температуре. К образцам добавляли окрашивающий буфер для проточной цитометрии (BD Bioscience), чтобы остановить активность лизиса ACK. Клетки центрифугировали и дополнительно промывали PBS. Затем образцы окрашивали с помощью набора Live/Dead Fixable Aqua Dead Cell Stain Kit (ThermoFisher) при разведении 1:750 в течение 15 мин при 4°C. Клетки промывали 2 раза окрашивающим буфером для проточной цитометрии, затем блокировали Fc в течение 30 мин при 4°C. Антитела для проточной цитометрии (Biolegend) добавляли непосредственно к заблокированным образцам и инкубировали при 4°C в течение 30 мин без вращения или промывки Fc Block. Клетки промывали 2 раза, ресуспендировали в буфере для окрашивания и анализировали с помощью анализатора LSR Fortessa FACS. Исходные данные были проанализированы с помощью FlowJo X (BD Bioscience).

Результаты.

Данные продемонстрировали способность восьми слитых белков человеческого лиганда FLT3-Fc с различными вариантами Fc (SEQ ID NO: 1-8) вызывать экспансию обычных дендритных клеток селезенки подтипа 1 (cDC1) in vivo на 11-й день у мышей была больше, чем способность рекомбинантного лиганда FLT3 после введения однократной дозы на 0 день. Результаты обобщены в табл. 12 и показаны на фиг. 12.

Таблица 12

Средняя частота cDC1 в селезенке на 11 день у мышей C57Bl/6, которым инъекцировали варианты FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 1-8 на 0 день

Вариант FLT3L-Fc с SEQ ID NO:	% cDC1 в общем количестве MNC
1 – Expi293	19,8
1 - ExpiCHO	17,9
2	17,85

3	14,8
4	11,62
5	20,2
6	15,05
7	14,62
8	12,87
Рекомбинантный huFLT3L	2,8
Исходный уровень	1,36

Пример 13. Активность вариантов FLT3L-Fc *in vitro* в анализе пролиферации клеток.

В этом примере мы сравнили активность *in vitro* четырех различных слитых белков человеческого лиганд FLT3 - человеческого Fc: слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческого бесшарнирный IgG1 (SEQ ID NO: 1), слитого белка человеческого лиганд FLT3 (Δ 5 АК) - человеческого IgG4 (S228P/F234A/L235A) (SEQ ID NO: 6), слитого белка человеческого лиганд FLT3 - человеческого бесшарнирный IgG1 (M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 9), или слитого белка человеческого лиганд FLT3 (Δ 5 АК) - человеческого IgG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) (SEQ ID NO: 14). Для оценки активности *in vitro* мы использовали анализ пролиферации клеток AML5. Способы описаны выше в примере 5.

Результаты.

Эти данные продемонстрировали активность четырех слитых белков человеческого лиганд FLT3-Fc с различными вариантами Fc (SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14) в отношении индукции FLT3-зависимой пролиферации клеток AML5 была сходной, при этом значения EC50 варьировались между 0,037-0,050 нМ. Результаты обобщены в табл. 13 и показаны на фиг. 13.

Таблица 13
Значения EC50 для связывания варианта FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 1,6,9 и 14
в анализе пролиферации AML5

Вариант FLT3L-Fc с SEQ ID NO:	EC50 (нМ)
1	0,050
6	0,048
9	0,037
14	0,046

Пример 14. Активность вариантов FLT3L-Fc *in vitro* в анализе дифференцировки cDC1.

В этом примере мы сравнили активность *in vitro* четырех различных слитых белков человеческого лиганд FLT3 - человеческого Fc в отношении дифференцировки CD34+ стволовых клеток костного мозга человека в обычные дендритные клетки подтипа 1 (cDC1).

Способы.

96-луночные плоскодонные планшеты для культур ткани (Falcon, 353072) покрывали рекомбинантным DLL1 (R&D Systems, 1818-DL-050) следующим образом. DLL1 восстанавливали в PBS для получения исходного раствора с концентрацией 500 мкг/мл. Исходный раствор разбавляли DPBS (Corning, 21-030-CV) до конечной рабочей концентрации 5 мкг/мл, и 100 мкл этого исходного раствора вносили в каждую лунку. Планшеты герметично закрывали и помещали на плоскую поверхность при 4°C на ночь.

CD34+ стволовые клетки костного мозга от 13 здоровых доноров размораживали на водяной бане при 37°C и переносили в полную среду (Alpha-Mem (Gibco, 12561056), 10% инактивированная нагреванием FCS, 1x Pen/Strep). Для выделения клеток по 20000 клеток на лунку помещали в 96-луночный круглодонный планшет для культуры ткани.

На следующий день планшеты, покрытые DLL1, промывали 3 раза DBPS, затем 10000 выделенных клеток на лунку культивировали с 20 нг/мл человеческого GM-CSF, 20 нг/мл человеческого SCF, 2,5 нг/мл человеческого IL-4 и различными исследуемыми препаратами. На 6 день половину среды удаляли и к клеткам добавляли свежие цитокины и соединения. На 14 день клетки собирали. Затем к клеткам добавляли окрашивающие антитела и инкубировали в течение 30 мин при 4°C. Затем клетки дважды промывали окрашивающим буфером для проточной цитометрии и анализировали на анализаторе LSR Fortessa FACS (BD Bioscience). Исходные данные были проанализированы с помощью FlowJo X (BD Bioscience).

Результаты.

Эти данные продемонстрировали активность четырех слитых белков человеческого лиганд FLT3-Fc с различными вариантами Fc (SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14) в индукции дифференцировки cDC1 *in vitro* из первичных CD34+ стволовых клеток костного мозга человека была аналогичной, со значениями EC50 в диапазоне 0,788-1,252 нМ. Результаты обобщены в табл. 14 и показаны на фиг. 14.

Таблица 14

Значения EC50 для дифференцировки CD34+ стволовых клеток человека в cDC1 при помощи белков, соответствующих варианту FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14

Вариант FLT3L-Fc с SEQ ID NO:	EC50 (нМ)
1	1,252
6	1,031
9	0,915
14	0,788

Пример 15.

Активность *in vitro* вариантов FLT3L-Fc в стимуляции выживаемости cDC1.

В этом примере мы сравнили активность *in vitro* четырех различных слитых белков человеческий лиганд FLT3 - человеческий Fc в отношении повышения выживаемости обычных дендритных клеток подтипа 1 (cDC1), полученных из человеческих PBMC.

Способы.

Свежие PBMC шестнадцати здоровых людей-доноров были получены от PPA Research Group Inc. Пан-DC были выделены из PBMC в соответствии с протоколом производителя для набора EasySep Human Pan-DC Pre-Enrichment Kit (Stemcell Technologies, Inc, 19251). Затем пан-DC окрашивали красителем eBioscience Cell Proliferation Dye eFluor 450 (Invitrogen, 65-0842-85) в течение 8 минут на водяной бане при 37°C. После окрашивания красителем для оценки пролиферации клеток клетки промывали 2 раза и ресуспендировали с полной RPMI. 100000 клеток на лунку помещали в 96-луночный круглодонный планшет для культуры ткани, и титры соединений добавляли к клеткам до конечного объема 200 мкл на лунку. Планшеты герметизировали воздухопроницаемым герметиком для планшетов (Breathe Easy Sealing Membrane, Millipore Sigma, Z380059-1Pak), а затем инкубировали в течение 4 дней при 37°C. После инкубации клетки промывали окрашивающим буфером для проточной цитометрии и блокировали Fc (Human TruStain FcX Biolegend, 422302) в течение по меньшей мере 10 мин при 4°C. Затем окрашивающие антитела добавляли непосредственно к клеткам и инкубировали в течение 30 мин при 4°C. Затем клетки дважды промывали окрашивающим буфером для проточной цитометрии и анализировали на анализаторе LSR Fortessa FACS (BD Bioscience). Исходные данные были проанализированы с помощью FlowJo X (BD Bioscience).

Результаты.

Данные продемонстрировали активность 4 слитых белков человеческий лиганд FLT3-Fc с различными вариантами Fc (SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14) в увеличении первичной выживаемости cDC1 человека *in vitro* была аналогичной, со значениями EC50 в диапазоне 0,067-0,102 нМ. Результаты обобщены в табл. 15 и показаны на фиг. 15.

Таблица 15

Значения EC50 в отношении стимуляции выживаемости cDC1 при помощи белков, соответствующих варианту FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14

Вариант FLT3L-Fc с SEQ ID NO:	EC50 (нМ)
1	0,067
6	0,102
9	0,102
14	0,087

Пример 16.

Связывание вариантов FLT3L-Fc с FLT3 *in vitro*.

В этом примере мы сравнили связывание *in vitro* четырех различных слитых белков человеческий лиганд FLT3 - человеческий Fc с рекомбинантным человеческим FLT3 с помощью ИФА. Способы описаны выше в примере 6.

Результаты.

Эти данные продемонстрировали, что связывание с человеческим рецептором FLT3 было сходным для четырех слитых белков человеческий лиганд FLT3 - человеческий Fc с различными вариантами Fc (SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14) со значениями EC50 0,70-0,92 нМ. The results are summarized in Table 16 and depicted in Figure 16.

Таблица 16

Значения EC50 для связывания варианта FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14 с рекомбинантным человеческим FLT3

Вариант FLT3L-Fc с SEQ ID NO:	EC50 (нМ)
1	0,81
6	0,70
9	0,88
14	0,92

Пример 17

Связывание вариантов FLT3L-Fc с FcRn *in vitro*

В этом примере мы сравнили связывание *in vitro* четырех различных слитых белков человеческий лиганд FLT3 - человеческий Fc с рекомбинантным человеческим FcRn с помощью ИФА. Способы описаны выше в примере 7.

Результаты

Данные продемонстрировали, что мутации M252Y/S254T/T256E в области Fc человеческого IgG приводят к улучшенному связыванию FcRn с SEQ ID NO: 9 и 14 по сравнению с их аналогами без этих мутаций (SEQ ID NO: 1 и 6). 38-кратное увеличение связывания FcRn наблюдали для Flt3L-Fc в формате бесшарнирного IgG1 (SEQ ID NO: 1 и 9) по сравнению с 2-кратным увеличением в формате IgG4 (SEQ ID NO: 6 и 14). Результаты обобщены в табл. 16 и показаны на фиг. 16.

Таблица 17

Значения EC50 для связывания варианта FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14 с рекомбинантным человеческим FcRn

Вариант FLT3L-Fc с SEQ ID NO:	EC50 (нМ)
1	2332
6	365,00
9	61
14	178

Пример 18.

Способность вариантов FLT3L-Fc конкурировать за связывание с человеческим FcγRI.

В этом примере мы сравнили *in vitro* способность четырех различных слитых белков человеческий лиганд FLT3 - человеческий Fc конкурировать за связывание рекомбинантного человеческого FcγRI с молекулой человеческого IgG. Для оценки способности конкурировать за связывание с FcγRI, мы использовали гомогенный анализ усиленной за счет эффекта близости люминесценции (AlphaScreen® от Perkin Elmer). Способы описаны выше в примере 8.

Результаты.

Эти данные продемонстрировали, что ни один из 4 слитых белков человеческий лиганд FLT3-Fc с различными вариантами Fc (SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14) не может полностью конкурировать с человеческим IgG за связывание с FcγRI в самых высоких протестированных концентрациях. Человеческие антитела изотипического контроля IgG1 и IgG4 продемонстрировали полные кривые зависимости от дозы, при этом изотип IgG4 продемонстрировал меньшую конкуренцию по сравнению с IgG1. Результаты обобщены в табл. 18 и показаны на фиг. 18.

Таблица 18

Значения EC50 в отношении способности варианта FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14 конкурировать с молекулой человеческого IgG за связывание с рекомбинантным человеческим FcγRI

Вариант FLT3L-Fc с SEQ ID NO:	EC50 (нМ)
1	Н/Д
6	Н/Д
9	Н/Д
14	Н/Д
Изотип hIgG1	5,25
Изотип hIgG4	14,54

Пример 19.

Способность вариантов FLT3L-Fc конкурировать за связывание с человеческим FcγRIIIa.

В этом примере мы сравнили *in vitro* способность четырех различных слитых белков человеческого лиганд FLT3 - человеческий Fc конкурировать за связывание рекомбинантного человеческого FcγRIIIa (вариант Val176) с молекулой человеческого IgG. Для оценки способности конкурировать за связывание с FcγRIIIa, мы использовали гомогенный анализ усиленной за счет эффекта близости люминесценции (AlphaScreen® от Perkin Elmer). Способы описаны выше в примере 9.

Результаты.

Результаты продемонстрировали, что ни один из 4 слитых белков человеческого лиганд.

FLT3 - Fc с различными вариантами Fc (SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14) не могут полностью конкурировать с человеческим IgG за связывание с FcγRIIIa (вариант Val176). Только изотипический контроль антитела IgG1 человека продемонстрировал полную кривую зависимости от дозы. Результаты обобщены в табл. 19 и показаны на фиг. 19.

Таблица 19

Значения EC50 в отношении способности варианта FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14 конкурировать с человеческим IgG за связывание с рекомбинантным человеческим FcγRIIIa (V-вариант)

Вариант FLT3L-Fc с SEQ ID NO:	EC50 (нМ)
1	Н/Д
6	Н/Д
9	Н/Д
14	Н/Д
Изотип hIgG1	38,80
Изотип hIgG4	368,30

Пример 20.

Связывание вариантов FLT3L-Fc с C1q человека *in vitro*.

В этом примере мы сравнили *in vitro* связывание четырех слитых белков человеческого лиганд FLT3 - человеческий Fc с рекомбинантным человеческим C1q. Для оценки *in vitro* связывания с C1q мы использовали ИФА. Способы описаны выше в примере 10.

Результаты.

Эти данные продемонстрировали, четыре слитых белка человеческого лиганд FLT3 - Fc с различными вариантами Fc (SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14) лишены способности связываться с C1q. Изотипические контроли IgG1 и IgG4 человека продемонстрировали связывание с C1q, при этом изотип IgG4 продемонстрировал пониженное связывание по сравнению с IgG1. Результаты приведены в табл. 20 и показаны на фиг. 20.

Таблица 20

Значения EC50 для вариантов FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14.
Связывание с рекомбинантным человеческим C1q

Вариант FLT3L-Fc с SEQ ID NO:	EC50 (нМ)
1	Н/Д
6	Н/Д
9	Н/Д

14	Н/Д
Изотип hIgG1	8,44
Изотип hIgG4	13,71

Пример 21.

Фармакокинетика однократной дозы вариантов FLT3L-Fc у яванского макака.

В этом примере мы сравнили фармакокинетику однократной дозы четырех различных слитых белков человеческий лиганд FLT3 - человеческий Fc у яванского макака.

Способы.

Четыре варианта FLT3L-Fc (SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14) вводили яванским макакам n=3/группа (Covance, штат Техас) в дозе 0,5 мг/кг путем однократной внутривенной (в/в) и подкожной (п/к) инъекции, чтобы охарактеризовать их основные ФК профили. Серийные образцы сыворотки, собранные у макак, анализировали с помощью анализа U-PLEX FLT3L (Meso Scale Discovery, MSD) в соответствии с инструкциями производителя. Для калибровочной кривой использовали соответствующие отдельные слитые белки лиганда FLT3 в качестве эталонных стандартов в матрице макак с пиками, аппроксимированной для 4-параметрической логистической модели с весовой функцией 1/Y². Концентрации аналита определяли по электрохемилюминесцентным сигналам, аппроксимированным к калибровочной кривой. Профили концентрации в сыворотке от времени использовали для расчета среднего значения ± стандартное отклонение ФК параметров сыворотки с помощью некомпартментного ФК анализа.

Результаты.

Фармакокинетический (ФК) анализ продемонстрировал, что все 4 Fc-слитых белка имели подобную IgG фармакокинетику с диапазоном значений Cl 4,71-7,74 мл/день/кг (таблица 21) после внутривенного введения яванским макакам. Аналогичную фармакокинетику наблюдали после подкожного введения с биодоступностью в диапазоне 66,8-91,4%. SEQ ID NO: 9 и 14, содержащие модификации M252Y/S254T/T256E, имели уменьшенный клиренс по сравнению с немодифицированной последовательностью, что согласуется с улучшенным связыванием FcRn. Результаты приведены в табл. 21 и показаны на фиг. 21A-21B.

