

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **048183**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.10.31

(21) Номер заявки
202290621

(22) Дата подачи заявки
2020.10.16

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 39/17 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

**(54) КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ И ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО
ЛЕЙКОЗА**

(31) 62/916,949; 62/944,851; 63/031,438

(32) 2019.10.18; 2019.12.06; 2020.05.28

(33) US

(43) 2022.08.03

(86) PCT/US2020/056011

(87) WO 2021/076908 2021.04.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФОТИ СЕВЕН, ЛЛС (US)

(72) Изобретатель:
**Цао Ино, Чао Марк Пин, Маджети
Равиндра, Мауте Рой Льюис,
Такимото Крис Хидеми Мизуфуне,
Тран Келли (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2018237168

DAVID ANDREW SALLMAN ET AL.:
"The first-in-class anti-CD47 antibody Hu5F9-G4 is active and well tolerated alone or with azacitidine in AML and MDS patients: Initial phase 1b results", Journal of clinical oncology, vol. 37, no. 15 suppl, 20 May 2019 (2019-05-20), pages 7009-7009, XP055765449, US, ISSN: 0732-183X, DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.7009

DAVID A. SALLMAN: "Case Presentation: Managing TP53-Mutant MDS", Clinical lymphoma myeloma and leukemia, vol. 19, no. Suppl 1, 1 September 2014 (2014-09-01), pages S73-S74, XP055765522

(57) В настоящем документе представлены способы, наборы и композиции, которые можно использовать для лечения нарушений кроветворения с использованием агента к CD47, такого как антитело, и гипометилирующего агента, такого как азациитидин.

B1

048183

048183 B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/916949, поданной 18 октября 2019 г.; и предварительной заявке на патент США № 62/944851, поданной 6 декабря 2019 г.; и предварительной заявке на патент США № 63/031438, поданной 28 мая 2020 г.; каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

Перечень последовательностей

Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был подан через EFS-Web и в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки. Копия указанного перечня в формате ASCII, созданная 9 октября 2020 г., называется FSI-006P3FSL и имеет размер 145 290 байт.

Предпосылки создания изобретения

CD47 идентифицировали как ключевую молекулу, опосредующую уклонение раковых клеток от фагоцитоза врожденной иммунной системой. CD47, по-видимому, является важным средством, с помощью которого раковые клетки, включая раковые стволовые клетки, часто преодолевают внутреннюю экспрессию своих профагоцитарных сигналов типа "съешь меня". Прогрессирование от нормальной клетки к раковой клетке может включать изменения в генах и/или экспрессии генов, которые иницируют запрограммированную гибель клеток (PCD) и запрограммированное удаление клеток (PCR). Многие из стадий прогрессирования рака нарушают множество механизмов PCD, и экспрессия антифагоцитарного сигнала, CD47, может представлять собой важную контрольную точку. CD47 служит лигандом для SIRP α , который экспрессируется на фагоцитарных клетках, включая макрофаги и дендритные клетки. Когда SIRP α активируется связыванием CD47, он иницирует каскад передачи сигнала, приводящий к ингибированию фагоцитоза. Таким образом, CD47 функционирует в качестве антифагоцитарного сигнала путем доставки доминантного ингибирующего сигнала к фагоцитарным клеткам.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является распространенным гематологическим злокачественным новообразованием, частота которого возрастает с 3:100000 у молодых людей до более чем 20:100000 у пожилых людей. Для пациентов в возрасте 60 лет общая выживаемость (ОВ) составляет от 40 до 50%, но только 5% для пациентов >60 лет. Большинство вновь диагностированных пациентов с ОМЛ старше 60 лет. В этой популяции пациентов стандартная индукционная химиотерапия часто невозможна по причине повышенных показателей смертности, связанной с лечением, из-за возраста и сопутствующих заболеваний. Стандартом лечения больных ОМЛ, которым противопоказана комбинированная химиотерапия, является лечение гипометилирующими агентами (азациитидин или децитабин) или низкими дозами цитарабина. Несмотря на эти передовые методы лечения медиана ОВ составляет всего около 10 месяцев. При всех типах ОМЛ часто встречаются рецидивы заболевания, несмотря на первоначальный терапевтический ответ, и это представляет собой наиболее частую причину смерти. Стандартная химиотерапия и аллогенная трансплантация стволовых клеток (при их использовании) часто не могут уничтожить все опухолевые клетки и приводят к отбору устойчивых к химиотерапии субклонов, размножающихся и способствующих лейкемии. Пациентов, невосприимчивых к терапии спасения, лечат паллиативно, так как современные варианты лечения крайне ограничены. Медиана выживаемости у этих пациентов составляет 2 месяца. Кроме того, пациенты с впервые диагностированным миелодиспластическим синдромом (МДС) промежуточного или высокого риска, а также те, у кого был рецидив после стандартного лечения, имеют плохой прогноз и высокий риск прогрессирования ОМЛ. Таким образом, существует острая необходимость в новых методах лечения пациентов с рецидивирующим/рефрактерным (Р/Р) ОМЛ и МДС, пациентов с недавно диагностированным ОМЛ, которым противопоказана индукционная химиотерапия по возрасту и сопутствующим заболеваниям, а также вновь диагностированных пациентов с промежуточным/высоким/очень высоким риском МДС.

Изложение сущности изобретения

В одном аспекте в данном документе предложены способы лечения гематопоэтического расстройства у субъекта, причем субъект имеет по меньшей мере одну мутацию p53, включающую: (а) введение выделенного антитела, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α и (b) введение субъекту гипометилирующего агента.

В одном аспекте в данном документе предложены способы лечения гематопоэтического расстройства у субъекта, включающие: (а) введение выделенного антитела, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α ; и (b) введение гипометилирующего агента субъекту, при этом у субъекта определено наличие по меньшей мере одной мутации p53.

В одном аспекте в данном документе предложены способы лечения гематопоэтического расстройства у субъекта, включающие: последующее или предваряющее определение наличия по меньшей мере одной мутации p53; и последующее или предваряющее введение субъекту (i) выделенного антитела, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и (ii) гипометилирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления определение наличия по меньшей мере одной мутации p53 включает анализ ДНК, анализ РНК или анализ белка.

В некоторых вариантах осуществления, если присутствует по меньшей мере одна мутация p53, то субъекту вводят антитело и гипометилирующий агент.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к CD47 или антитело к SIRP α .

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту в дозе, превышающей или равной 10 мг антитела на кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления гипометилирующий агент представляет собой азациитидин или децитабин.

В некоторых вариантах осуществления гипометилирующий агент представляет собой азациитидин.

В некоторых вариантах осуществления гематопозитическое расстройство представляет собой предрак крови.

В некоторых вариантах реализации гематопозитическое расстройство представляет собой рак крови.

В некоторых вариантах реализации гематопозитическое расстройство представляет собой миелодиспластический синдром (МДС).

В некоторых вариантах осуществления гематопозитическое расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

В некоторых вариантах осуществления гемопоэтическое расстройство представляет собой клональный гемопоэз (СН), клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (СНП), возрастной клональный гемопоэз (ARCH), идиопатические цитопении неопределенного значения (ICUS) или клональные цитопении неопределенного значения (CCUS).

В некоторых вариантах осуществления мутация p53 включает по меньшей мере одну из миссенс-мутаций, нонсенс-мутаций, мутаций со сдвигом рамки, интронных мутаций, усеченных мутаций, мутаций в ДНК-связывающем домене или мутаций в домене тетрамеризации.

Согласно некоторым вариантам осуществления мутация p53 содержит мутацию в связывающем домене ДНК.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рецидив или рефрактерность по меньшей мере к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более чем 10 предшествующим линиям противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 содержит Hu5F9-G4.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 состоит из Hu5F9-G4.

В некоторых вариантах осуществления антитело к SIRP α содержит по меньшей мере одно из Hu1H9-G1, Hu1H9-G4, Hu3C2-G1, Hu3C2-G4, 9B11-G1, 9B11-G4, 7E11-G1 и 7E11-G4.

В некоторых вариантах осуществления антитело против SIRP α состоит из антитела, выбранного из группы, состоящей из Hu1H9-G1, Hu1H9-G4, Hu3C2-G1, Hu3C2-G4, 9B11-G1, 9B11-G4, 7E11-G1 и 7E11-G4.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят в дозе по меньшей мере 10-30, 20-30, 10, 15, 20 или 30 мг антитела на кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления антитело вводят внутривенно.

В некоторых вариантах осуществления азациитидин вводят в дозе по меньшей мере 75 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления азациитидин вводят внутривенно, подкожно или перорально.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту в первом цикле, включающем примирующую дозу по меньшей мере 1 мг антитела на кг массы тела в дни 1 и 4, с последующим введением дозы по меньшей мере 15 мг антитела на кг массы тела в день 8 и с последующим введением дозы по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела в день 15.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту в первом цикле, включающем примирующую дозу по меньшей мере 1 мг антитела на кг массы тела в дни 1 и 4, с последующим введением дозы по меньшей мере 15 мг антитела на кг массы тела в день 8 и с последующим введением дозы по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела один раз в неделю в дни 15 и 22.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя нагрузочную дозу по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела в день 11.

В некоторых вариантах реализации первый цикл длится 4 недели.

В некоторых вариантах осуществления азациитидин вводят субъекту в дозе по меньшей мере 75 мг/м² в каждый из дней 1-7 первого цикла.

В некоторых вариантах осуществления азациитидин вводят субъекту в дозе по меньшей мере 75 мг/м² в каждый из дней 1-5 первого цикла.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту во втором цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту во втором цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту во втором цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту во втором цикле, содержащем дозу по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела два раза в неделю.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный второй цикл длится 4 недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту в третьем цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту в третьем цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту в третьем цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту в третьем цикле, содержащем дозу по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела два раза в неделю.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту в первом цикле, включающем примиряющую дозу по меньшей мере 1 мг антитела на кг массы тела в день 1, с последующим введением дозы по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела в дни 8, 15 и 22.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту во втором цикле, включающем дозу по меньшей мере 60 мг антитела на кг массы тела один раз каждые две недели в дни 1 и 15.

В некоторых вариантах осуществления второй цикл длится 4 недели.

В некоторых вариантах осуществления азациитидин вводят субъекту в дозе по меньшей мере 75 мг/м² в каждый из дней 1-7 второго цикла.

В некоторых вариантах осуществления азациитидин вводят субъекту в дозе по меньшей мере 75 мг/м² в каждый из дней 1-5 второго цикла.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту в третьем цикле, включающем дозу по меньшей мере 60 мг антитела на кг массы тела один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл составляет 4 недели.

В некоторых вариантах осуществления азациитидин вводят субъекту в дозе по меньшей мере 75 мг/м² в каждый из дней 1-7 третьего цикла.

В некоторых вариантах осуществления азациитидин вводят субъекту в дозе по меньшей мере 75 мг/м² в каждый из дней 1-5 третьего цикла.

В некоторых вариантах осуществления субъект является или был определен как рефрактерный к азациитидину, децитабину или цитарабину перед введением антитела, и способ приводит к обращению рефрактерности к азациитидину, децитабину или цитарабину.

В некоторых вариантах осуществления введение антитела и гипометилирующего агента снижает мутационную нагрузку p53 у субъекта по сравнению с мутационной нагрузкой p53, имевшейся у субъекта до введения.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку мутационной нагрузки p53 у субъекта после по меньшей мере одного цикла введения антитела и гипометилирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение по меньшей мере дополнительного цикла антитела и гипометилирующего агента, если мутационная нагрузка p53 уменьшилась.