Таблица 21

Значения ФК для однократной дозы для вариантов FLT3L-Fc SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14 у яванских макак

Вариант FLT3L-Fc SEQ ID NO:	Внутривенный		Подкожный	
	AUC _{0-last} (мкг*день/мл)	Cl (мл/день/кг)	AUC _{0-last} (мкг*день/мл)	Cl/F (мл/день/кг)
1	59,3 ± 5,29	7,74 ± 1,35	54,2 ± 5,04	9,29 ± 0,91
6	82,4 ± 15,6	6,23 ± 1,31	66,2 ± 20,1	7,98 ± 2,10
9	73,8 ± 12,2	6,89 ± 1,08	49,3 ± 3,36	9,16 ± 1,01
14	107 ± 11,6	4,71 ± 0,502	79,4 ± 30,4	7,04 ± 3,27

Пример 22.

Способность вариантов FLT3L-Fc вызывать пролиферацию cDC1 у яванского макака.

В этом примере мы сравнили способность четырех различных вариантов FLT3L-Fc (SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14) индуцировать пролиферацию и экспансию обычных дендритных клеток подтипа 1 (cDC1) у яванского макака.

Способы.

Образцы цельной крови яванских макак, которым вводили одну из SEQ ID NO: 1, 6, 9 или 14 на 0 день, отбирали в пробирки для забора крови с натрий-гепарином в указанные моменты времени. Сто микролитров каждого образца переносили в пробирки для проточной цитометрии, содержащие антитела для проточной цитометрии и блокатор Fc. Клетки инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем дважды промывали 1X DPBS-CMF. Затем остаточные эритроциты лизировали в течение 8-12 минут в темноте при комнатной температуре с помощью 1 мл 1X лизирующего раствора для проточной цитометрии (BD Biosciences). После инкубации образцы центрифугировали и один раз промывали путем добавления 1X DPBS-CMF (1 мл). Затем образцы ресуспендировали в 125 мкл 1X DPBS-CMF и 100 мкл частиц CountBright для сбора данных на анализаторе Canto FACS (BD Biosciences). Исходные данные были проанализированы с помощью FlowJo X (BD Bioscience).

Результаты.

Эти данные продемонстрировали сходную способность четырех слитых белков человеческий лиганд FLT3 - Fc с различными вариантами Fc (SEQ ID: 1, 6, 9 и 14) вызывать экспансию количества обычных дендритных клеток подтипа 1 (cDC1) в периферической крови яванского макака с 0 по 14 день после однократного внутривенного или подкожного введения. Количество cDC1 в каждой группе постепенно снижалось до исходного уровня в период с 14 по 38 день после введения тестируемого препарата со ско-

ростью, которая соответствовала соответствующему снижению сывороточных уровней слитых белков лиганд FLT3 - Fc, как показано на фиг. 21. Эти результаты показаны на фиг. 22A-22B.

Пример 23.

Противоопухолевая активность мышинового суррогатного слитого белка FLT3L-Fc.

В этом примере мы продемонстрировали противоопухолевую активность мышинового суррогатного слитого белка FLT3L-Fc (SEQ ID NO: 20) на мышинной модели опухоли.

Способы.

Восьминедельным мышам C57Bl/6 (Jackson Laboratory) подкожно инокулировали $2,5 \times 10^5$ клеток MC38. Затем мышей рандомизировали, когда объем опухоли достигал 45-55 мм³ на 0 день, и им внутрибрюшинно вводили дозу SEQ ID NO: 20, или изотипический контроль мышинового IgG2a с подвергнутой сайленсингу Fc (N297A) в указанной концентрации в течение того же дня. Опухоли измеряли 3 раза в неделю штангенциркулем. Объемы опухоли рассчитывали с использованием следующего уравнения: (наибольший диаметр * наименьший диаметр²)/2.

Результаты.

Данные продемонстрировали дозозависимое ингибирование роста опухолей MC38 у мышей C57Bl/6 после однократного внутрибрюшинного введения мышинным слитым белком лиганд FLT3 - Fc (SEQ ID NO: 20) на 0 день. Группы, которым вводили 150 мкг/кг, 750 мкг/кг и 3750 мкг/кг SEQ ID NO: 20, демонстрируют значительно более медленные темпы роста опухоли по сравнению с группой изотипического контроля. Результаты показаны в табл. 22 и показаны на фиг. 23.

Таблица 22

Ингибирование роста опухоли (TGI) на 14 день после введения дозы SEQ ID NO: 20 относительно изотипического контроля в мышинной модели опухоли MC38

Доза	TGI (%)	p-значение
3750 мкг/кг	52,67	< 0,0001
750 мкг/кг	38,68	< 0,0001
150 мкг/кг	14,51	< 0,0035
30 мкг/кг	-2,35;	не значимо

Пример 24.

Экспансия внутриопухолевых и периферических cDC1 у мышей, имеющих опухоль.

В этом примере мы продемонстрировали экспансия внутриопухолевых и периферических обычных дендритных клеток подтипа 1 (cDC1) у мышей, имеющих опухоль, с помощью слитого белка FLT3L-Fc с использованием мышинового суррогата (SEQ ID NO: 20).

Способы.

Опухоли и селезенки собирали на 7 день после введения и отправляли O/N при 4°C в растворе NuroThermosol (BioLife Solutions) от CRO. Затем опухоли и селезенки диссоциировали с использованием диссоциатора softMACS (Miltenyi Biotec) с нагревателями в соответствии с протоколом производителя. После ферментативного расщепления суспензию клеток фильтровали через клеточное сито с диаметром пор 70 мкм. Оставшуюся пробирку и сито промывали 1 раз 15-20 мл RPMI и собирали вместе с остальной частью образца. Клетки центрифугировали при 500×g в течение 5 мин при комнатной температуре. Супернатант сливали, и клетки промывали 1 раз PBS. Остаточные эритроциты лизировали из селезенки путем добавления 2 мл лизирующего буфера АСК к каждому образцу на 1-2 мин при комнатной температуре. К образцам добавляли окрашивающий буфер для проточной цитометрии (BD Bioscience), чтобы остановить активность лизиса АСК. Клетки центрифугировали и дополнительно промывали PBS. Затем образцы окрашивали с помощью набора Live/Dead Fixable Aqua Dead Cell Stain Kit (ThermoFisher) при разведении 1:750 в течение 15 мин при 4°C. Десять микролитров клеток из каждого образца были взяты для подсчета с помощью 123count eBeads (eBiosciences) в соответствии с протоколом производителя. Клетки промывали 2 раза окрашивающим буфером для проточной цитометрии, затем блокировали Fc в течение 30 мин при 4°C. Антитела для проточной цитометрии (Biolegend) добавляли непосредственно к заблокированным образцам и инкубировали при 4°C в течение 30 мин без вращения или промывки Fc Block. Клетки промывали 2 раза, ресуспендировали в буфере для окрашивания и анализировали с помощью анализатора LSR Fortessa FACS. Исходные данные были проанализированы с помощью FlowJo X (BD Bioscience).

Результаты.

Результаты продемонстрировали дозозависимое увеличение количества обычных дендритных клеток подтипа 1 (cDC1) в опухолях (фиг. 24A) или в селезенке (фиг. 24B) на модели опухоли MC38 после однократного внутрибрюшинного введения суррогатного мышинового слитого белка лиганд FLT3 - Fc (SEQ ID NO: 20) на 0 день. Группы, получавшие 750 мкг/кг и 3750 мкг/кг SEQ ID NO: 20, продемонстрировали значительное увеличение количества cDC1 в опухолях по сравнению с группой изотипа, в то время как группы, получавшие 750 мкг/кг и 3750 мкг/кг SEQ ID NO: 20, продемонстрировали значительное увеличение количества cDC1 в селезенке по сравнению с группой изотипа. Аналогичное увеличение

количества сDC1 в опухолях и селезенке наблюдали в группах, которым вводили 750 мкг/кг и 3750 мкг/кг SEQ ID NO: 20. Результаты показаны в табл. 23 и показаны на фиг. 24.

Таблица 23

Кратность изменения сDC1 в опухоли и селезенке на 7 день после введения дозы SEQ ID NO: 20 относительно изотипического контроля в мышинной модели опухоли MC38

Доза	Кратность изменения сDC1 в опухоли	Кратность изменения сDC1 в селезенке
3750 мкг/кг	65,57	50,7
750 мкг/кг	44,21	81,76
150 мкг/кг	4,72	6,84
30 мкг/кг	-0,17	4,18

Пример 25.

Оценка содержания сиаловой кислоты в восьми вариантах FLT3L-Fc.

В этом примере мы определили общее содержание сиаловой кислоты в восьми конструкциях Flt3L-Fc. Для оценки содержания сиаловой кислоты мы выполнили химическое высвобождение сиаловых кислот с последующей флуоресцентной меткой и обращенно-фазовым разделением с детектированием флуоресценции.

Способы.

Белки из конструкций Flt3L-Fc с SEQ ID NO: 1-8 разбавляли водой до 10 или 50 мкг/мл. Сиаловые кислоты высвобождали слабым кислотным гидролизом уксусной кислотой, отделяли от белка при помощи фильтрации и флуоресцентно метили 1,2-диамино-4,5-метилendioксибензол дигидрохлоридом (DMB) с помощью реакции восстановительного аминирования. Затем меченые продукты сиаловой кислоты разделяли при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки C18 с детектированием флуоресценции при 373 нм (возбуждение) и 448 нм (излучение). Концентрации присутствующих N-ацетилнейраминовой кислоты (NANA) и N-гликолилнейраминовой кислоты (NGNA) определяли по идентично помеченной 6-точечной стандартной кривой и выражали как мольное соотношение содержания сиаловой кислоты и белка.

Результаты.

Результаты представлены в табл. 24.

Таблица 24

Содержание сиаловой кислоты в SEQ ID NO: 1-8

Вариант FLT3L-Fc SEQ ID NO:	моль/моль NANA	моль/моль NGNA
1	16,5	Н/О*
2	13,7	ND
3	15,2	ND
4	17,4	ND
5	14,3	ND
6	15,4	ND
7	8,1	ND
8	13,0	ND

* Н/О - не обнаружено.

Данные, полученные для SEQ ID NO: 1-8, показали аналогичные количества N-ацетилнейраминовой кислоты (NANA) в каждом образце, в среднем 15 моль/моль. Было отмечено одно исключение, в котором SEQ ID NO: 7 содержит только 8 моль/моль сиаловой кислоты. Также наблюдали малозаметную тенденцию, при которой содержание сиаловой кислоты снижалось в конструкциях, содержащих усечение на С-конце части Flt3L слитых белков (конструкции SEQ ID NO: 2 и 7 относительно SEQ ID NO: 1; конструкции SEQ ID NO: 6 и 8 относительно SEQ ID NO: 4), что указывает на то, что в этой области содержится большая часть сиаловой кислоты. Дальнейшим развитием этой идеи стало наблюдение, что удаление N-гликана из лигандного домена не привело к значительному снижению содержания сиаловой кислоты, что показано сравнением SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 1.

Было показано, что общее содержание сиаловой кислоты имеет положительную корреляцию с ФК в мкАт и Fc-слитых белках, что согласуется с данными, опубликованными, например, Li, et al., J Pharm Sci (2015) 104:1866-1884; и Liu, et al., Protein Cell. (2018) 9(1):15-32.

Пример 26.

Оценка содержания сиаловой кислоты в четырех вариантах FLT3L-Fc.

В этом примере мы определили содержание сиаловой кислоты в двух N-гликанах FLT3L в положениях 100 и 123 SEQ ID NO: 1, 6, 9, и 14 ("Asn100" и "Asn123", соответственно).

Способы.

Выполняли гидролиз белка с последующим разделением на обращенной фазе с детектированием при помощи масс-спектрометрии.

После денатурации, восстановления и карбоксиметилирования цистеина белки из SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14 расщепляли в течение 6 ч при 37°C, используя соотношение фермент: субстрат (масс: масс) 1:10 для смеси Lys-C и Glu-C. Затем расщепление останавливали добавлением трифторуксусной кислоты до конечной концентрации 0,1%. Полученные пептиды Lys-C/Glu-C разделяли с помощью обращенно-фазовой градиентной СВЭЖХ на колонке C18. Разделение пептидов контролировали при 214 нм перед элюированием на вход масс-спектрометра Thermo Scientific QE HF Orbitrap, работающего в положительном, зависимом от данных режиме обнаружения. Соотнесение N-гликановых пептидов было основано на сопоставлении наблюдаемых масс интактных пептидов в анализе методом ЖХ/МС с массами, спрогнозированными на основе теоретического расщепления Lys-C и Glu-C с SEQ ID NO: 1, 6, 9, и 14.

Результаты.

Результаты представлены в табл. 25.

Таблица 25

Анализ сиалилирования вариантов FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 1, 6, 9, и 14

	SEQ ID NO. 1		SEQ ID NO. 6		SEQ ID NO. 9		SEQ ID NO. 14	
	Сиалированные пептиды ¹ (%)	Занятость ² (%)	Сиалированные пептиды ¹ (%)	Занятость ² (%)	Сиалированные пептиды ¹ (%)	Занятость ² (%)	Сиалированные пептиды ¹ (%)	Занятость ² (%)
Asn 100	43	66	43	64	33	61	46	63
Asn 123	63	70	57	68	39	63	57	67
Относительное содержание сиалированных N-гликанов FLT3L, скорректированное по занятости (%)								
Asn 100	65		68		54		72	
Asn 123	90		84		62		94	
Среднее по двум сайтам (%)								
	77		76		58		83	

¹ N-гликаны FLT3L с одним или более звеньями сиаловой кислоты. Определенный процент, включая асиалилированные пептиды.

² Занятость N-гликанов в двух сайтах определяли при помощи пептидного картирования.

Молекулярные массы N-гликозилированных пептидов соответствовали прогнозируемым массам, основанным на аминокислотных последовательностях конструкций FTL3L-Fc. FTL3L-Fc с SEQ ID NO: 1, 6 и 14 содержали постоянный уровень молекул с одним или более звеньями сиаловой кислоты (43-63%, табл. 25). FTL3L-Fc с SEQ ID NO: 9 продемонстрировал снижение примерно на 10% для Asn 100 и 24% для Asn 123 (табл. 25). Занятость сайтов N-гликанов лиганда для SEQ ID NO: 1, 6, 9 и 14 была постоянной для всех четырех протестированных молекул и варьировалась от 61 до 70% по двум сайтам (табл. 25).

Процент N-гликанов лиганда, содержащих по меньшей мере одно звено сиаловой кислоты, корректировали на процентную занятость в каждом сайте и усредняли по двум сайтам, чтобы обеспечить непосредственное сравнение между конструкциями (табл. 25). После коррекции и усреднения FTL3L-Fc с SEQ ID NO: 1, 6 и 14 продемонстрировали, что общий уровень сиалированных N-гликанов лиганда находится в диапазоне от 76 до 83%; тогда как FTL3L-Fc с SEQ ID NO: 9 показали более низкий общий уровень - 58%.

Пример 27.

Конформационная стабильность вариантов FLT3L-Fc.

В этом примере мы оценили конформационную стабильность вариантов FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 1-9 и SEQ ID NO: 14.

Каждую конструкцию FLT3L-Fc получали в матрице из 20 mM фосфата натрия, 9% сахарозы, 0,02% PS80 pH 6,5 и загружали в капилляр. Собственную флуоресценцию измеряли с помощью прибора для нанодифференциальной сканирующей флуориметрии (NanoTemper), когда образцы нагревали от 25 до 95°C. Отношение сигнала флуоресценции при 350/330 нм было построено в зависимости от температуры для сравнения профилей плавления каждого образца. Для каждой конструкции были выполнены повторные измерения.

Данные, полученные для вариантов FLT3L-Fc SEQ ID NO: 1-8, демонстрируют аналогичную конформационную стабильность с температурами начала деградации (T_{on}) более 55°C для каждого варианта FLT3L-Fc. FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 3 имеет более низкую T_{m1} по сравнению с тремя другими конструкциями FLT3L-Fc IgG4, что указывает на то, что мутация L235E слегка дестабилизирует, что приводит к более низкой конформационной стабильности. Результаты для конструкций FLT3L-Fc IgG1 также демонстрируют, что FLT3L-Fc с SEQ ID NO 5 имеет пониженные T_{on} и T_{m1} по сравнению с тремя другими конструкциями IgG1 (табл. 26).

Увеличивающий период полужизни мутация YTE снижает значение T_{m1} вариантов FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 9 и 14. Несмотря на это изменение, температура начала деградации остается намного выше физиологической температуры (табл. 26).