В некоторых вариантах осуществления введение антитела и гипометилирующего агента снижает количество стволовых клеток лейкоза, присутствующих в костном мозге субъекта, по сравнению с количеством стволовых клеток лейкоза, присутствующих в костном мозге субъекта перед введением.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку количества стволовых клеток лейкоза, присутствующих в костном мозге субъекта после по меньшей мере одного цикла введения антитела и гипометилирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение по меньшей мере дополнительного цикла антитела и гипометилирующего агента, если количество стволовых клеток лейкоза снижается.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека, и способ включает введение субъекту антитела к CD47 и азациитидина в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примиряющей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1 и 4, (2) введение дозы по меньшей мере 15 мг антитела к CD47 на кг массы тела в день 8 (3) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела в дни 11, 15 и 22, и (4) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления второй цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы

мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет низкий риск МДС. В некоторых вариантах осуществления второй цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека, и способ включает введение субъекту антитела к CD47 и азациитидина в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1 и 4, (2) введение дозы по меньшей мере 15 мг антитела к CD47 на кг массы тела в день 8, (3) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела в один или оба из дней 11 и 15; и 22, и (4) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; и третий цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет высокий риск МДС или ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления третий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека, и способ включает введение субъекту антитела к CD47 и азациитидина в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1, (2) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела в день 8, 15 и 22, и (3) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; и третий цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет высокий риск МДС или ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления третий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться. В некоторых вариантах осуществления четвертый цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7. В некоторых вариантах осуществления четвертый цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться; необязательно антитело к CD47 и азациитидин вводят субъекту до тех пор, пока у субъекта не исчезнет благоприятный клинический эффект; необязательно антитело к CD47 представляет собой Hu5F9-G4.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека, и способ включает введение субъекту антитела к CD47 и азациитидина в течение по меньшей мере трех отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 80 до 800 мг (например, от 80 до 400 мг, например от 80 до 200 мг, например 80, 100, 160, 200, 240, 320, 400 мг) в день 1 и 4, (2) введение дозы по меньшей мере 1200 мг антитела к CD47 в день 8, (3) введение дозы не менее 2400 мг антитела к CD47 в день 15 и 22 и (4) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 2400 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; и третий цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 2400 мг антитела к CD47 один раз в две недели в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет высокий риск МДС или ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления третий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека с миелодиспластическим синдромом (МДС), при этом субъект имеет по меньшей мере одну мутацию p53, причем способ включает введение субъекту антитела к CD47 азациитидина в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, при этом первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1 и 4, (2) введение дозы по меньшей мере 15 мг антитела к CD47 на кг массы тела в день 8 (3) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг

массы тела в дни 11, 15 и 22, и (4) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления второй цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться.

В некоторых вариантах реализации третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в четыре недели в день 1, (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22 и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7. В некоторых вариантах осуществления третий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться; необязательно антитело к CD47 и азациитидин вводят субъекту до тех пор, пока у субъекта не исчезнет благоприятный клинический эффект; необязательно антитело к CD47 представляет собой Hu5F9-G4.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), при этом субъект имеет по меньшей мере одну мутацию p53, причем способ включает введение субъекту антитела к CD47 азациитидина в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, при этом первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1 и 4, (2) введение дозы по меньшей мере 15 мг антитела к CD47 на кг массы тела в день 8, (3) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела в дни 11, 15 и 22, и (4) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления второй цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться.

В некоторых вариантах реализации третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в четыре недели в день 1, (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22 и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться; необязательно антитело к CD47 и азациитидин вводят субъекту до тех пор, пока у субъекта не исчезнет благоприятный клинический эффект; необязательно антитело к CD47 представляет собой Hu5F9-G4.

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрены способы лечения гемопоэтического расстройства у субъекта, при этом субъект представляет собой человека, и способ включает введение субъекту антитела к CD47 и азациитидина в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1 и 4, (2) введение дозы по меньшей мере 15 мг антитела к CD47 на кг массы тела в день 8, (3) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела в дни 15 и 22, и (4) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления второй цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться.

В некоторых вариантах реализации третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в четыре недели в день 1.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15. В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22. В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель дополнительно включает введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитина в каждый из дней 1-7. В некоторых вариантах осуществления третий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться; необязательно антитело к CD47 и азацитин вводят субъекту до тех пор, пока у субъекта не исчезнет благоприятный клинический эффект; необязательно антитело к CD47 представляет собой Hu5F9-G4.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения гематопэтического расстройства у субъекта, причем субъект представляет собой человека, и способ включает введение субъекту антитела к CD47 и азацитина в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение прямирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1, (2) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела в день 8, 15 и 22, и (3) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитина в каждый из дней 1-7; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 60 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15, (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления второй цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 60 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в четыре недели в день 1. В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 60 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15. В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 60 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22. В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель дополнительно включает введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитина в каждый из дней 1-7. В другом аспекте в данном документе предложены способы лечения гематопэтического расстройства у субъекта, включающие: последующее или предваряющее определение уровня инфильтрации Т-клеток в костном мозге у субъекта; и последующее или предваряющее введение субъекту (i) выделенного антитела, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и (ii) гипометилирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления определение уровня инфильтрации Т-клеток включает анализ ДНК, анализ РНК или анализ белка.

В некоторых вариантах осуществления анализ выбран из группы, состоящей из следующего:

секвенирование Т-клеточных рецепторов, количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией, секвенирование РНК, гибридизация РНК, флуоресцентная проточная цитометрия, время-пролетная масс-цитометрия или иммуноблоттинг.

В некоторых вариантах осуществления введение антитела и гипометилирующего агента изменяет уровень инфильтрации Т-клеток в костном мозге по сравнению с уровнем инфильтрации Т-клеток в костном мозге до введения.

В некоторых вариантах осуществления введение увеличивает уровень инфильтрации Т-клеток, а Т-клетки представляют собой CTL CD8 или клетки CD4 Т-хелперы (Th).

В некоторых вариантах осуществления введение снижает уровень инфильтрации Т-клеток, и Т-клетки представляют собой FOXP3⁺ Treg-клетки.

В некоторых вариантах осуществления введение уменьшает уровень FOXP3⁺ Treg-клеток в инфильтрации Т-клеток в костном мозге.