Таблица 26
Конформационная стабильность с помощью нанодифференциальной сканирующей флуориметрии

FLT3L-Fc Variant SEQ ID NO:	T _{on} (°C)	T _{m1} (°C)
1	60.3	67.4
2	60.6	67.6
3	59.5	65.3
4	63.5	68.8
5	55.0	66.3
6	64.2	68.4
7	59.5	71.3
8	64.3	68.9
9	51.0	55.2
14	49.4	52.3

Пример 28.

Исследование комбинации FLT3L-Fc и анти-PD1.

В этом примере мы продемонстрировали комбинированные эффекты антитела к PD1 (клон RMP1-14) и слитого белка FLT3L-Fc с использованием SEQ ID NO: 20 (мышинный суррогат) на сингенной мышинной модели опухоли.

Методы.

Восьминедельным мышам C57BL/6 (Jackson Laboratory) подкожно инокулировали $2,5 \times 10^5$ клеток MC38. Затем мышей рандомизировали, когда объем опухоли достигал 45-55 мм³ на 0 день, и вводили внутрибрюшинно FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 20, антитело к PD-1 мыши (клон RMP1-14) или изотипический контроль в указанных концентрациях и частотах дозирования. Опухоли измеряли по меньшей мере 2 раза в неделю штангенциркулем. Объемы опухоли рассчитывали с использованием следующего уравнения: (наибольший диаметр * наименьший диаметр²)/2.

Результаты.

Результаты продемонстрировали умеренное ингибирование роста опухолей MC38 у мышей.

C57BL/6 после лечения одним агентом либо одним из слитых белков мышинный лиганд FLT3 - Fc (SEQ ID NO: 20) или антителом к PD-1 мыши, в то время как комбинированная терапия антителом к PD1 (клон RMP1-14) и слитым белком FLT3L-Fc обеспечивала сильное ингибирование роста опухоли. Результаты приведены на фиг. 25.

Пример 29.

Исследование комбинации FLT3L-Fc и анти-CTLA4.

В этом примере мы продемонстрировали комбинированные эффекты антитела к CTLA4 (клон 9D9) и слитого белка FLT3L-Fc с использованием SEQ ID NO: 20 (мышинный суррогат) на сингенной мышинной модели опухоли.

Методы.

Девятинедельным мышам BALB/c (Taconic) подкожно инокулировали 8×10^5 клеток CT26. Затем мышей рандомизировали, когда объем опухоли достигал 60-70 мм³ на 0 день, и вводили внутрибрюшинно FLT3L-Fc с SEQ ID NO: 20, антитело к CTLA4 мыши (клон 9D9) или изотипический контроль в указанных концентрациях и частотах дозирования. Опухоли измеряли по меньшей мере 2 раза в неделю штангенциркулем. Объемы опухоли рассчитывали с использованием следующего уравнения: (наибольший диаметр * наименьший диаметр²)/2.

Результаты.

Результаты продемонстрировали умеренное ингибирование роста опухолей CT26 у мышей после лечения одним агентом либо одним из слитых белков мышинный лиганд FLT3 - Fc (SEQ ID NO: 20) или антителом к CTLA4 мыши, в то время как комбинированная терапия антителом к CTLA4 (клон 9D9) и слитым белком FLT3L-Fc обеспечивала сильное ингибирование роста опухоли. Результаты приведены на фиг. 26.

Пример 30.

Влияние FLT3L на иммуногенность вакцины против HBV на мышинной модели хронического HBV.

Мы оценили потенциальный эффект FLT3L на иммуногенность вакцины против HBV в контексте хронического HBV с использованием мышинной модели аденоассоциированного вируса (AAV)-HBV (Di-

on, et al., J Virol. (2013) 87(10):5554-63; и Yang, et al., Cell Mol Immunol. (2014) 11(1):71-8). Также были протестированы другие иммуномодуляторы, включая антитела, нацеленные на PD-1, CTLA-4 и CD137.

Способы.

В этой модели мышей C57BL/6 трансдуцировали вектором AAV, кодирующим геном HBV длиной 1,2× (мыши с AAV-HBV), что приводило к стойкой продукции белка HBV и вирионов в гепатоцитах, сопровождающейся антигенемией и виремией в сыворотке. Мышам с AAV-HBV вводили 3 дозы вакцины против HBV, которая представляет собой аренавирусный вектор, экспрессирующий антигены HBV, включая HBsAg, коровый антиген и полимеразу. Мыши получали солевой раствор, FLT3L мыши, ингибирующие антитело к PD-1 мыши, ингибирующее антитело к CTLA-4 мыши, или стимулирующее антитело к CD137 мыши. Контрольная группа мышей получала только вакцину против HBV, но без AAV-HBV, чтобы определить, как повлияла иммуногенность вакцины против HBV в контексте хронического HBV. ELISPOT на HBV-специфический IFN- γ проводили с использованием селезенок всех животных в конце исследования (на 105 день после первой вакцинации). Схема этого исследования иммуногенности AAV-HBV показана на фиг. 27, а группы лечения показаны в табл. 27. Данные выражали после вычитания фонового сигнала в контрольных лунках без пептидов. Статистический анализ проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты.

Ответы в ELISPOT на специфичные для HBsAg, корового антигена HBV и полимеразы HBV IFN- γ приведены на фиг. 28A-C. Устойчивые ответы в ELISPOT наблюдали для всех 3 антигенов HBV у мышей без персистирующего HBV. Напротив, ответы в ELISPOT, полученные от мышей с AAV-HBV, которые получали только вакцину против HBV, были значительно снижены, демонстрируя толерантность Т-клеток к белкам HBV у мышей с AAV-HBV. У этих мышей комбинированное введение FLT3L и вакцины против HBV значительно увеличивало ответы в ELISPOT HBV-специфический IFN- γ для всех трех антигенов HBV. Сравнимый эффект (за исключением специфических к роl HBV ответов) наблюдали для других иммуномодулирующих антител к PD-1, CTLA-4 и к CD137, хотя и с меньшей величиной.

Таблица 27

Исследуемые группы в исследовании иммуногенности AAV-HBV

Группа	N	AAV-HBV	Вакцина против HBV	Иммуномодулятор	Молекула и доза
1	11	Да	Да	Носитель	Солевой раствор
2	12	Да	Да	анти-PD-1	Клон RMP1-14 8 мг/кг/доза
3	12	Да	Да	анти-CTLA-4	Клон 9D9 10 мг/кг/доза
4	12	Да	Да	анти-CD137	Клон mAb8 2,5 мг/кг/доза
5	12	Да	Да	FLT3L	Мышиный суррогат FLT3L-Fc (SEQ ID NO: 20) 1 мг/кг/доза
6	5	Нет	Да	Носитель	Солевой раствор

Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей и что различные модификации или изменения в их свете будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и сферу применения этой заявки и объема прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патентные и патентные заявки, цитируемые в данном документе, в полном объеме и во всех целях включены посредством ссылки в настоящее описание.

SEQUENCE LISTING

<110> GILEAD SCIENCES, INC.

<120> FLT3L-FC FUSION PROTEINS AND METHODS OF USE

<130> 1290.PF

<140>

<141>

<150> 62/866,584

<151> 2019-06-25

<160> 110

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 369

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1

Thr	Gln	Asp	Cys	Ser	Phe	Gln	His	Ser	Pro	Ile	Ser	Ser	Asp	Phe	Ala
1				5					10					15	

Val	Lys	Ile	Arg	Glu	Leu	Ser	Asp	Tyr	Leu	Leu	Gln	Asp	Tyr	Pro	Val
			20					25					30		

Thr	Val	Ala	Ser	Asn	Leu	Gln	Asp	Glu	Glu	Leu	Cys	Gly	Gly	Leu	Trp
		35					40					45			

Arg	Leu	Val	Leu	Ala	Gln	Arg	Trp	Met	Glu	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Ala
	50					55					60				

Gly	Ser	Lys	Met	Gln	Gly	Leu	Leu	Glu	Arg	Val	Asn	Thr	Glu	Ile	His
65					70					75					80

Phe	Val	Thr	Lys	Cys	Ala	Phe	Gln	Pro	Pro	Pro	Ser	Cys	Leu	Arg	Phe
				85					90					95	

Val	Gln	Thr	Asn	Ile	Ser	Arg	Leu	Leu	Gln	Glu	Thr	Ser	Glu	Gln	Leu
			100					105					110		

Val	Ala	Leu	Lys	Pro	Trp	Ile	Thr	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Arg	Cys	Leu
		115					120					125			

Glu	Leu	Gln	Cys	Gln	Pro	Asp	Ser	Ser	Thr	Leu	Pro	Pro	Pro	Trp	Ser
	130					135					140				

Pro	Arg	Pro	Leu	Glu	Ala	Thr	Ala	Pro	Thr	Ala	Pro	Gln	Gly	Gly	Pro
145					150					155					160

Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
			165						170					175	

045919

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
180 185 190

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
210 215 220

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
225 230 235 240

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
245 250 255

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
260 265 270

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
275 280 285

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
290 295 300

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
305 310 315 320

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
325 330 335

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
340 345 350

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
355 360 365

Lys

<210> 2

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

045919

<400> 2

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 145 150 155 160

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 165 170 175

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 180 185 190

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 195 200 205

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 210 215 220

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 225 230 235 240

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

045919

				85						90						95
Val	Gln	Thr	Asn	Ile	Ser	Arg	Leu	Leu	Gln	Glu	Thr	Ser	Glu	Gln	Leu	
			100					105					110			
Val	Ala	Leu	Lys	Pro	Trp	Ile	Thr	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Arg	Cys	Leu	
		115					120					125				
Glu	Leu	Gln	Cys	Gln	Pro	Asp	Ser	Ser	Thr	Leu	Pro	Pro	Pro	Trp	Ser	
	130					135					140					
Pro	Arg	Pro	Leu	Glu	Ala	Thr	Ala	Pro	Thr	Ala	Pro	Gln	Glu	Ser	Lys	
145					150					155					160	
Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Glu	Gly	Gly	
				165					170					175		
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	
			180					185					190			
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	
		195					200					205				
Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	
	210					215					220					
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	
225					230					235					240	
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	
				245					250					255		
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	
			260					265					270			
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	
		275					280					285				
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	
	290					295					300					
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	
305					310					315					320	
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	
				325					330					335		

045919

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 340 345 350

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 355 360 365

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 370 375 380

Gly Lys
 385

<210> 4

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 4

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

045919

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Glu Ser Lys
 145 150 155 160

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 165 170 175

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 180 185 190

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 195 200 205

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 210 215 220

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 225 230 235 240

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 245 250 255

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 260 265 270

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 275 280 285

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 290 295 300

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 305 310 315 320

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 325 330 335

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 340 345 350

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 355 360 365

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 370 375 380

Gly Lys
 385

045919

<210> 5
 <211> 369
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 5
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ala Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ala Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Gly Gly Pro
 145 150 155 160
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 165 170 175
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 180 185 190
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 195 200 205

045919

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 210 215 220

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 225 230 235 240

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 245 250 255

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 260 265 270

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 275 280 285

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 290 295 300

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 305 310 315 320

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 325 330 335

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 340 345 350

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 355 360 365

Lys

<210> 6

<211> 381

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 6

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

045919

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 145 150 155 160

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 165 170 175

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 180 185 190

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 195 200 205

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 210 215 220

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 225 230 235 240

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 245 250 255

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 260 265 270

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 275 280 285

045919

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 290 295 300

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 305 310 315 320

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 325 330 335

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 340 345 350

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 370 375 380

<210> 7

<211> 359

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 7

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

045919

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
130 135 140

Pro Arg Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
145 150 155 160

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
165 170 175

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
180 185 190

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
195 200 205

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
210 215 220

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
225 230 235 240

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
245 250 255

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
260 265 270

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
275 280 285

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
290 295 300

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
305 310 315 320

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
325 330 335

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
340 345 350

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

355

<210> 8
 <211> 376
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 8
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 145 150 155 160
 Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 165 170 175
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 180 185 190
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

045919

195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 210 215 220

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 245 250 255

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 290 295 300

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 305 310 315 320

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 325 330 335

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 370 375

<210> 9
 <211> 369
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 9
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val

045919

20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Gly Gly Pro
 145 150 155 160
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr
 165 170 175
 Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 180 185 190
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 195 200 205
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 210 215 220
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 225 230 235 240
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 245 250 255
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 260 265 270

045919

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 275 280 285

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 290 295 300

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 305 310 315 320

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 325 330 335

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 340 345 350

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 355 360 365

Lys

<210> 10
 <211> 364
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 10
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

045919

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 145 150 155 160

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
 165 170 175

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 180 185 190

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 195 200 205

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 210 215 220

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 225 230 235 240

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 245 250 255

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 260 265 270

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 275 280 285

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 290 295 300

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 305 310 315 320

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 325 330 335

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 340 345 350

045919

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 355 360

<210> 11
 <211> 386
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 11
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Glu Ser Lys
 145 150 155 160

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
 165 170 175

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile
 180 185 190

045919

Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
195 200 205

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
210 215 220

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
225 230 235 240

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
245 250 255

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
260 265 270

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
275 280 285

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
290 295 300

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
305 310 315 320

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
325 330 335

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
340 345 350

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
355 360 365

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
370 375 380

Gly Lys
385

<210> 12
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

045919

<400> 12

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Glu Ser Lys
145 150 155 160

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
165 170 175

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile
180 185 190

Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
195 200 205

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
210 215 220

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
225 230 235 240

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
245 250 255

045919

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 260 265 270

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 275 280 285

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 290 295 300

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 305 310 315 320

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 325 330 335

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 340 345 350

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 355 360 365

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 370 375 380

Gly Lys
 385

<210> 13
 <211> 369
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 13
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

045919

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ala Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ala Arg Cys Leu
115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Gly Gly Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr
165 170 175

Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
180 185 190

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
210 215 220

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
225 230 235 240

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
245 250 255

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
260 265 270

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
275 280 285

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
290 295 300

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

045919

130 135 140
 Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 145 150 155 160
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 165 170 175
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu
 180 185 190
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 195 200 205
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 210 215 220
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 245 250 255
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 260 265 270
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 275 280 285
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 290 295 300
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 305 310 315 320
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 325 330 335
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 340 345 350
 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 355 360 365
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 370 375 380

045919

<210> 15
 <211> 359
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 15
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 145 150 155 160

Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 165 170 175

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 180 185 190

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 195 200 205

045919

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
210 215 220

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
225 230 235 240

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
245 250 255

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
260 265 270

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
275 280 285

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
290 295 300

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
305 310 315 320

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
325 330 335

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
340 345 350

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355

<210> 16

<211> 376

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 16

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35 40 45

045919

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 145 150 155 160

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 165 170 175

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 180 185 190

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 210 215 220

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 245 250 255

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 290 295 300

045919

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 305 310 315 320

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 325 330 335

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 370 375

<210> 17
 <211> 376
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 17
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ala Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ala Arg Cys Leu
 115 120 125

045919

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 145 150 155 160

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 165 170 175

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 180 185 190

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 210 215 220

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 245 250 255

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 290 295 300

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 305 310 315 320

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 325 330 335

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 370 375

<210> 18
 <211> 376
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 18
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ala Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ala Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 145 150 155 160
 Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 165 170 175
 Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 180 185 190
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 195 200 205

045919

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 210 215 220

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 245 250 255

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 290 295 300

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 305 310 315 320

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 325 330 335

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 370 375

<210> 19
 <211> 389
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 19
 Thr Pro Asp Cys Tyr Phe Ser His Ser Pro Ile Ser Ser Asn Phe Lys
 1 5 10 15

Val Lys Phe Arg Glu Leu Thr Asp His Leu Leu Lys Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

045919

Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Asp Glu Lys His Cys Lys Ala Leu Trp
 35 40 45
 Ser Leu Phe Leu Ala Gln Arg Trp Ile Glu Gln Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Thr Leu Leu Glu Asp Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Ser Cys Thr Phe Gln Pro Leu Pro Glu Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ser His Leu Leu Lys Asp Thr Cys Thr Gln Leu
 100 105 110
 Leu Ala Leu Lys Pro Cys Ile Gly Lys Ala Cys Gln Asn Phe Ser Arg
 115 120 125
 Cys Leu Glu Val Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Leu Pro Pro
 130 135 140
 Arg Ser Pro Ile Ala Leu Glu Ala Thr Glu Leu Pro Glu Pro Arg Gly
 145 150 155 160
 Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala
 165 170 175
 Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
 180 185 190
 Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 195 200 205
 Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
 210 215 220
 Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
 225 230 235 240
 Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
 245 250 255
 Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala
 260 265 270
 Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro

045919

275 280 285
Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
290 295 300
Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
305 310 315 320
Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
325 330 335
Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
340 345 350
Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
355 360 365
Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
370 375 380
Arg Thr Pro Gly Lys
385