В некоторых вариантах осуществления введение снижает *in situ* развитие FOXP3⁺ Treg-клеток в костном мозге.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку уровня инфильтрации Т-клеток в костном мозге субъекта по меньшей мере после одного цикла введения антитела и гипометилирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение по меньшей мере дополнительного цикла антитела и гипометилирующего агента, если уровень инфильтрации Т-клеток в костном мозге был увеличен, и Т-клетки представляют собой CTL CD8 или CD4 Т-хелперные (Th) клетки.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение по меньшей мере дополнительного цикла антитела и гипометилирующего агента, если уровень инфильтрации Т-клеток в костном мозге был уменьшен, а Т-клетки представляют собой FOXP3⁺ Treg-клетки.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к CD47 или антитело

к SIRPα.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту в дозе, превышающей или равной 1 мг антитела на кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления гипометилирующий агент представляет собой азациитидин или децитабин.

В некоторых вариантах осуществления гематопозитическое расстройство представляет собой предрак крови или рак крови.

В некоторых вариантах осуществления гематопозитическое расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) или миелодиспластический синдром (МДС).

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека, причем уровень инфильтрации Т-клеток в костном мозге субъекта определен, при этом способ включает введение субъекту антитела к CD47 азациитидина в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, при этом первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1 и 4, (2) введение дозы по меньшей мере 15 мг антитела к CD47 на кг массы тела в день 8, (3) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела в дни 11, 15 и 22, и (4) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

Краткое описание нескольких видов графических материалов

Эти и другие признаки, аспекты и преимущества настоящего изобретения станут более понятными после прочтения следующего описания и прилагаемых графических материалов, причем

на фиг. 1 показана схема дизайна исследования фазы 1b монотерапии Hu5F9-G4 или Hu5F9-G4 в комбинации с азациитидином у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями;

на фиг. 2A показан график частоты вариантного аллеля и количества бластных клеток костного мозга до лечения и на 57-й день лечения у пациента с DNMT3a 2577DUPA и фенотипом TP53 559+1G>A.

На фиг. 2B показано количество бластов костного мозга и мутационная нагрузка TP53 у второго репрезентативного пациента с течением времени после терапии Hu5F9-G4 и азациитидином.

На фиг. 3A показана мутационная нагрузка TP53 у 9 пациентов до лечения и как наилучший общий ответ на терапию Hu5F9-G4 и азациитидином.

На фиг. 3B показана мутационная нагрузка TP53 у 12 пациентов до лечения и как наилучший общий ответ на Hu5F9-G4 и терапию азациитидином.

На фиг. 4 показана схема гена p53 и мутаций p53, выявленных у пациентов в ходе исследования.

На фиг. 5A показано истощение стволовых клеток лейкемии CD34⁺CD38⁻ в костном мозге ответивших на лечение пациентов с МДС/ОМЛ до и после лечения Hu5F9-G4 и азациитидином.

На фиг. 5B показано количество бластов костного мозга и мутационная нагрузка TP53 у репрезентативного пациента с течением времени после терапии Hu5F9-G4 и азациитидином.

На фиг. 6A показано увеличение общего количества Т-клеток после Hu5F9-G4 и терапии азациитидином.

На фиг. 6B показано увеличение количества CD4 Т-клеток после терапии Hu5F9-G4 и азациитидиновой терапии.

На фиг. 6C показано увеличение количества CD8 Т-клеток после терапии Hu5F9-G4 и азациитидиновой терапии.

На фиг. 6D показано отсутствие значительных изменений в Treg Т-клетках в популяции пациентов с объективным ответом после терапии Hu5F9-G4 и азациитидина.

На фиг. 6E показано значительное увеличение Treg Т-клеток в популяции со стабильным заболеванием после лечения Hu5F9-G4 и азациитидином.

На фиг. 7A показана занятость рецептора CD47 Hu5F9-G4 в CD45⁺ клетках периферической крови с течением времени после перехода от еженедельного дозирования Hu5F9 (Q1W) к дозированию Hu5F9-G4 раз в две недели (Q2W). Занятость рецептора выражается как доля стационарного уровня Q1W.

На фиг. 7B показана занятость рецептора CD47 Hu5F9-G4 в клетках костного мозга CD45⁺ с течением времени после перехода от еженедельного дозирования Hu5F9-G4 (Q1W) к дозированию Hu5F9-G4 раз в две недели (Q2W). Занятость рецептора выражается как доля стационарного уровня Q1W.

Подробное описание

Определения.

Термины, используемые в формуле изобретения и описании, определяются так, как изложено ниже, если не указано иное.

Термин "уменьшение интенсивности" относится к любому терапевтически благоприятному результату лечения болезненного состояния, например онкологического заболевания, включая профилактику, уменьшение тяжести или прогрессирования, ремиссию или излечение. Термин "in situ" относится к процессам, происходящим в живой клетке, растущей отдельно от живого организма, например, растущей в культуре ткани.

Термин "in vivo" относится к процессам, происходящим в живом организме. Используемый здесь термин "млекопитающее" включает, но не ограничивается ими, человека, не относящихся к человеку приматов, собак, кошек, мышей, крупного рогатого скота, лошадей и свиней. Термин "идентичность" в контексте двух или более последовательностей нуклеиновых кислот или полипептидных последовательностей относится к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые имеют определенный процент нуклеотидов или аминокислотных остатков, которые являются одинаковыми по сравнению с максимальным соответствием, при измерении с помощью одного из алгоритмов сравнения последовательностей, описанных ниже (например, BLASTP и BLASTN или других алгоритмов, доступных для специалистов в данной области техники) или посредством визуального контроля. В зависимости от применения процент "идентичности" может существовать для области сравниваемой последовательности, например, для функционального домена, или, альтернативно, существовать для полной длины двух сравниваемых последовательностей. Для сравнения последовательностей, как правило, одна последовательность действует как эталонная последовательность, для которой сравниваются тестовые последовательности. При применении алгоритма сравнения последовательностей в компьютер вводятся тестовая и эталонная последовательности, при необходимости назначаются координаты подпоследовательности и назначаются параметры программы алгоритма последовательности. Затем алгоритм сравнения последовательностей вычисляет процент идентичности последовательности для тестируемой последовательности(ей) по отношению к эталонной последовательности, основываясь на назначенных параметрах программы.

Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения можно провести, например, с помощью алгоритма локальной гомологии Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981), by the homology alignment algorithm of Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970), by the search for similarity method of Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:24 44 (1988), с помощью компьютеризированных реализаций этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, fASTA и Tsfa в пакете Wisconsin Genetics Software Packet, genetics Computer Group, 575 Science Dr., г. Мэдисон, штат Висконсин, США) или визуальной проверки (см. по существу Ausubel et al., ниже).

Одним из примеров алгоритма, подходящего для определения процента идентичности последовательностей и подобия последовательностей, является алгоритм BLAST, который описан в Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990). Программное обеспечение для проведения анализов BLAST общедоступно через Национальный центр биотехнологической информации (www.ncbi.nlm.nih.gov/).

Термин "достаточное количество" означает количество, достаточное для достижения требуемого эффекта, например количество, достаточное для модуляции агрегации белка в клетке.

Термин "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество, которое является эффективным для облегчения симптома заболевания. Терапевтически эффективное количество может быть "профилактически эффективным количеством", поскольку профилактика может рассматриваться как терапия.

Следует отметить, что применяемые в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное.

Антитела.

Способы, описанные в настоящем документе, включают введение антитела или антител, например, введение антитела к CD47 или антитела к SIRP α . Как описано выше, термин "антитело" включает ссылку на молекулу иммуноглобулина, иммунологически реактивную с конкретным антигеном, и включает как поликлональные, так и моноклональные антитела. Термин также включает генетически сконструированные формы, такие как химерные антитела (например, гуманизированные мышинные антитела) и гетероконъюгатные антитела. Термин "антитело" также включает антигенсвязывающие формы антител, включая фрагменты со способностью связывания с антигеном (например, Fab', F(ab')₂, Fab, Fv и rIgG). Термин также относится к рекомбинантным одноцепочечным Fv-фрагментам (scFv). Термин "антитело" также включает двухвалентные или биспецифические молекулы, диатела, триатела и тетрадела.

Антитело для применения в способах, описанных в данном документе, включает антитела, которые ингибируют связывание между CD47 и SIRP α . В некоторых вариантах осуществления антитело, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , представляет собой антитело к CD47. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , представляет собой антитело к SIRP α . В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47, как описано в данном документе, применяют для ингибирования связывания между CD47 и SIRP α . В некоторых вариантах осуществления антитело к SIRP α , как описано в данном документе, применяют для ингибирования связывания между CD47 и SIRP α . В некоторых вариантах осуществления антитело, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , представляет собой моноклональное антитело. Выбор антител может быть основан на различных критериях, включая селективность, аффинность, цитотоксичность и т.д. Фраза "специфически (или выборочно) связывается" с антителом или "специфически (или избирательно) иммунореактивный с" при упоминании белка или пептида, относится к реакции связывания, которая яв-

ляется определителем присутствия белка в гетерогенной популяции белков и других биологических препаратов. Таким образом, в назначенных условиях иммунологического анализа указанные антитела связываются с конкретными белковыми последовательностями, по меньшей мере в два раза превышающими фоновый уровень, а чаще более чем в 10-100 раз больше, чем фоновый уровень. В целом, антитела по настоящему изобретению связывают антигены на поверхности клеток-мишеней в присутствии эффекторных клеток (таких как естественные киллерные клетки или макрофаги). Fc-рецепторы на эффекторных клетках распознают связанные антитела.

Антитело, иммунологически реагирующее с конкретным антигеном, может быть сгенерировано рекомбинантными способами, такими как селекция библиотек рекомбинантных антител в фаге или аналогичных векторах, или путем иммунизации животного антигеном или ДНК, кодирующей антиген. Способы получения поликлональных антител известны специалисту в данной области техники. В альтернативном варианте осуществления антитела могут представлять собой моноклональные антитела. Моноклональные антитела могут быть получены с помощью способов гибридомы. В способе гибридомы соответствующее животное-хозяин обычно иммунизируют иммунизирующим агентом для выявления лимфоцитов, которые продуцируют или способны продуцировать антитела, которые будут специфически связываться с иммунизирующим агентом. Альтернативно, лимфоциты могут быть иммунизированы *in vitro*. Затем лимфоциты слиты с иммортализованной клеточной линией с помощью подходящего конденсирующего агента, такого как полиэтиленгликоль, с образованием клетки гибридомы.

Человеческие антитела могут быть получены с помощью различных методов, известных в данной области техники, включая библиотеки фагового дисплея. Аналогично, антитела человека могут быть получены путем введения локусов иммуноглобулинов человека трансгенным животным, например мышам, у которых частично или полностью инактивированы эндогенные гены иммуноглобулина. При контрольном заражении наблюдается продукция человеческих антител, которая во всех отношениях очень похожа на таковую у людей, включая перестройку генов, сборку и репертуар антител. Антитела также существуют в виде ряда хорошо охарактеризованных фрагментов, полученных при расщеплении различными пептидазами. Таким образом, пепсин расщепляет антитело ниже дисульфидных связей в шарнирной области с образованием $F(ab)_2$, димера Fab, который сам представляет собой легкую цепь, соединенную с VH-CH1 дисульфидной связью. $F(ab)_2$ может быть восстановлен в мягких условиях для разрыва дисульфидной связи в шарнирной области, тем самым превращая димер $F(ab)_2$ в мономер Fab'. Мономер Fab' по существу представляет собой Fab с частью шарнирной области. Хотя различные фрагменты антител определены с точки зрения расщепления интактного антитела, специалисту в данной области техники будет понятно, что такие фрагменты могут быть синтезированы *de novo* либо химически, либо с помощью методики рекомбинантной ДНК. Таким образом, используемый в настоящем документе термин "антитело" также включает фрагменты антител, либо полученных путем модификации целых антител, либо фрагменты, синтезированные *de novo* с помощью методологий рекомбинантной ДНК (например, одноцепочечный Fv), либо фрагменты, идентифицированные с помощью библиотек фагового дисплея.