<210> 20

<211> 389

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 20

Thr Pro Asp Cys Tyr Phe Ser His Ser Pro Ile Ser Ser Asn Phe Lys
1 5 10 15

Val Lys Phe Arg Glu Leu Thr Asp His Leu Leu Lys Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Asp Glu Lys His Cys Lys Ala Leu Trp
35 40 45

Ser Leu Phe Leu Ala Gln Arg Trp Ile Glu Gln Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Thr Leu Leu Glu Asp Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Ser Cys Thr Phe Gln Pro Leu Pro Glu Cys Leu Arg Phe

045919

				85					90					95			
Val	Gln	Thr	Asn	Ile	Ser	His	Leu	Leu	Lys	Asp	Thr	Ser	Thr	Gln	Leu		
			100					105					110				
Leu	Ala	Leu	Lys	Pro	Cys	Ile	Gly	Lys	Ala	Cys	Gln	Asn	Phe	Ser	Arg		
		115					120					125					
Cys	Leu	Glu	Val	Gln	Cys	Gln	Pro	Asp	Ser	Ser	Thr	Leu	Leu	Pro	Pro		
	130					135					140						
Arg	Ser	Pro	Ile	Ala	Leu	Glu	Ala	Thr	Glu	Leu	Pro	Glu	Pro	Arg	Gly		
145					150					155					160		
Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Ala		
				165					170					175			
Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val		
			180					185					190				
Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val		
		195					200						205				
Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val		
	210					215					220						
Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser		
225					230					235					240		
Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met		
				245					250					255			
Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Gly	Ala		
			260					265					270				
Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro		
		275					280						285				
Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln		
	290					295					300						
Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met	Val	Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr		
305					310					315					320		
Val	Glu	Trp	Thr	Asn	Asn	Gly	Lys	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr		
				325					330					335			

045919

Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
 340 345 350

Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
 355 360 365

Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
 370 375 380

Arg Thr Pro Gly Lys
 385

<210> 21

<211> 369

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 21

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

045919

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Gly Gly Pro
 145 150 155 160

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 165 170 175

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 180 185 190

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 195 200 205

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 210 215 220

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 225 230 235 240

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 245 250 255

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 260 265 270

Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
 275 280 285

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 290 295 300

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Val Pro Val Leu
 305 310 315 320

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Thr Val Asp Lys
 325 330 335

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 340 345 350

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 355 360 365

Lys

<210> 22
 <211> 369
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 22

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln Tyr Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Gly Gly Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
165 170 175

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
180 185 190

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
210 215 220

045919

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
225 230 235 240

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
245 250 255

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
260 265 270

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
275 280 285

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
290 295 300

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
305 310 315 320

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
325 330 335

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
340 345 350

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
355 360 365

Lys

<210> 23

<211> 369

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 23

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35 40 45

045919

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Glu Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Gly Gly Pro
 145 150 155 160

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 165 170 175

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 180 185 190

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 195 200 205

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 210 215 220

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 225 230 235 240

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 245 250 255

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 260 265 270

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 275 280 285

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 290 295 300

045919

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
305 310 315 320

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
325 330 335

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
340 345 350

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
355 360 365

Lys

<210> 24

<211> 369

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 24

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln Tyr Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Glu Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Gly Gly Pro
 145 150 155 160

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 165 170 175

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 180 185 190

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 195 200 205

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 210 215 220

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 225 230 235 240

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 245 250 255

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 260 265 270

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 275 280 285

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 290 295 300

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 305 310 315 320

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 325 330 335

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 340 345 350

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 355 360 365

Lys

<210> 25
 <211> 381
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 25
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ala Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ala Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 145 150 155 160
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 165 170 175
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu
 180 185 190
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln

045919

195 200 205

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 210 215 220

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 225 230 235 240

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 245 250 255

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 260 265 270

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 275 280 285

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 290 295 300

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 305 310 315 320

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 325 330 335

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 340 345 350

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 370 375 380

<210> 26
 <211> 381
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 26
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val

045919

20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ala Ala Ala Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 145 150 155 160
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 165 170 175
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu
 180 185 190
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 195 200 205
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 210 215 220
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 245 250 255
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 260 265 270

045919

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 275 280 285

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 290 295 300

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 305 310 315 320

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 325 330 335

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 340 345 350

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 370 375 380

<210> 27

<211> 381

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 27

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

045919

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ala Ala Ala Leu Pro Pro Pro Trp Ala
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Glu Ala Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 145 150 155 160

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 165 170 175

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu
 180 185 190

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 195 200 205

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 210 215 220

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 225 230 235 240

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 245 250 255

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 260 265 270

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 275 280 285

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 290 295 300

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 305 310 315 320

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 325 330 335

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 340 345 350

045919

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 370 375 380

<210> 28
 <211> 1107
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 28
 acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatacctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtccctagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca aggcggaccg 480
 tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag 540
 gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 600
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 660
 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctgc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 720
 tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 780
 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 840
 accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 900
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 960
 gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1020
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1080
 aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1107

<210> 29
 <211> 1107
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 29
 acccaggact gctccttcca gcactccoct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggcct gtggcgactg gtggtggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaaccgtgg ccggctctaa gatgcagggc ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgccct tcagcctcct ccatactgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatccgag cagctggtgg ctctgaagcc ctggatcacc 360
 cggcagaact tctctcgggtg tctggaactg cagtgtcagc ccgactcttc taccctgcct 420
 ccaccttga gccccagacc tttggaagct accgctccaa cagctcctca aggcggccct 480
 tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gaccctgaa 540
 gtgacctgcg tgggtggtgga tgtgtctcac gaggatcccg aagtgaagtt caattggtac 600
 gtggacggcg tggaaagtga caacgccaa accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 660
 acctacagag tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 720
 tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg cctgctccta tcgaaaagac catctccaag 780
 gccaagggcc agcctagga accccaggtt tacaccctgc cacctagccg ggaagagatg 840
 accaagaacc aggtgtccct gacctgctg gtcaagggct tctaccctc tgatatgcc 900
 gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 960
 gactccgacg gctcattctt cctgtactcc aagctgacag tggacaagtc cagatggcag 1020
 cagggcaacg tgttctctg ctccgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctacaccag 1080
 aagtcctgt ctctgtcccc tggcaaa 1107

<210> 30
 <211> 1092
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 30
 acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180

045919

aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttgga gtcttagacc tctggaagcc acagctgggg gaccgtcagt cttcctcttc 480
 cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggacct ctgaggtcac atgcgtggtg 540
 gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 600
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcggggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 660
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 720
 tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 780
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 840
 agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgcaca tcgccgtgga gtgggagagc 900
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 960
 ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1020
 tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1080
 tctccgggta aa 1092

<210> 31

<211> 1092

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 31

acccaggact gtccttcca gcactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctccaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tctctcgggt cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttgga gccctagacc tttggaagct acagctggcg gcccaagcgt gttcctgttt 480
 cctccaaagc ctaaggacac cctgatgatc tctcggacct ctgaagtgac ctgcgtggtg 540
 gtggatgtgt ctcacgagga tcccgaagtg aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa 600

045919

gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag gaacagtaca actccaccta cagagtgggtg 660
tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg 720
tccaacaagg cctgctgctgc tctatogaa aagaccatct ccaaggccaa gggccagcct 780
agggaaacctc aggtttacac cctgccacct agccgggaag agatgaccaa aaaccagggtg 840
tcctgacct gcctgggtcaa gggcttctac ccatccgata tcgccgtgga atgggagtct 900
aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc acacctcctg tgctggactc cgacggctca 960
ttcttctgt actccaagct gacagtggac aagtctcggg ggcagcaggg caacgtgttc 1020
tcctgttctg tgatgcacga ggcctgcac aaccactaca cccagaagtc cctgtctctg 1080
tcccctggca aa 1092

<210> 32

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 32

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctgggtg ccctgaagcc ttggatcacc 360
agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
ccgccttggg gtcctagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca agaatctaag 480
tacggcctc cctgcctcc ttgccagcc cctgaatttg agggcggacc ctccgtgttc 540
ctgttcccc caaagcccaa ggacacctg atgatcagcc ggacccccga agtgacctgc 600
gtggtgggtg atgtgtccca ggaagatccc gaggtgcagt tcaattggtg cgtggacggc 660
gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagccc agagaggaac agttcaacag cacctaccgg 720
gtggtgtccg tgctgacagt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc 780
aaggtgtcca acaagggcct gccagctcc atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 840
cagccccgcg aaccccaggt gtacacactg cctccaagcc aggaagagat gaccaagaac 900
caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaaggc ttctaccct ccgatatcg cgtggaatgg 960

045919

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccctgtgct ggacagcgac 1020
 ggctcattct tcctgtacag cagactgacc gtggacaaga gccggtggca ggaaggcaac 1080
 gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtccctg 1140
 tctctgtccc tgggcaaa 1158

<210> 33

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 33

accaggact gtccttcca gcactccoct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctccaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatacctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tctctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttga gccctagacc tttggaggct acagctccta ccgctcctca agagtctaag 480
 tacggccctc cttgtcctcc atgtcctgct ccagaatttg aaggcggccc aagcgtgttc 540
 ctgtttcctc caaagcctaa ggacaccctg atgatctctc ggaccctga agtgacctgc 600
 gtggtggtgg atgtgtctca agaggacccc gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc 660
 gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagcct agagaggaac agttcaactc cacctacaga 720
 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 780
 aagggtgcc acaagggcct gcctagctcc atcgaaaaga ccatacctcaa ggccaagggc 840
 cagccaagag aacctcaggt gtacacactg cctccaagcc aagaggaaat gaccaagaac 900
 caggtgtccc tgacctgct ggtcaagggc ttctacccat ccgatatcgc cgtggaatgg 960
 gagtctaacg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctctgtgct ggactccgac 1020
 ggctccttct ttctgtactc tcgcctgacc gtggacaagt ctagatggca agagggcaac 1080
 gtgttctcct gctctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtccctg 1140
 tctctgtccc tgggcaaa 1158

<210> 34

<211> 1158

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 34
 acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtag ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccgggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtcttagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca agagtctaag 480
 tacggccctc cttgtcctcc atgtcctgct ccagaagctg ctggcggccc ttccgtgttt 540
 ctgttcctc caaagcctaa ggacaccctg atgatctctc ggaccctga agtgacctgc 600
 gtggtggtgg atgtgtccca agaggatccc gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc 660
 gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcct agagaggaac agttcaactc cacctacaga 720
 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 780
 aaggtgtcca acaagggcct gccttcagc atcgaaaaga ccatctccaa ggccaagggc 840
 cagcctaggg aaccccaggt ttacaccctg cctccaagcc aagaggaaat gaccaagaac 900
 caggtgtccc tgacctgcct ggtcaagggc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg 960
 gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctctgtgct ggactccgac 1020
 ggctccttct ttctgtactc ccgcctgacc gtggacaagt ccagatggca agagggcaac 1080
 gtgttctcct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagtccctg 1140
 tctctgtccc tgggcaaa 1158

<210> 35
 <211> 1158
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 35
 acccaggact gtccttcca gcaactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60

045919

gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctccaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tctctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttggg gccctagacc tttggaggct acagctccta ccgctcctca agagtctaag 480
 tacggccctc cttgtcctcc atgtcctgct ccagaagctg ctggcgacc aagcgttttc 540
 ctgtttcctc caaagcctaa ggacacctg atgatctctc ggaccctga agtgacctgc 600
 gtggtggtgg atgtgtctca agaggacccc gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc 660
 gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagcct agagaggaac agttcaactc cacctacaga 720
 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 780
 aaggtgtcca acaagggcct gcctagctcc atcgaaaaga ccatctcaa ggccaagggc 840
 cagccaagag aacctcaggt gtacacactg cctccaagcc aagaggaaat gaccaagaac 900
 caggtgtccc tgacctgcct ggtcaagggc ttctaccat ccgatatcgc cgtggaatgg 960
 gagtctaacy gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctctgtgct ggactccgac 1020
 ggctccttct ttctgtactc tcgcctgacc gtggacaagt ctagatggca agagggcaac 1080
 gtgttctcct gctctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtccctg 1140
 tctctgtccc tgggcaaa 1158

<210> 36

<211> 1185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 36

atgacagttt tggctccagc ttggtccoct acaacctacc tgctgctgct gttgctgctc 60
 tcctctggcc tgtctggcac ccaggactgt tccttccagc actcccctat ctccagcgac 120
 ttcgccgtga agatcagaga gctgtccgac tatctgctgc aggactaccc tgtgaccgtg 180
 gccagcaatc tgcaggacga agaactgtgt ggtggcctgt ggcgactggg gttggctcag 240
 agatggatgg aacggctgaa aaccgtggcc ggctctaaga tgcagggcct gctggaaaga 300
 gtgaacaccg agatccactt cgtgaccaag tgcgcctttc agcctcctcc atcctgcctg 360
 agattcgtgc agaccaatat cgcccggctg ctgcaagaga catccgagca gctggtggct 420

ctgaagccct ggatcaccag acagaacttc gcccggtgtc tggaaactgca gtgtcagcct 480
 gacagctcta ccctgcctcc accttggagc octagacctc tggaaagctac cgctccaacc 540
 gctcctcaag ggggaccgtc agtcttcttc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 600
 atctcccgga ccctgaggt cacatgogtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 660
 gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 720
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 780
 tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 840
 gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 900
 ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 960
 tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1020
 accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1080
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1140
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1185

<210> 37

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 37

acccaggact gtccttcca gcactccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttctgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaat 300
 atcgcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcgcccgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttggg gccctagacc tttggaggct acagctccta ctgctcctca aggcggccca 480
 agcgttttcc tgtttctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gaccctgaa 540
 gtgacctgcg tgggtgggga tgtgtctcac gaggatcccg aagtgaagtt caattggtac 600
 gtggacggcg tggaaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 660
 acctacagag tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 720

045919

tacaagtgca aggtgtccaa caaggcctg cctgctccta tcgaaaagac catctccaag 780
 gccaaagggcc agcctagggga acctcaggtt tacaccctgc cacctagccg ggaagagatg 840
 accaaaaacc aggtgtccct gacctgcctg gtcaagggct tctacccatc cgatatcgcc 900
 gtggaatggg agtctaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 960
 gactccgacg gctcattctt cctgtactcc aagctgacag tggacaagtc tcggtggcag 1020
 cagggcaacg tgttctcctg ttctgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag 1080
 aagtcctgt ctctgtcccc tggcaaa 1107

<210> 38

<211> 1143

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 38

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctgggtg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccgggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtccctagacc tctggaagcc acagctgagt ctaagtacgg ccctccttgt 480
 cctccatgtc ctgctccaga agctgctggc ggcccttccg tgtttctggt ccctccaaag 540
 cctaaggaca ccctgatgat ctctcggacc cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg 600
 tcccaagagg atcccagagt gcagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac 660
 gccaaagacca agcctagaga ggaacagttc aactccacct acagagtggg gtccgtgctg 720
 accgtgctgc accaggattg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 780
 ggctgcctt ccagcatcga aaagaccatc tccaaggcca agggccagcc tagggaacc 840
 caggtttaca ccctgcctcc aagccaagag gaaatgacca agaaccagggt gtccctgacc 900
 tgcttggtca agggcttcta cccttccgat atcgccgtgg aatgggagag caatggccag 960
 cctgagaaca actacaagac cacacctcct gtgctggact ccgacggctc cttctttctg 1020
 tactcccgcc tgaccgtgga caagtccaga tggcaagagg gcaacgtggt ctctgctcc 1080
 gtgatgcacg aggcctgca caatcactac acccagaagt ccctgtctct gtccctgggc 1140

aaa 1143

<210> 39
 <211> 1143
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 39
 acccaggact gtccttcca gcactccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctccaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tctctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttggg gccctagacc tctggaagct accgccgagt ctaagtacgg acctccttgt 480
 cctccatgtc ctgctccaga agctgctggc ggaccaagcg ttttctgtt tcctccaaag 540
 cctaaggaca ccctgatgat ctctcggacc cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg 600
 tctcaagagg accccgaggt gcagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac 660
 gccaagacca agcctagaga ggaacagttc aactccacct acagagtggg gtccgtgctg 720
 accgtgctgc accaggattg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 780
 ggctgctta gctccatcga aaagaccatc tccaaggcca agggccagcc aagagaacct 840
 caggtgtaca cactgcctcc aagccaagag gaaatgacca agaaccaggt gtccctgacc 900
 tgctggtca agggcttcta cccatccgat atcgccgtgg aatgggagtc taacggccag 960
 cctgagaaca actacaagac cacacctcct gtgctggact ccgacggctc cttctttctg 1020
 tactctcgcc tgaccgtgga caagtctaga tggcaagagg gcaacgtggt ctccctgctc 1080
 gtgatgcacg aggcctgca caaccactac acccagaagt ccctgtctct gtccctgggc 1140
 aaa 1143