В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, содержат фрагмент антитела. В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, состоят из фрагмента антитела. В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, состоят по существу из фрагмента антитела. В некоторых аспектах фрагмент антитела представляет собой Fv-фрагмент. В некоторых аспектах фрагмент антитела представляет собой Fab-фрагмент. В некоторых аспектах фрагмент антитела представляет собой фрагмент $F(ab)_2$. В некоторых аспектах фрагмент антитела представляет собой Fab' фрагмент. В некоторых аспектах фрагмент антитела представляет собой scFv (sFv) фрагмент. В некоторых аспектах фрагмент антитела представляет собой scFv-Fc фрагмент. В некоторых аспектах фрагмент антитела представляет собой фрагмент однодоменного антитела.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела, представленный в данном документе, получен из иллюстративного антитела, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител, представленные в настоящем документе, не являются производными иллюстративного антитела, представленного в настоящем документе, и могут быть, например, выделены *de novo* в соответствии со способами, представленными в настоящем документе для получения фрагментов антител.

Термин "гуманизованное антитело" представляет собой молекулу иммуноглобулина, которая содержит минимальную последовательность, полученную из иммуноглобулина нечеловеческого происхождения. Гуманизованные антитела включают человеческие иммуноглобулины (реципиентное антитело), в которых остатки из определяющей комплементарности области (CDR) реципиента заменены остатками из CDR вида, отличного от человека (донорное антитело), такого как мышь, крыса или кролик, имеющие требуемую специфичность, аффинность и емкость. В некоторых случаях каркасные остатки Fv иммуноглобулина человека заменены соответствующими остатками нечеловеческого происхождения. Гуманизованные антитела также могут содержать остатки, которые не встречаются ни в антителереципиенте, ни в импортированных последовательностях CDR или каркасных последовательностях. Как правило, гуманизованное антитело будет содержать по существу все по меньшей мере из одного, и,

как правило, двух вариабельных доменов, в которых все или по существу все области CDR соответствуют областям иммуноглобулина нечеловеческого происхождения, и все или по существу все каркасные (FR) области являются областями консенсусной последовательности человеческого иммуноглобулина. Оптимально гуманизированное антитело также будет содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), обычно у иммуноглобулина человека.

В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, содержат легкую цепь. В некоторых аспектах легкая цепь представляет собой легкую цепь каппа. В некоторых аспектах легкая цепь представляет собой легкую цепь лямбда. В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, содержат тяжелую цепь. В некоторых аспектах тяжелая цепь представляет собой IgA. В некоторых аспектах тяжелая цепь представляет собой IgD. В некоторых аспектах тяжелая цепь представляет собой IgE. В некоторых аспектах тяжелая цепь представляет собой IgG. В некоторых аспектах тяжелая цепь представляет собой IgM. В некоторых аспектах тяжелая цепь представляет собой IgG1. В некоторых аспектах тяжелая цепь представляет собой IgG2. В некоторых аспектах тяжелая цепь представляет собой IgG3. В некоторых аспектах тяжелая цепь представляет собой IgG4. В некоторых аспектах тяжелая цепь представляет собой IgA1. В некоторых аспектах тяжелая цепь представляет собой IgA2. В качестве альтернативы применению антитела, содержащего область Fc человека с пониженной аффинностью к рецептору Fc γ , можно сконструировать антитело, не содержащее последовательности Fc, например, путем получения фрагмента антитела, такого как фрагмент F(ab')₂. Для создания фрагмента F(ab)₂ очищенное антитело суспендируют с пепсином препарата Pierce F(ab')₂, иммобилизованным на осевшей смоле, в соответствии с инструкциями производителя. Расщепление пепсином обычно дает фрагмент F(ab')₂ (~110 кДа по данным SDS-PAGE в невозстанавливающих условиях) и множество небольших пептидов Fc-фрагмента. Полученный фрагмент F(ab')₂ состоит из пары блоков Fab', соединенных двумя дисульфидными связями. Fc-фрагмент сильно разлагается и отделен от F(ab')₂ путем диализа, гель-фильтрации или ионообменной хроматографии. В определенных аспектах антитело содержит область Fc человека, включающую по меньшей мере одну модификацию, снижающую связывание с рецептором Fc человека. В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, представляют собой моноклональные антитела. В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, представляют собой поликлональные антитела. В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, содержат химерное антитело. В некоторых вариантах реализации антитела, предложенные в данном документе, состоят из химерного антитела. В некоторых вариантах реализации антитела, предложенные в данном документе, состоят по существу из химерного антитела. В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, содержат гуманизированное антитело. В некоторых вариантах реализации антитела, предложенные в данном документе, состоят из гуманизированного антитела. В некоторых вариантах реализации антитела, предложенные в данном документе, состоят по существу из гуманизированного антитела. В некоторых вариантах реализации антитела, предложенные в данном документе, содержат антитело человека. В некоторых вариантах реализации антитела, предложенные в данном документе, состоят из антитела человека. В некоторых вариантах реализации антитела, предложенные в данном документе, состоят по существу из антитела человека.

В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, содержат альтернативный каркас. В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, состоят из альтернативного каркаса. В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, состоят по существу из альтернативного каркаса. Можно использовать любой подходящий альтернативный каркас. В некоторых аспектах альтернативный каркас выбран из Adnectin™, iMab, Anticalin®, EETI-II/AGRP, домена Кунитца, пептидного аптамера тиоредоксина, Affibody®, DARPin, Affilin, Tetranectin, Fynomer и Avimer. Антитела, представляющие интерес, могут быть протестированы на их способность индуцировать ADCC (антителозависимую клеточную цитотоксичность) или ADCP (антителозависимый клеточный фагоцитоз). Активность ADCC, ассоциированного с антителом, можно контролировать и количественно оценивать посредством обнаружения либо высвобождения метки, либо лактатдегидрогеназы из лизированных клеток, либо обнаружения сниженной жизнеспособности клеток-мишеней (например, анализ аннекрина). Анализы на апоптоз можно проводить с помощью анализа концевой меченной дигоксигенин-11-dUTP, опосредованного терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазой (TUNEL) (Lazebnik et al., Nature: 371, 346 (1994)). Цитотоксичность также может быть обнаружена непосредственно с помощью наборов для обнаружения, известных в данной области техники, таких как набор для обнаружения цитотоксичности от Roche Applied Science (Индианаполис, Индиана).

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение антител с последовательностями, описанными в настоящем документе; например, последовательности тяжелой цепи, легкой цепи и/или последовательности CDR, описанные в настоящем документе. Последовательности вводимых антител могут быть, например, по меньшей мере на 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичными последовательностям, описанным в настоящем документе. Известно, что когда антитело экспрессируется в клетках, оно модифицируется после трансляции. Примеры посттрансляци-

онной модификации включают расщепление лизина на С-конце тяжелой цепи карбоксипептидазой; модификацию глутамина или глутаминовой кислоты на N-конце тяжелой цепи и легкой цепи в пироглутаминовую кислоту посредством пироглутамилирования; гликозилирование; окисление; дезамидирование; и гликирование, и известно, что такие посттрансляционные модификации происходят в различных антителах (см. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, vol. 97, p. 2426-2447, включенные в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который подвергся посттрансляционной модификации. Примеры антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые подверглись посттрансляционной модификации, включают антитело или его антигенсвязывающие фрагменты, которые подвергались пироглутамилированию на N-конце вариабельной области тяжелой цепи и/или делеции лизина на С-конце вариабельной области тяжелой цепи. В данной области техники известно, что такая посттрансляционная модификация, обусловленная пироглутамилированием на N-конце и делецией лизина на С-конце, не оказывает никакого влияния на активность антитела или его фрагмента (*Analytical Biochemistry*, 2006, Vol. 348, p. 24-39, полностью включенных посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен направленного антитела содержат аминокислотные модификации, которые способствуют увеличению времени полужизни антисвязывающей молекулы в сыворотке. Описаны мутации, которые увеличивают период полужизни антитела. В одном варианте осуществления Fc-область или Fc-домен одной или обеих из тяжелой цепи, нацеленной на CD3, и тяжелой цепи, нацеленной на антиген HIV, содержат замену метионина на тирозин в положении 252 (нумерация ЕС), замену серина на треонин в положении 254 (нумерация ЕС) и замену треонина на глутаминовую кислоту в положении 256 (нумерация ЕС). 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 Chemotherap.*, 57(12):6147-6153 (2013)). В некоторых вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен одной или обеих из тяжелой цепи, нацеленной на CD3, и тяжелой цепи, нацеленной на антиген HIV, содержат константный домен IgG, содержащий одну, две, три или более аминокислотных замен аминокислотных остатков в позиции 251-257, 285-290, 308-314, 385-389 и 428-436 (нумерация ЕС). Альтернативно, замены M428L и N434S ("LS") могут увеличивать фармакокинетический период полужизни мультиспецифической антигенсвязывающей молекулы. В других вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен одной или обеих из тяжелой цепи, нацеленной на CD3, и тяжелой цепи, нацеленной на антиген HIV, содержат замену M428L и N434S (нумерация ЕС). В других вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен одной или обеих из тяжелой цепи, нацеленной на CD3, и тяжелой цепи, нацеленной на HIV, содержат мутации T250Q и M428L (нумерация ЕС). В других вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен одной или обеих из тяжелой цепи, нацеленной на CD3, и тяжелой цепи, нацеленной на HIV, содержат мутации H433K и N434F (нумерация ЕС).

В некоторых вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен антитела содержат посттрансляционные и/или аминокислотные модификации, которые повышают эффекторную активность, например улучшающие связывание FcγIIIa и повышающие антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC). В некоторых вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен антитела содержат модификации DE (т.е. S239D и I332E по нумерации ЕС) в Fc-области. В некоторых вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен антитела содержит модификации DEL (т.е. S239D, I332E и A330L по нумерации ЕС) в Fc-области. В некоторых вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен антитела содержит модификации DA (т.е. S239D, I332E и G236A по нумерации ЕС) в Fc-области. В некоторых вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен антитела содержит модификации DEAL (т.е. S239D, I332E, G236A и A330L по нумерации ЕС) в Fc-области. См., например, патент США № 7317091; 7662925; 8039592; 8093357; 8093359; 8383109; 8388955; 8735545; 8858937; 8937158; 9040041; 9353187; 10184000 и 10584176. Дополнительные аминокислотные модификации, повышающие эффекторную активность, например, улучшающие связывание FcγIIIa и повышающие антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC), включают, помимо прочего (нумерация ЕС), F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L; S298A/E333A/K334A; или L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A на первом Fc-домене и D270E/K326D/A330M/K334E на втором Fc-домене. Мутации аминокислот, которые повышают связывание C1q и комплементзависимую цитотоксичность (CDC), включают, помимо прочего (нумерация ЕС), S267E/H268F/S324T или K326W/E333S. Мутации Fc области, которые усиливают эффекторную активность, рассматриваются, например, в работе Wang, et al., *Protein Cell* (2018) 9(1): 63-73; и Saunders, *Front Immunol.* (2019) 10:1296.

В других вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют модифицированное гликозилирование, которое, например, можно вводить посттрансляционно или посредством генной инженерии. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент афукозилированы, например, по сайту гликозилирования, присутствующему в антителе или его антигенсвязывающем фрагменте. Большинство одобренных моноклональных антител представляют собой изотип IgG1, причем два N-связанных биантенарных олигосахарида комплексного типа связаны с

Fc-областью. Fc-область осуществляет эффекторную функцию ADCC посредством взаимодействия с лейкоцитарными рецепторами семейства FcγR. Афукозилированные моноклональные антитела представляют собой моноклональные антитела, сконструированные таким образом, что олигосахариды в Fc-области антитела не содержат единиц фукозного сахара.