<210> 40
 <211> 1077
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 40
 acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctoct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtccctagacc tgggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 480
 gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 540
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 600
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 660
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 720
 ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 780
 tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 840
 gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 900
 aacaactaca agaccagcc tcccgtgctg gactccgacg gtccttctt cctctacagc 960
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1020
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1077

<210> 41
 <211> 1077
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 41
 acccaggact gtccttcca gcactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctccaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctoct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360

045919

cggcagaact tctctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttggg gtcctagacc tggcggacca agcgtgttcc tgtttcctcc aaagcctaag 480
 gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa gtgacctgcg tgggtggtgga tgtgtctcac 540
 gaggatcccg aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tgggaagtgca caacgccaaag 600
 accaagccta gagaggaaca gtacaactcc acctacagag tgggtgtccgt gctgaccgtg 660
 ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 720
 cctgctccta tcgaaaagac catctccaag gccaaaggcc agcctaggga acctcaggtt 780
 tacaccctgc cacctagccg ggaagagatg accaaaaacc aggtgtccct gacctgcctg 840
 gtcaagggct tctaccatc cgatatcgcc gtggaatggg agtctaacgg ccagcctgag 900
 aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg gactccgacg gctcattctt cctgtactcc 960
 aagctgacag tggacaagtc tcggtggcag cagggcaacg tgttctcctg ttctgtgatg 1020
 cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag aagtcctgt ctctgtcccc tggcaaa 1077

<210> 42

<211> 1128

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 42

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtcctagacc tgagtctaag tacggcctc cttgtcctcc atgtcctgct 480
 ccagaagctg ctggcggccc ttccgtgttt ctgttcctc caaagcctaa ggacaccctg 540
 atgatctctc ggaccctga agtgacctgc gtgggtggtg atgtgtccca agaggatccc 600
 gaggtgcagt tcaattggtg cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcca gaccaagcct 660
 agagaggaac agttcaactc cacctacaga gtgggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
 gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgtcca acaaggcct gccttccagc 780

045919

atcgaaaaga ccatctccaa ggccaagggc cagcctaggg aaccccaggt ttacaccctg 840
 cctccaagcc aagaggaaat gaccaagaac caggtgtccc tgacctgcct ggtcaagggc 900
 ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg gagagcaatg gccagcctga gaacaactac 960
 aagaccacac ctctgtgct ggactccgac ggctccttct ttctgtactc ccgcctgacc 1020
 gtggacaagt ccagatggca agagggcaac gtgttctcct gctccgtgat gcacgaggcc 1080
 ctgcacaatc actacacca gaagtcctg tctctgtccc tgggcaaa 1128

<210> 43

<211> 1128

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 43

accaggact gctccttcca gcactccoct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctccaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgctt tcagcctcct ccatactgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tctctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttga gccctcggcc tgaatctaag tatggccctc cttgtcctcc atgtcctgct 480
 ccagaagctg ctggcggacc aagcgttttc ctgtttcctc caaagcctaa ggacaccctg 540
 atgatctctc ggaccctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtctca agaggacccc 600
 gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagcct 660
 agagaggaac agttcaactc cacctacaga gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
 gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aagggtgtcca acaaggcct gcctagetcc 780
 atcgaaaaga ccatctccaa ggccaagggc cagccaagag aacctcaggt gtacacactg 840
 cctccaagcc aagaggaaat gaccaagaac caggtgtccc tgacctgcct ggtcaagggc 900
 ttctaccat ccgatatcgc cgtggaatgg gagtctaacg gccagcctga gaacaactac 960
 aagaccacac ctctgtgct ggactccgac ggctccttct ttctgtactc tcgcctgacc 1020
 gtggacaagt ctagatggca agagggcaac gtgttctcct gctctgtgat gcacgaggcc 1080
 ctgcacaacc actacacca gaagtcctg tctctgtccc tgggcaaa 1128

045919

<210> 44
 <211> 1107
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 44
 acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctgggtg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttgga gtcttagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca aggcggaccg 480
 tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctct acatcaccgg ggaacctgag 540
 gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 600
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 660
 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacogtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 720
 tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 780
 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 840
 accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 900
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 960
 gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1020
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1080
 aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1107

<210> 45
 <211> 1107
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 45
 acccaggact gctccttcca gcaactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60

045919

gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
aaaaccgtgg ccggctccaa gatgcagggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
cggcagaact tctctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
ccaccttggg gccctagacc tttggaggct acagctccta ctgctcctca aggcggccca 480
agcgttttcc tgtttcctcc aaagcctaag gacaccctgt acatcaccgg cgagcctgaa 540
gtgacatgcg tgggtgggga tgtgtcccac gaggaccccg aagtgaagtt caattggtac 600
gtggacggcg tggaaagtga caacgccaaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 660
acctacagag tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 720
tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg cctgctccta tcgaaaagac catctccaag 780
gccaagggcc agcctagggg acctcaggtt tacaccctgc cacctagccg ggaagagatg 840
acaaaaacc aggtgtccct gacctgcctg gtcaagggct tctaccatc cgatatcgcc 900
gtggaatggg agtctaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tctgtgtgctg 960
gactccgacg gctcattctt cctgtactcc aagctgacag tggacaagtc tcggtggcag 1020
cagggcaacg tgttctcctg ttctgtgatg cagcagggccc tgcacaacca ctacaccgag 1080
aagtcctgt ctctgtcccc tggcaaa 1107

<210> 46

<211> 1092

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 46

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
agacagaact tcagccgggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cactctgcct 420
ccgccttggg gtcctagacc tctggaagcc acagctgggg gaccgtcagt cttcctcttc 480

045919

cccccaaaac ccaaggacac cctctacatc acccggaac ctgaggtcac atgctgtggtg 540
 gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 600
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcggggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 660
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 720
 tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 780
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 840
 agcctgacct gcctgggtcaa aggcttctat cccagcgcaca tcgccgtgga gtgggagagc 900
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 960
 ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1020
 tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1080
 tctccgggta aa 1092

<210> 47

<211> 1092

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 47

acccaggact gtccttcca gcactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtgggtgact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctccaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgctt tcagcctcct ccatacctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctgggtg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tctctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttggg gccctagacc tttggaagct acagctggcg gcccaagcgt gttcctgttt 480
 cctccaaagc ctaaggacac cctgtacatc acccgcgagc ctgaagtgac atgctgtggtg 540
 gtggatgtgt cccacgagga ccccgaagtg aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa 600
 gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag gaacagtaca actccaccta cagagtgggtg 660
 tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg 720
 tccaacaagc ccctgctgct tcctatcgaa aagaccatct ccaaagccaa gggccagcct 780
 agggaacctc aggtttacac cctgccacct agccgggaag agatgaccaa aaaccagggtg 840

045919

tcctgacct gcctggtcaa gggcttctac ccatccgata tcgccgtgga atgggagtct 900
 aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc acacctcctg tgctggactc cgacggctca 960
 ttcttctgt actccaagct gacagtggac aagtctcggg ggcagcaggg caacgtgttc 1020
 tcctgttctg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagtc cctgtctctg 1080
 tcccctggca aa 1092

<210> 48

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 48

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtccctagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca agaatctaag 480
 tacggccctc cctgccctcc ttgccagcc cctgaatttg agggcggacc ctccgtgttc 540
 ctgttcccc caaagcccaa ggacacctg tacatcacc gggaaaccga agtgacctgc 600
 gtggtggtgg atgtgtccca ggaagatccc gaggtgcagt tcaattggtg cgtggacggc 660
 gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagccc agagaggaac agttcaacag cacctaccgg 720
 gtggtgtccg tgctgacagt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc 780
 aaggtgtcca acaagggcct gccagctcc atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 840
 cagccccgcg aacccaggt gtacacactg cctccaagcc aggaagagat gaccaagaac 900
 caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaaggc ttctaccct cccgatatcg cgtggaatgg 960
 gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgac 1020
 ggctcattct tctgtacag cagactgacc gtggacaaga gccggtggca ggaaggcaac 1080
 gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtccctg 1140
 tctctgtccc tgggcaaa 1158

045919

<210> 49
 <211> 1158
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 49
 acccaggact gtccttcca gcaactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctccaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctgggtg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tctctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttggg gccctagacc tttggaggct acagctccta ccgctcctca agagtctaag 480
 tacggccctc cttgtcctcc atgtcctgct ccagaatttg aaggcggccc aagcgtgttc 540
 ctgtttcctc caaagcctaa ggacaccctg tacatcacc cgcagcctga agtgacatgc 600
 gtggtggtgg atgtgtccca agaggacccc gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc 660
 gtggaagtgc acaacgcca gaccaagcct agagaggaac agttcaactc cacctacaga 720
 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 780
 aaggtgtcca acaagggcct gcctagctcc atcgaaaaga ccatctccaa ggccaagggc 840
 cagccaagag aacctcaggt gtacacactg cctccaagcc aagaggaaat gaccaagaac 900
 caggtgtccc tgacctgcct ggtcaagggc ttctaccat ccgatatgc cgtggaatgg 960
 gagtctaacg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctctgtgct ggactccgac 1020
 ggctccttct ttctgtactc tcgctgacc gtggacaagt ctagatggca agagggcaac 1080
 gtgttctcct gctctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtccctg 1140
 tctctgtccc tgggcaaa 1158

<210> 50
 <211> 1158
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 50

045919

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg cgggcagcaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctgggtg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccgggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtcttagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca agagtctaag 480
 tacggccttc cttgtcctcc atgtcctgct ccagaagctg ctggcggccc ttccgtgttt 540
 ctgttccttc caaagcctaa ggacaccctg tacatcaccg ggaacccga agtgacctgc 600
 gtggtggtgg atgtgtccca ggaagatccc gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc 660
 gtggaagtgc acaacgcca gaccaagccc agagaggaac agttcaacag cacctaccgg 720
 gtggtgtccg tgctgacagt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc 780
 aaggtgtcca acaagggcct gccagctcc atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 840
 cagccccgcg aaccacaggt gtacacactg cctccaagcc aggaagagat gaccaagaac 900
 caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaagge ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg 960
 gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggacagcgac 1020
 ggctcattct tctgtacag cagactgacc gtggacaaga gccgggtggca ggaaggcaac 1080
 gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtccctg 1140
 tctctgtccc tgggcaaa 1158

<210> 51

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 51

acccaggact gtccttcca gcactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctccaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctgggtg ccctgaagcc ttggatcacc 360

cggcagaact tctctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttggg gccctagacc tttggagggt acagctccta ccgctcctca agagtctaag 480
 tacggccctc cttgtcctcc atgtcctgct ccagaagctg ctggcggacc aagcgttttc 540
 ctgtttcctc caaagcctaa ggacacocctg tacatcaccg gcgagcctga agtgacatgc 600
 gtggtggtgg atgtgtccca agaggacccc gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc 660
 gtggaagtgc acaacgcca aaccaagcct agagaggaac agttcaactc cacctacaga 720
 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 780
 aaggtgtcca acaagggcct gcctagctcc atcgaaaaga ccatctcca ggccaagggc 840
 cagccaagag aacctcaggt gtacacactg cctccaagcc aagaggaaat gaccaagaac 900
 caggtgtccc tgacctgcct ggtcaagggc ttctaccat ccgatatcgc cgtggaatgg 960
 gagtctaacg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctctctgtgct ggactccgac 1020
 ggctccttct ttctgtactc tcgctgacc gtggacaagt ctagatggca agagggcaac 1080
 gtgttctcct gctctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtcctctg 1140
 tctctgtccc tgggcaaa 1158

<210> 52

<211> 1185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 52

atgacagttt tggctccagc ttggtccoct acaacctacc tgctgctgct gttgctgctc 60
 tcctctggcc tgtctggcac ccaggactgt tccttccagc actcccctat ctccagcgac 120
 ttcgccgtga agatcagaga gctgtccgac tatctgctgc aggactacc tgtgaccgtg 180
 gccagcaatc tgcaggacga agaactgtgt ggtggcctgt ggcgactggg gttggctcag 240
 agatggatgg aacggctgaa aaccgtggcc ggctctaaga tgcaggcct gctggaaaga 300
 gtgaacaccg agatccactt cgtgaccaag tgcgcctttc agcctcctcc atcctgcctg 360
 agattcgtgc agaccaatat cgcccggctg ctgcaagaga catccgagca gctggtggct 420
 ctgaagccct ggatcaccag acagaacttc gcccggtgtc tggaaactgca gtgtcagcct 480
 gacagctcta ccctgcctcc accttggagc cctagacctc tggaaactac cgctccaacc 540
 gctcctcaag ggggaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctctac 600
 atcaccggg aacctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 660

045919

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 720
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 780
 tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 840
 gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 900
 ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 960
 tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1020
 accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tcttctctcc tctacagcaa gctcaccgtg 1080
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1140
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1185

<210> 53

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 53

acccaggact gtccttcca gcaactccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctcaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaat 300
 atgcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctgggtg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcgcccgggt cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttga gccctagacc tttggaggct acagctccta ctgctcctca aggcggccca 480
 agcgttttcc tgtttcctcc aaagcctaag gacaccctgt acatcaccgg cgagcctgaa 540
 gtgacatgcg tgggtgggga tgtgtcccac gaggaccccg aagtgaagtt caattggtac 600
 gtggacggcg tggaaagtga caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 660
 acctacagag tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 720
 tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg cctgctccta tcgaaaagac catctccaag 780
 gccaaagggc agcctagggg acctcagggt tacaccctgc cacctagccg ggaagagatg 840
 accaaaaacc aggtgtccct gacctgctg gtcaagggct tctaccatc cgatatcgcc 900
 gtggaatggg agtctaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tctgtgctg 960
 gactccgacg gctcattctt cctgtactcc aagctgacag tggacaagtc tcgggtggcag 1020

045919

cagggcaacg tgttctcctg ttctgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag 1080
aagtcctgt ctctgtcccc tggcaaa 1107

<210> 54
<211> 1143
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 54
acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
ccgccttggg gtcttagacc tctggaagcc acagctgagt ctaagtacgg ccctccttgt 480
cctccatgtc ctgctccaga agctgctggc ggcccttccg tgtttctggt ccctccaaag 540
cccaaggaca ccctgtacat caccgggaa cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg 600
tcccaggaag atcccaggt gcagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac 660
gccaagacca agcccagaga ggaacagttc aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg 720
acagtgctgc accaggactg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 780
ggcctgcca gctccatcga gaaaaccatc agcaaggcca agggccagcc ccgcgaacc 840
caggtgtaca cactgcctcc aagccaggaa gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 900
tgtctcgtga aaggcttcta cccctccgat atcgccgtgg aatgggagag caacggccag 960
cccgagaaca actacaagac cccccccct gtgctggaca gcgacggctc attcttcctg 1020
tacagcagac tgaccgtgga caagagccgg tggcaggaag gcaacgtggt cagctgcagc 1080
gtgatgcagc aggcctgca caaccactac accagaagt ccctgtctct gtccctgggc 1140
aaa 1143

<210> 55
<211> 1143
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

045919

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 55

```

accaggact gtccttcca gcactccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga      60
gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat    120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg    180
aaaaccgtgg ccggctccaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac    240
ttcgtgacca agtggcctt tcagcctcct ccatactgcc tgagattcgt gcagaccaac    300
atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc    360
cggcagaact tctctcgggt cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct    420
ccaccttggg gccctagacc tctggaagct accgccgagt ctaagtacgg acctccttgt    480
cctccatgtc ctgctccaga agctgctggc ggaccaagcg ttttcctggt tcctccaaag    540
cctaaggaca ccctgtacat caccgcgag cctgaagtga catgcgtggt ggtggatgtg    600
tccaagagg accccgaggt gcagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac    660
gccaagacca agcctagaga ggaacagttc aactccacct acagagtggg gtccgtgctg    720
accgtgctgc accaggattg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag    780
ggcctgcta gctccatcga aaagaccatc tccaaggcca agggccagcc aagagaacct    840
caggtgtaca cactgcctcc aagccaagag gaaatgacca agaaccaggt gtccctgacc    900
tgcttggtca agggcttcta cccatccgat atcgccgtgg aatgggagtc taacggccag    960
cctgagaaca actacaagac cacacctcct gtgctggact ccgacggctc cttctttctg   1020
tactctgcc tgaccgtgga caagtctaga tggcaagagg gcaacgtggt ctctgtctct   1080
gtgatgcacg aggcctgca caaccactac accagaagt ccctgtctct gtccctgggc   1140
aaa                                             1143

```

<210> 56

<211> 1077

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 56

```

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga      60
gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac    120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg    180

```

045919

aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 TTCGTGACCA AGTGCgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctgggtg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtcttagacc tgggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 480
 gacaccctct acatcacccg ggaacctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 540
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag 600
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctgc 660
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc 720
 ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 780
 tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 840
 gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 900
 aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gtccttctt cctctacagc 960
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1020
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1077

<210> 57

<211> 1077

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 57

acccaggact gtccttcca gcactccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctccaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 TTCGTGACCA AGTGCgcctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctgggtg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tctctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattctt taccctgcct 420
 ccaccttggg gtcttagacc tggcggacca agcgtgttcc tgtttcctcc aaagcctaag 480
 gacaccctgt acatcacccg cgagcctgaa gtgacatgcg tgggtggtgga tgtgtcccac 540
 gaggaccccg aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tgggaagtgca caacgccaag 600

045919

accaagccta gagaggaaca gtacaactcc acctacagag tgggtgccgt gctgaccgtg 660
 ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 720
 cctgctccta tcgaaaagac catctccaag gccaaagggcc agcctagggga acctcaggtt 780
 tacaccctgc cacctagccg ggaagagatg accaaaaacc aggtgtccct gacctgcctg 840
 gtcaagggct tctaccatc cgatatgcc gtggaatggg agtctaacgg ccagcctgag 900
 aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg gactccgacg gctcattctt cctgtactcc 960
 aagctgacag tggacaagtc tcggtggcag cagggcaacg tgttctcctg ttctgtgatg 1020
 cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag aagtcctgt ctctgtcccc tggcaaa 1077

<210> 58

<211> 1128

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 58

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtgggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgccgctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtcttagacc tgagtctaag tacggcctc cttgtcctcc atgtcctgct 480
 ccagaagctg ctggcggccc ttccgtgttt ctgttcctc caaagcctaa ggacaccctg 540
 tacatcacco gggaaaccga agtgacctgc gtgggtgggg atgtgtccca ggaagatccc 600
 gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagccc 660
 agagaggaac agttcaacag cacctaccgg gtgggtgtccg tgctgacagt gctgcaccag 720
 gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgtcca acaagggcct gccagctcc 780
 atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc cagccccgcg aaccccaggt gtacacactg 840
 cctccaagcc aggaagagat gaccaagaac caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaaggc 900
 ttctaccct ccgatatgc cgtggaatgg gagagcaacg gccagcccga gaacaactac 960
 aagaccacco ccctgtgct ggacagcgac ggctcattct tcctgtacag cagactgacc 1020
 gtggacaaga gccggtggca ggaaggcaac gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc 1080

ctgcacaacc actacaccca gaagtccttg tctctgtccc tgggcaaa 1128

<210> 59
 <211> 1128
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 59
 acccaggact gtccttcca gcactccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtgggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tctctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttggg gccctcggcc tgaatctaag tatggcctc cttgtcctcc atgtcctgct 480
 ccagaagctg ctggcggacc aagcgttttc ctgtttcctc caaagcctaa ggacaccctg 540
 tacatcaccg gcgagcctga agtgacatgc gtgggtggtg atgtgtcca agaggacccc 600
 gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagcct 660
 agagaggaac agttcaactc cacctacaga gtgggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
 gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aagggtgtcca acaaggcct gcctagctcc 780
 atcgaaaaga ccatctcaa ggccaagggc cagccaagag aacctcaggt gtacacactg 840
 cctccaagcc aagaggaaat gaccaagaac caggtgtccc tgacctgcct ggtcaagggc 900
 ttctacccat ccgatatcgc cgtggaatgg gagtctaacg gccagcctga gaacaactac 960
 aagaccacac ctctgtgct ggactccgac ggctccttct ttctgtactc tcgcctgacc 1020
 gtggacaagt ctagatggca agagggcaac gtgttctcct gctctgtgat gcacgaggcc 1080
 ctgcacaacc actacaccca gaagtccttg tctctgtccc tgggcaaa 1128

<210> 60
 <211> 1128
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

045919

<400> 60
 acccaggact gttccttcca gcactcccct atctccagcg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actatctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggcct gtggcgactg gtggtggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaaccgtgg ccggctctaa gatgcagggc ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgctt tcagcctcct ccatacctgcc tgagattcgt gcagaccaat 300
 atcgcccggc tgctgcaaga gacatccgag cagctggtgg ctctgaagcc ctggatcacc 360
 agacagaact tcgcccgggtg tctggaactg cagtgtcagc ctgacagctc taccctgctt 420
 ccaccttggg gccctagacc tgagtctaag tacggcctc cttgtcctcc atgtcctgct 480
 ccagaagctg ctggcggccc ttccgtgttt ctgttccctc caaagcctaa ggacaccctg 540
 atgatctctc ggaccctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtccca agaggatccc 600
 gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagcct 660
 agagaggaac agttcaactc cacctacaga gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
 gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aagggtgtcca acaaggcct gccttccagc 780
 atcgaaaaga ccatacctcaa ggccaagggc cagcctaggg aaccccaggt ttacaccctg 840
 cctccaagcc aagaggaaat gaccaagaac caggtgtccc tgacctgctt ggtcaagggc 900
 ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg gagagcaatg gccagcctga gaacaactac 960
 aagaccacac ctctgtgct ggactccgac ggctccttct ttctgtactc ccgctgacc 1020
 gtggacaagt ccagatggca agagggcaac gtgttctcct gctccgtgat gcacgaggcc 1080
 ctgcacaatc actacacca gaagtccctg tctctgtccc tgggcaaa 1128

<210> 61
 <211> 1128
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 61
 acccaggact gttccttcca gcactcccct atctccagcg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actatctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggcct gtggcgactg gtggtggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaaccgtgg ccggctctaa gatgcagggc ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgctt tcagcctcct ccatacctgcc tgagattcgt gcagaccaat 300
 atcgcccggc tgctgcaaga gacatccgag cagctggtgg ctctgaagcc ctggatcacc 360

agacagaact tgcgccggtg tctggaactg cagtgtcagc ctgacagctc taccctgcct 420
 ccaccttggg gccctagacc tgagtctaag tacggccctc cttgtcctcc atgtcctgct 480
 ccagaagctg ctggcggccc ttcogtgttt ctgttccctc caaagcccaa ggacaccctg 540
 tacatcaccg ggaacccga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtcca ggaagatccc 600
 gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagccc 660
 agagaggaac agttcaacag cacctaccgg gtggtgtccg tgctgacagt gctgcaccag 720
 gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc aagggtgtcca acaaggcct gccagctcc 780
 atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc cagccccgcg aaccccaggt gtacacactg 840
 cctccaagcc aggaagagat gaccaagaac cagggtgtccc tgacctgtct cgtgaaaggc 900
 ttctaccct ccgatatcg cgtggaatgg gagagcaacg gccagcccga gaacaactac 960
 aagaccacc cccctgtgct ggacagcgac ggctcattct tcctgtacag cagactgacc 1020
 gtggacaaga gccggtggca ggaaggcaac gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc 1080
 ctgcacaacc actacacca gaagtcctg tctctgtccc tgggcaa 1128

<210> 62

<211> 1167

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 62

acccctgact gctacttcag ccaactctct atctccagca acttcaaagt gaagttccgc 60
 gagctgaccg accatctgct gaaggactat cctgtgaccg tggccgtgaa cctgcaggac 120
 gaaaagcact gcaaggccct gtggtccctg tttctggccc agagatggat cgagcagctg 180
 aaaaccgtgg ctggctcaa gatgcagacc ctgctggaag atgtgaacac cgagatccac 240
 ttctgacca gctgcacct ccagcctctg cctgagtgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccacc tgttgaagga cacatgcacc cagctgctgg ccctgaagcc ttgtatcggc 360
 aaggcctgcc agaacttctc ccggtgtctg gaagtgcagt gccagcctga ctctccaca 420
 ctgctgccac ctagaagccc tctcgtctg gaagctaccg agctgcctga gcctagaggc 480
 cctaccatca agccttgtcc tccatgcaag tgccccgctc ctaatgctgc tgggtggcct 540
 tccgtgttca tcttcccacc taagatcaag gacgtgctga tgatctcct gtctcctatc 600
 gtgacctgcg tgggtggtgga cgtgtccgag gatgatcctg acgtgcagat cagttggttc 660
 gtgaacaacg tggaaagtgca caccgctcag acccagacac acagagagga ctacaacagc 720

045919

accctgagag tgggtgtctgc cctgcctatc cagcaccagg attggatgtc cggcaaagaa 780
 ttcaagtgca aagtgaacaa caaggacctg ggcgctccca tcgagcggac catctctaag 840
 cctaagggat ccgtcagagc ccctcaggtg tacgttctgc ctccacctga ggaagagatg 900
 accaagaaac aagtgacct gacctgcatg gtcaccgact tcatgcccga ggacatctac 960
 gtggaatgga ccaacaacgg caagaccgag ctgaactaca agaacaccga gcctgtgctg 1020
 gactccgacg gctcctactt catgtactcc aagctgcgcg tcgagaagaa gaactgggtc 1080
 gagagaaact cctactcctg ctccgtggtg cacgagggcc tgcacaatca ccacaccacc 1140
 aagtccttct ctcggaaccc tggcaaa 1167

<210> 63

<211> 1167

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 63

accctgact gctacttcag ccactctcct atctccagca acttcaaagt gaagtccgc 60
 gagctgaccg accatctgct gaaggactat cctgtgaccg tggccgtgaa cctgcaggac 120
 gaaaagcact gcaaggccct gtggtcocctg tttctggccc agagatggat cgagcagctg 180
 aaaaccgtgg ctggctccaa gatgcagacc ctgctggaag atgtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca gctgcacctt ccagcctctg cctgagtgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccacc tgttgaagga cacatccacc cagctgctgg ccctgaagcc ttgtatcggc 360
 aaggcctgcc agaacttctc ccggtgtctg gaagtgcagt gccagcctga ctctccaca 420
 ctgctgccac ctagaagccc tatcgtctg gaagctaccg agctgcctga gcctagaggc 480
 cctaccatca agccttgtcc tccatgcaag tgcgccgctc ctaatgctgc tgggtggcct 540
 tccgtgttca tcttcccacc taagatcaag gacgtgctga tgatctccct gtctcctatc 600
 gtgacctgcg tgggtgggga cgtgtccgag gatgatcctg acgtgcagat cagttggttc 660
 gtgaacaacg tggaaagtga caccgctcag acccagacac acagagagga ctacaacagc 720
 accctgagag tgggtgtctgc cctgcctatc cagcaccagg attggatgtc cggcaaagaa 780
 ttcaagtgca aagtgaacaa caaggacctg ggcgctccca tcgagcggac catctctaag 840
 cctaagggat ccgtcagagc ccctcaggtg tacgttctgc ctccacctga ggaagagatg 900
 accaagaaac aagtgacct gacctgcatg gtcaccgact tcatgcccga ggacatctac 960
 gtggaatgga ccaacaacgg caagaccgag ctgaactaca agaacaccga gcctgtgctg 1020
 gactccgacg gctcctactt catgtactcc aagctgcgcg tcgagaagaa gaactgggtc 1080

045919

gagagaaact cctactcctg ctccgtggtg cacgagggcc tgcacaatca ccacaccacc 1140
aagtccttct ctcgacccc tggcaaa 1167

<210> 64
<211> 1107
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 64
acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
ccgccttggg gtcttagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca aggccggaccg 480
tcagtctttc tgttcctcc aaagcctaag gacaccctga tgatcagcag aaccctgaa 540
gtgacctgcg tgggtggtgga tgtgtcccac gaggatcccg aagtgaagtt caattggtac 600
gtggacggcg tgggaagtgca caacgccaa accaagccta gagaggaaca gtacaacagc 660
acctacagag tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 720
tacaagtgca aggtgtccaa caaggcctg cctgctccta tcgagaaaac catcagcaag 780
gccaagggcc agcctagggg accccaggtg tacacaaagc ctccaagccg ggaagagatg 840
accaagaacc aggtgtccct gagctgctg gtcaagggct tttaccccag cgacattgcc 900
gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccaccgt gcctgtgctg 960
gacagcgagc gctcttttag actggccagc tacctgaccg tggacaagag cagatggcag 1020
cagggcaacg tgttcagctg cagcgtgatg cacgagggcc tgcacaacca ctacaccag 1080
aagtccttct ctctgagccc cggcaaa 1107

<210> 65
<211> 1107
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 65
 acacaggatt gcagcttcca gtacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctoct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctgggtg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtccctagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca aggcggaccg 480
 tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 540
 gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 600
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 660
 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 720
 tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 780
 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 840
 accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 900
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 960
 gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1020
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1080
 aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1107

<210> 66

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 66
 acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgaccg agtgcgcctt ccagcctoct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300

atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtccctagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca aggcggaccg 480
 tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag 540
 gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 600
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 660
 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctgc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 720
 tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccc a tcgagaaaac catctccaaa 780
 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 840
 accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 900
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 960
 gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1020
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1080
 aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1107

<210> 67

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 67

acacaggatt gcagcttcca gtacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgaccg agtgcgctt ccagcctcct ccatactgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtccctagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca aggcggaccg 480
 tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag 540
 gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 600
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 660

045919

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 720
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccc a tcgagaaaac catctccaaa 780
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccc ggaggagatg 840
accaagaacc aggtcagcct gacctgacct gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 900
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 960
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1020
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1080
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1107

<210> 68

<211> 1143

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 68

accaggact gttccttcca gcaactccct atctccagcg acttcgccgt gaagatcaga 60
gagctgtccg actatctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
gaagaactgt gtgggtggct gtggcgactg gtgttggtc agagatggat ggaacggctg 180
aaaaccgtgg ccggctctaa gatgcagggc ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
ttcgtgacca agtgccctt tcagcctcct ccatacctgcc tgagattcgt gcagaccaat 300
atcgcccggc tgctgcaaga gacatccgag cagctggtgg ctctgaagcc ctggatcacc 360
agacagaact tcgcccgggt tctggaactg cagtgtcagc ctgacagctc taccctgcct 420
ccaccttggg gccctagacc tctggaagct accgctgagt ctaagtacgg ccctccttgt 480
cctccatgtc ctgctccaga agctgctggc ggccttccg tgtttctggt ccctccaaag 540
cccaaggaca ccctgtacat caccgggaa cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg 600
tcccaggaag atcccagggt gcagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac 660
gccaagacca agcccagaga ggaacagttc aacagcact accgggtggt gtccgtgctg 720
acagtgtgc accaggactg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaagggt gtccaacaag 780
ggcctgcca gctccatcga gaaaaccatc agcaaggcca agggccagcc ccgcaaccc 840
caggtgtaca cactgcctcc aagccaggaa gagatgacca agaaccagggt gtccctgacc 900
tgtctcgtga aaggcttcta cccctccgat atcgccgtgg aatgggagag caacggccag 960
cccgagaaca actacaagac cccccccct gtgctggaca gcgacggctc attcttctg 1020
tacagcagac tgaccgtgga caagagccgg tggcaggaag gcaacgtggt cagctgcagc 1080

045919

gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtctct gtcctgggc 1140
 aaa 1143

<210> 69
 <211> 1143
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 69
 acccaggact gttccttcca gcactccct atctccagcg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actatctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggcct gtggcgactg gtggtggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaaccgtgg cgggctctaa gatgcagggc ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatacctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatccgag cagctggtgg ctctgaagcc ctggatcacc 360
 cggcagaact tctctcgggtg tctggaactg cagtgtcagc ctgatgctgc cgctttgcct 420
 ccaccttga gccctagacc tctggaagct accgccgagt ctaagtacgg acctccttgt 480
 cctccatgtc ctgctccaga agctgctggc ggcccttccg tgtttctggt ccctccaaag 540
 cccaaggaca ccctgtacat caccocgggaa cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg 600
 tcccaggaag atcccgaggt gcagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac 660
 gccaagacca agcccagaga ggaacagttc aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg 720
 acagtgctgc accaggactg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 780
 ggctgcca gctccatcga gaaaaccatc agcaaggcca agggccagcc ccgcgaacc 840
 caggtgtaca cactgcctcc aagccaggaa gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 900
 tgtctcgtga aaggcttcta cccctccgat atcgccgtgg aatgggagag caacggccag 960
 cccgagaaca actacaagac cccccccct gtgctggaca gcgacggctc attcttcctg 1020
 tacagcagac tgaccgtgga caagagccgg tggcaggaag gcaacgtggt cagctgcagc 1080
 gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtctct gtcctgggc 1140
 aaa 1143

<210> 70
 <211> 1143
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

045919

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 70

```

accaggact gttccttcca gcactcccct atctccagcg acttcgccgt gaagatcaga      60
gagctgtccg actatctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac      120
gaagaactgt gtggtggcct gtggcgactg gtggtggctc agagatggat ggaacggctg      180
aaaaccgtgg ccggctctaa gatgcagggc ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac      240
ttcgtgacca agtggcgctt tcagcctcct ccatactgcc tgagattcgt gcagaccaac      300
atctcccggc tgctgcaaga gacatccgag cagctggtgg ctctgaagcc ctggatcacc      360
cggcagaact tctctcgggt tctggaactg cagtgtcagc ctgatgctgc cgctttgcct      420
cctccttggg ctctcagacc tctggaagct acagccgagg ctaagtatgg ccctccttgt      480
cctccatgtc ctgctccaga agctgctggc ggcccttccg tgtttctggt ccctccaaaag      540
cccaaggaca ccctgtacat caccgggaa cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg      600
tcccaggaag atcccagagt gcagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac      660
gccaagacca agcccagaga ggaacagttc aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg      720
acagtgctgc accaggactg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag      780
ggcctgccca gctccatcga gaaaaccatc agcaaggcca agggccagcc ccgcgaacct      840
caggtgtaca cactgcctcc aagccaggaa gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc      900
tgtctcgtga aaggcttcta cccctccgat atcgccgtgg aatgggagag caacggccag      960
cccgagaaca actacaagac cccccccct gtgctggaca gcgacggctc attcttctctg     1020
tacagcagac tgaccgtgga caagagccgg tggcaggaag gcaacgtggt cagctgcagc     1080
gtgatgcacg aggcctgca caaccactac acccagaagt ccctgtctct gtccttgggc     1140
aaa                                                                                   1143

```

<210> 71

<211> 147

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

```

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
1           5           10           15
Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
                20           25           30
Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35           40           45

```

045919

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
130 135 140

Pro Arg Pro
145

<210> 72
<211> 148
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72
Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
100 105 110

045919

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu
 145

<210> 73
 <211> 149
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 73
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu
 145

<210> 74
 <211> 150
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

045919

<400> 74

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala
145 150

<210> 75

<211> 151

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

045919

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr
145 150

<210> 76

<211> 152

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
115 120 125

045919

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala
 145 150

<210> 77

<211> 153

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro
 145 150

<210> 78

<211> 154

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

045919

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr
145 150

<210> 79

<211> 155

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

045919

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala
145 150 155

<210> 80

<211> 156

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro

045919

145

150

155

<210> 81
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 81
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln
 145 150 155

<210> 82
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Unknown

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Unknown:
 Serum albumin signal peptide"

<400> 82
 Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala Tyr
 1 5 10 15

Ser

<210> 83
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Unknown

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Unknown:
 FLT3L signal peptide"

<400> 83
 Met Thr Val Leu Ala Pro Ala Trp Ser Pro Thr Thr Tyr Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Ser Ser Gly Leu Ser Gly
 20 25

<210> 84
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Unknown

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Unknown:
 FLT3L signal peptide"

<400> 84
 Met Thr Val Leu Ala Pro Ala Trp Ser Pro Asn Ser Ser Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Ser Pro Cys Leu Arg Gly
 20 25

<210> 85
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 85
 Pro Thr Ala Pro Gln
 1 5

<210> 86
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 86
 Ala Pro Thr Ala Pro Gln
 1 5

<210> 87
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87
Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln
1 5

<210> 88
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88
Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln
1 5

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 89
Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln
1 5

<210> 90
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90
Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln
1 5 10

<210> 91
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91
Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro
1 5

<210> 92
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92
Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro
1 5

<210> 93
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro
1 5

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro
1 5 10

<210> 95

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro
1 5 10

<210> 96

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro
1 5 10

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Glu Ser Lys Tyr Gly
1 5

<210> 98

<211> 159

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 98

Thr Pro Asp Cys Tyr Phe Ser His Ser Pro Ile Ser Ser Asn Phe Lys
1 5 10 15

Val Lys Phe Arg Glu Leu Thr Asp His Leu Leu Lys Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Asp Glu Lys His Cys Lys Ala Leu Trp
35 40 45

045919

Ser Leu Phe Leu Ala Gln Arg Trp Ile Glu Gln Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Thr Leu Leu Glu Asp Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Ser Cys Thr Phe Gln Pro Leu Pro Glu Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser His Leu Leu Lys Asp Thr Cys Thr Gln Leu
100 105 110

Leu Ala Leu Lys Pro Cys Ile Gly Lys Ala Cys Gln Asn Phe Ser Arg
115 120 125

Cys Leu Glu Val Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Leu Pro Pro
130 135 140

Arg Ser Pro Ile Ala Leu Glu Ala Thr Glu Leu Pro Glu Pro Arg
145 150 155

<210> 99
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(20)
<223> /note="This sequence may encompass 3-4 'Gly Gly Gly Gly Ser' repeating units"

<400> 99
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 100
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source

045919

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 100

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 101

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 101

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 102

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 102

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

045919

115 120 125
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 103
 <211> 212
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 103
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 1 5 10 15
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 20 25 30
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 35 40 45
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 65 70 75 80
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

045919

85 90 95
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 100 105 110
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 115 120 125
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 130 135 140
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 145 150 155 160
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 165 170 175
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 180 185 190
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 195 200 205
 Ser Pro Gly Lys
 210
 <210> 104
 <211> 212
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 104
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 1 5 10 15
 Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 20 25 30
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 35 40 45
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

045919

20 25 30
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 35 40 45
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 65 70 75 80
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 100 105 110
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 115 120 125
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 130 135 140
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 195 200 205
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
 225

<210> 107

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

045919

polypeptide"

<400> 107

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 108

<211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 108
 Arg Arg Cys Pro Leu Tyr Ile Ser Tyr Asp Pro Val Cys Arg Arg
 1 5 10 15

<210> 109
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 109
 Arg Arg Arg Arg Cys Pro Leu Tyr Ile Ser Tyr Asp Pro Val Cys Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 110
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 110
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15

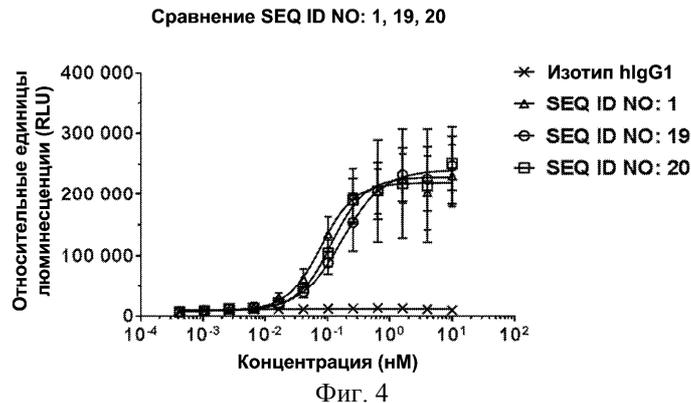
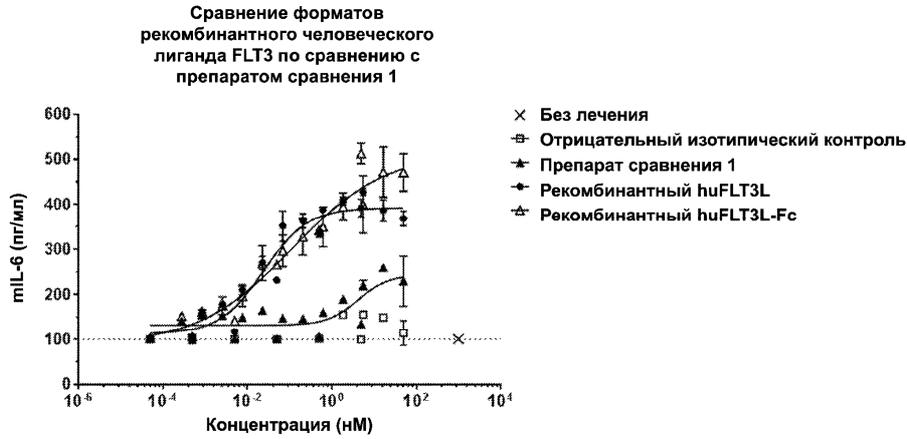
Pro Glu Leu Leu
 20

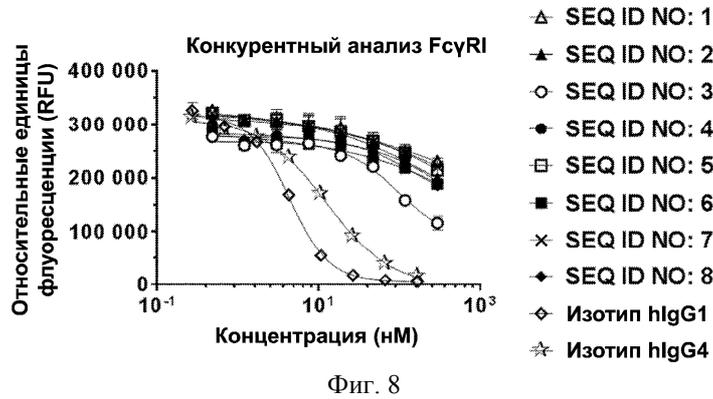
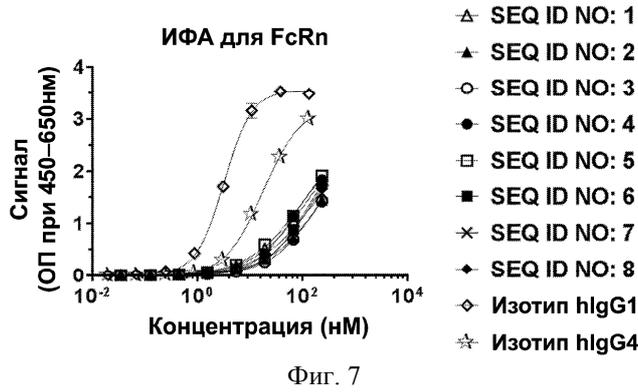
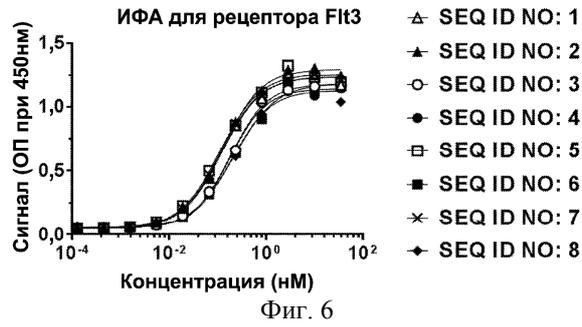
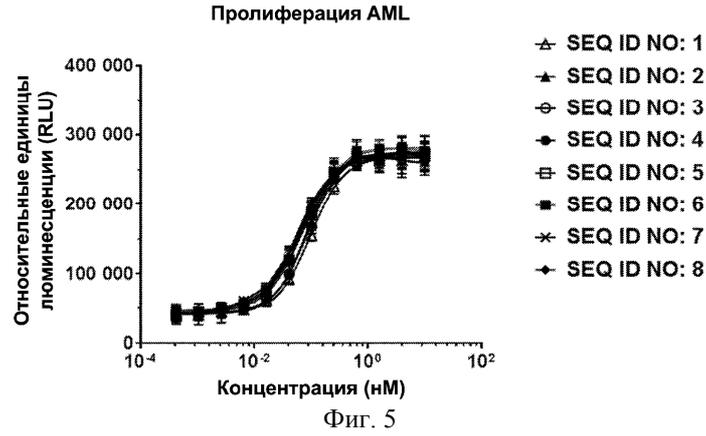
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

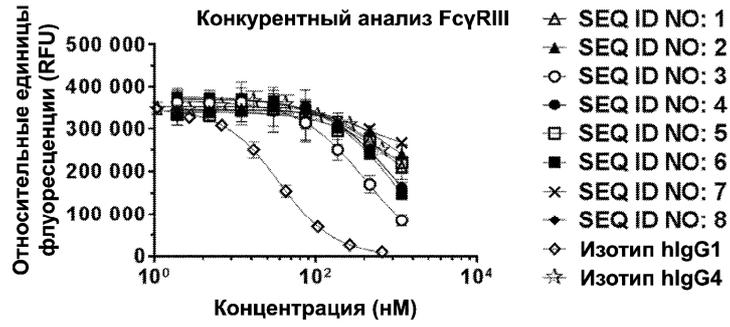
1. Слитый белок, содержащий внеклеточный домен лиганда fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3L) человека, функционально связанный с кристаллизующимся фрагментом иммуноглобулина (областью Fc), причем слитый белок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.
2. Слитый белок по п.1, дополнительно содержащий второй полипептид.
3. Слитый белок по п.1, дополнительно содержащий терапевтический агент, присоединенный к нему.
4. Полинуклеотид, кодирующий слитый белок по любому из пп.1-3.
5. Полинуклеотид по п.4, отличающийся тем, что полинуклеотид выбран из группы, состоящей из ДНК, кДНК, РНК или мРНК.
6. Полинуклеотид по п.4, содержащий нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере

мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 54.

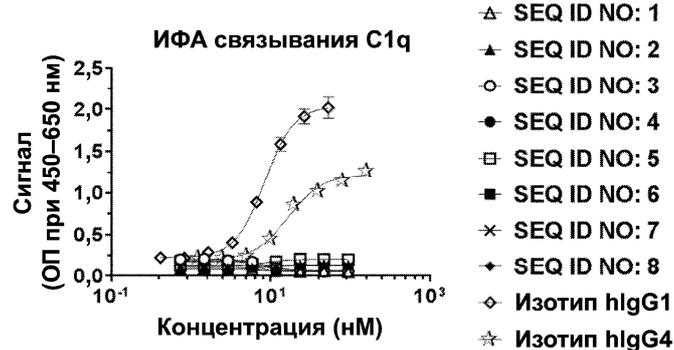
7. Фармацевтическая композиция, содержащая слитый белок по любому из пп.1-3 или полинуклеотид по любому из пп.4-6 и фармацевтически приемлемый носитель.



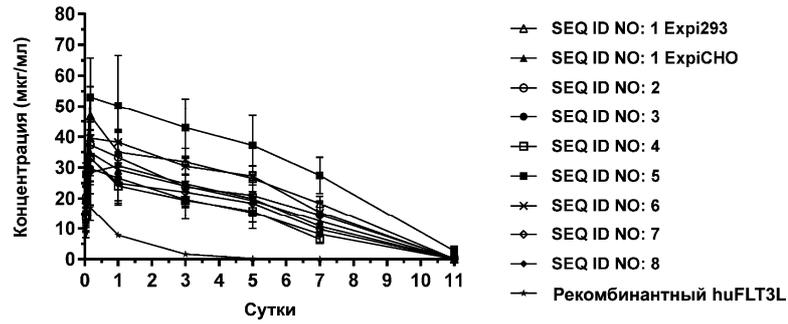




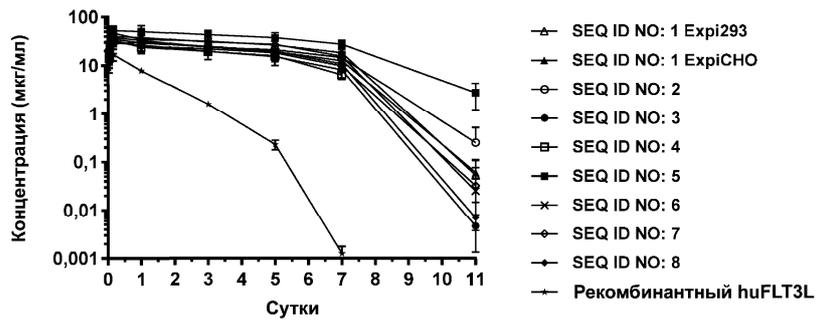
Фиг. 9



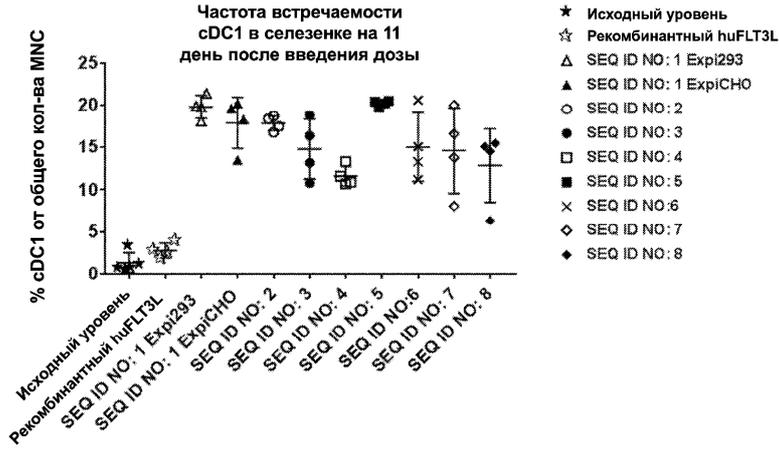
Фиг. 10



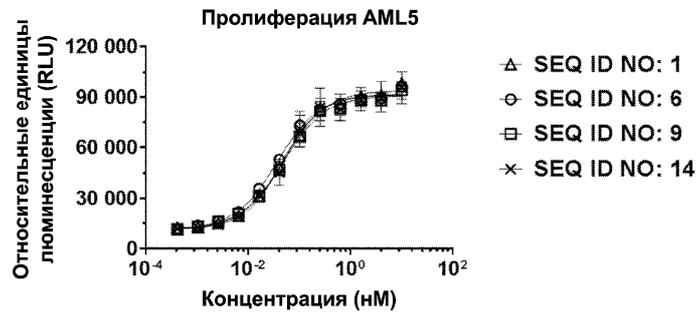
Фиг. 11А



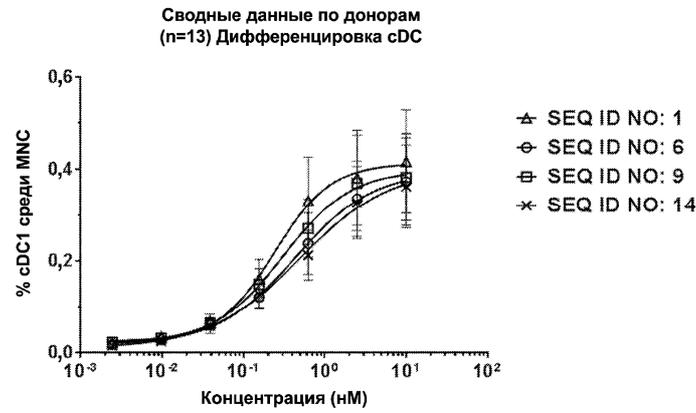
Фиг. 11В



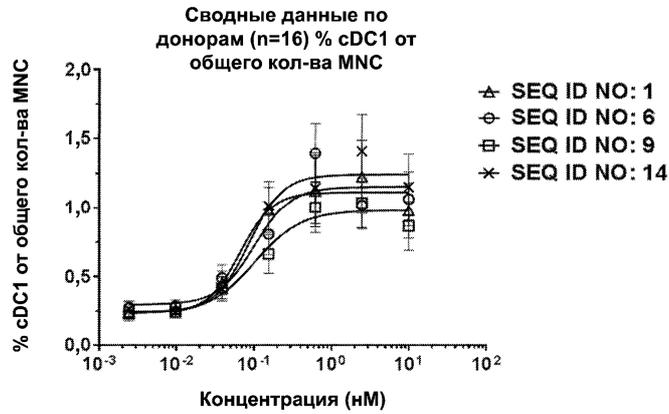
Фиг. 12



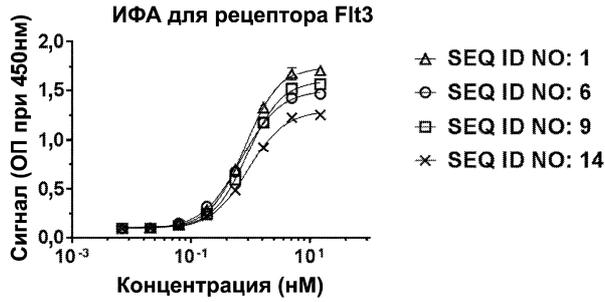
Фиг. 13



Фиг. 14



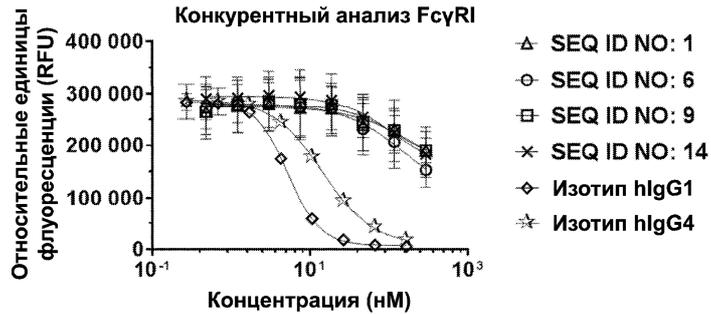
Фиг. 15



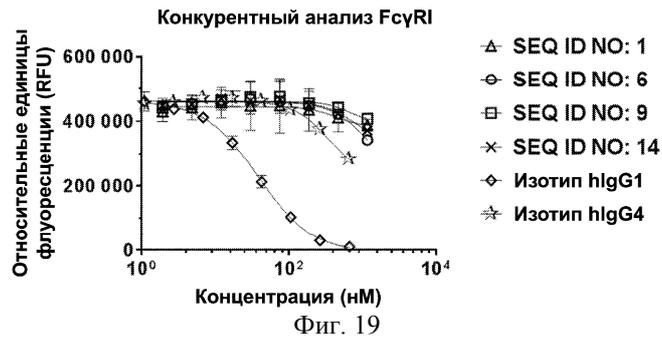
Фиг. 16



Фиг. 17



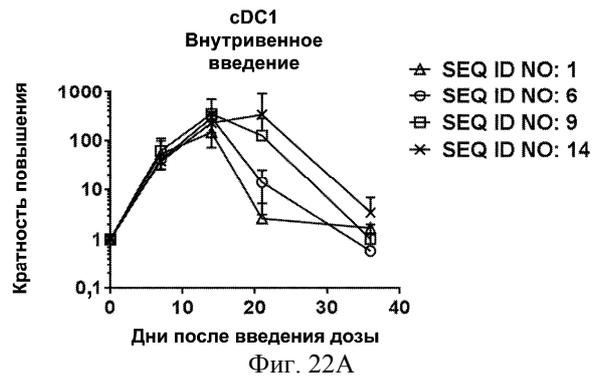
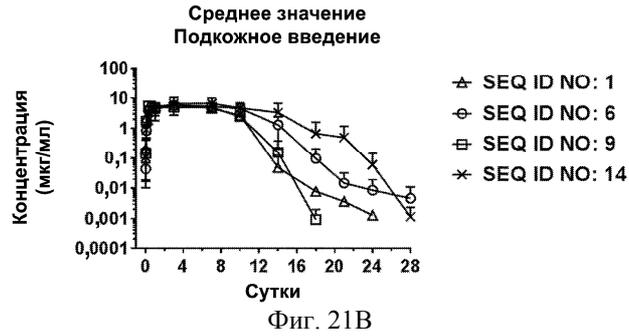
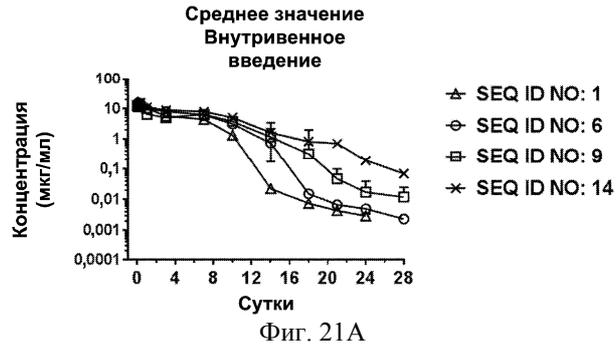
Фиг. 18



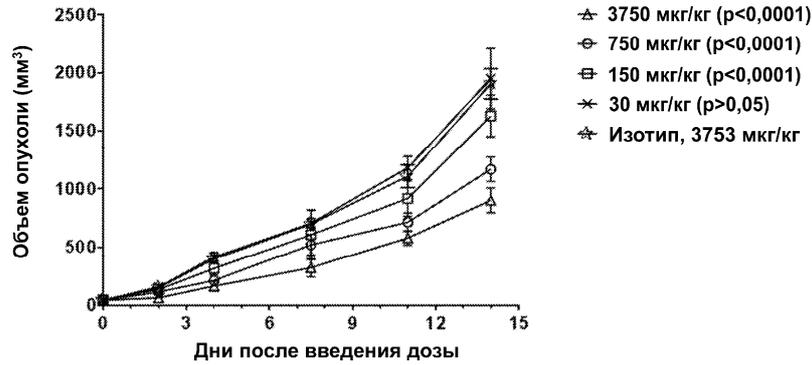
Фиг. 19



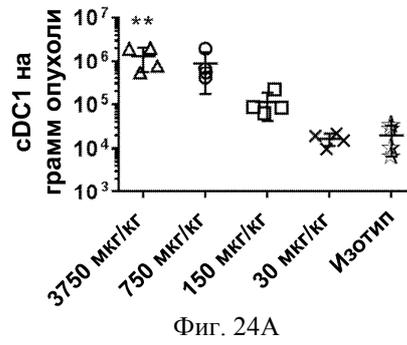
Фиг. 20



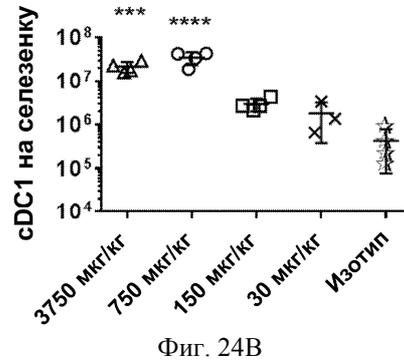
Определение диапазона доз
FLT3L-Fc у мышей с MC38



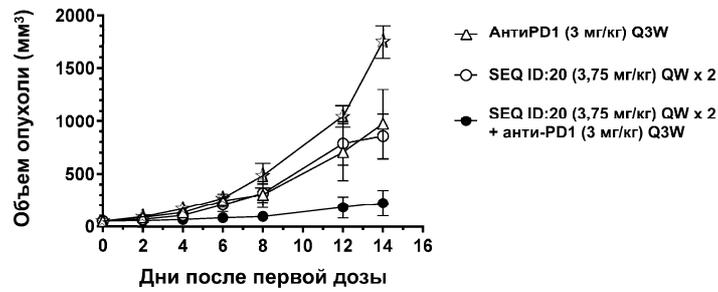
Внутриопухолевые cDC1



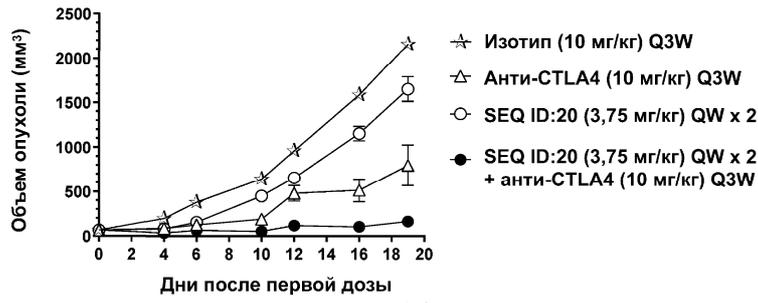
cDC1 селезенки



Исследование комбинации
SEQ ID:20 и анти-PD1 (MC38)

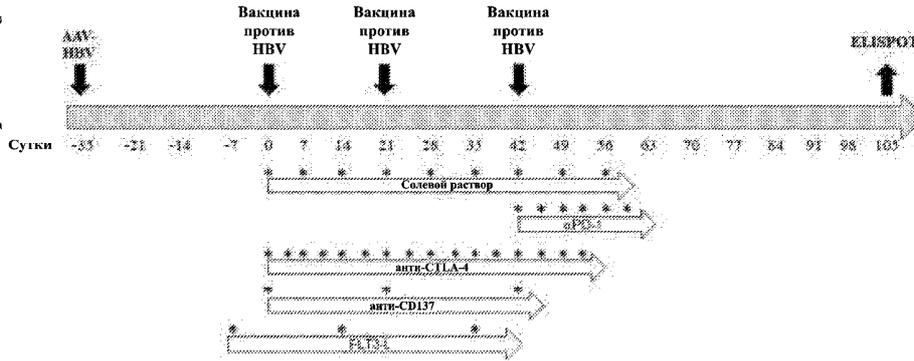


Исследование комбинации SEQ ID:20 и анти-CTLA4 (CT26)



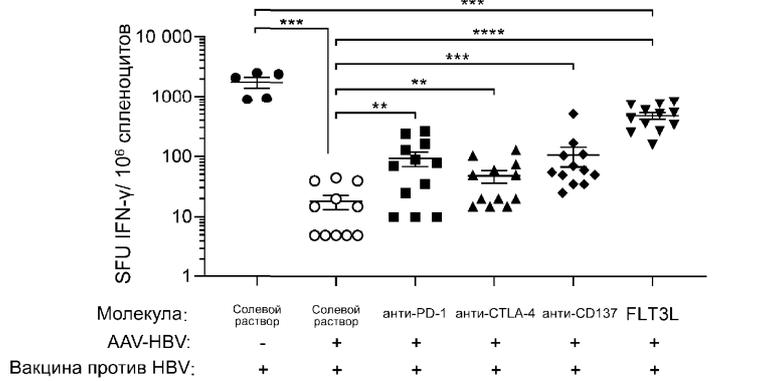
Фиг. 26

Звездочки обозначают дозы иммуномодулятора



Фиг. 27

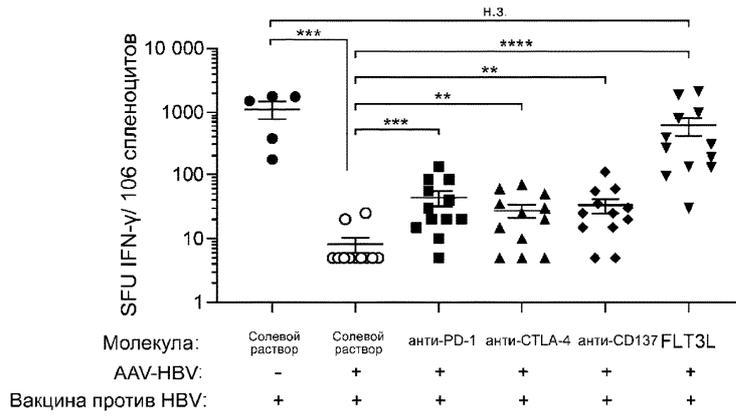
ELISPOT – пул пептидов HBsAg



SFU: клетка, образующая «ореол»; н.з. не значимо; *, $p < 0,033$; **, $p < 0,021$; ***, $p < 0,0002$; ****, $p < 0,0001$

Фиг. 28А

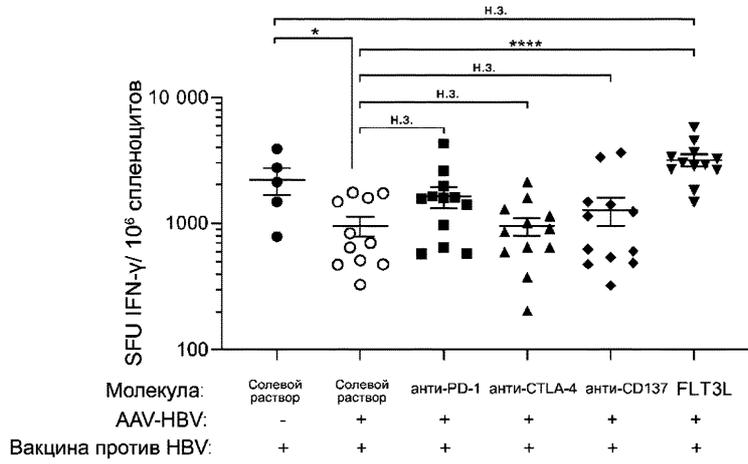
ELISPOT – пул коровых антигенов HBV



SFU: клетка, образующая «ореол»; н.з. не значимо; *, $p < 0,033$, **, $p < 0,021$; ***, $p < 0,0002$; ****, $p < 0,0001$

Фиг. 28В

ELISPOT – полипептидный пул полимеразы HBV



SFU: клетка, образующая «ореол»; н.з. не значимо; *, $p < 0,033$, **, $p < 0,021$; ***, $p < 0,0002$; ****, $p < 0,0001$

Фиг. 28С



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2