Агенты к CD47.

Способы, описанные в настоящем документе, включают введение агента к CD47. В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 представляет собой антитело к CD47.

CD47 (IAP, MER6, OA3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 961; UniProt Q08722) представляет собой широко экспрессируемый трансмембранный гликопротеин с одним Ig-подобным доменом и пятью трансмембранными областями, который функционирует как клеточный лиганд для SIRPα со связыванием, опосредованным через NH₂-концевой V-подобный домен SIRPα. SIRPα экспрессируется в основном на миелоидных клетках, включая макрофаги, гранулоциты, миелоидные дендритные клетки (DC), тучные клетки и их предшественники, включая гематopoэтические стволовые клетки. Структурные детерминанты на SIRPα, которые опосредуют связывание CD47, описаны в Lee et al. (2007) J. Immunol. 179:7741-7750; Hatherley et al. (2008) Mol Cell. 31(2):266-77; Hatherley et al. (2007) J.B.C. 282:14567-75; а роль SIRPα cis димеризации в связывании CD47 описана в Lee et al. (2010) J.B.C. 285:37953-63. В соответствии с ролью CD47 в ингибировании фагоцитоза нормальных клеток имеются данные о том, что он временно активируется на гемopoэтических стволовых клетках (ГСК) и клетках-предшественниках непосредственно до и во время их миграционной фазы, и что уровень CD47 на этих клетках определяет вероятность их поглощения *in vivo*.

Термин "агент к CD47" или "агент, который обеспечивает блокировку CD47" относится к любому агенту, который снижает связывание CD47 (например, на клетке-мишени) с лигандом CD47, таким как SIRPα (например, на фагоцитарной клетке). Не имеющие ограничительного характера примеры подходящих реагентов к CD47 включают реагенты SIRPα, включая, помимо прочего, высокоаффинные полипептиды SIRPα, антитела к SIRPα, растворимые полипептиды CD47 и антитела к CD47 или фрагменты антител. В некоторых вариантах осуществления подходящий агент к CD47 (например, антитело к CD47, реагент SIRPα и т.д.) специфически связывается с CD47 для снижения связывания CD47 с SIRPα.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное антитело к CD47 специфически связывается с CD47 и снижает взаимодействие между CD47 на одной клетке (например, инфицированной клетке) и SIRPα на другой клетке (например, фагоцитарной клетке). В некоторых вариантах осуществления подходящее антитело к CD47 не активирует CD47 при связывании. Некоторые антитела к CD47 не снижают связывание CD47 с SIRPα, и такое антитело может называться "неблокирующим антителом к CD47". Подходящее антитело к CD47, которое представляет собой "агент к CD47", может называться "антителом, блокирующим CD47". Не имеющие ограничительного характера примеры подходящих антител включают клоны B6H12, 5F9, 8B6 и C3 (например, описанные в международной патентной публикации WO 2011143624, опубликованной 19 января 2012 г., в настоящем документе специально включены посредством ссылки). Подходящие антитела к CD47 включают полностью человеческие, гуманизированные или химерные версии таких антител. Гуманизированные антитела (например, Hu5F9-G4) особенно пригодны для применения *in vivo* у людей из-за их низкой антигенности. Подобным образом канинизированные, фелинизированные и т.д. антитела особенно полезны для применения у собак, кошек и других видов соответственно. Интересующие антитела включают гуманизированные антитела или канинизированные, фелинизированные, лошадиные, бычьи, свиные и т.д. антитела и их варианты.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 содержит Fc-область IgG человека, например константную область IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgG4. В одном варианте осуществления Fc область IgG представляет собой константную область IgG4. Шарнир IgG4 может быть стабилизирован аминокислотной заменой S241P (see Angal et al. (1993) Mol. Immunol. 30(1):105-108, специально включенный в настоящий документ путем ссылки).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 конкурирует с Hu5F9-G4 за связывание с CD47. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 связывается с тем же эпитопом CD47, что и Hu5F9-G4.

В некоторых вариантах осуществления антитело связывает CD47 человека с KD, меньшей или равной около 1, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10×10^{-9} M, как измерено анализом Biotcore.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят в дозе 10-30, 20-30, 10, 20 или 30 мг антитела на кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 приводит к более чем или равному 90% насыщению рецептора, необязательно, 90-100, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% насыщению рецептора, причем, необязательно, насыщение рецептора измеряют с помощью проточной цитометрии или эквивалентного анализа.

Антитело к CD47 может быть включено в фармацевтическую композицию с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Антитело к CD47 можно вводить внутривенно.

Агент к CD47 может включать в себя агент SIRP α , который включает SIRP α или его часть.

Например, агент к CD47 может включать в себя слитый Fc на основе SIRP α . См., например, Kirp Weiskopf, et al. Science 341, 88 (2013), включенный в настоящий документ посредством ссылки.

Агент к CD47 может включать в себя агент SIRP α , описанный в WO 2014094122, который полностью включен в настоящий документ посредством для всех целей. Например, агент SIRP α может включать в себя последовательность SEQ ID NO: 3, 25 или 26, как описано в WO 2014094122; каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

Агент к CD47 может включать в себя агент SIRP α , описанный в WO 2017177333, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки для всех целей. Например, агент SIRP α может включать в себя последовательность SEQ ID NO: 3 или 8, как описано в WO 2017177333; каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

Агент к CD47 может включать в себя агент SIRP α , описанный в WO 2016023040, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки для всех целей. Например, агент SIRP α может включать в себя последовательность SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137 или 152-159, как описано в WO 2016023040; каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

Агент к CD47 может включать в себя агент SIRP α , описанный в WO 2017027422, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки для всех целей. Например, агент SIRP α может включать в себя последовательность SEQ ID NO: 3-34, как описано в WO 2017027422; каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

Антитела к CD47.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение Hu5F9-G4 антитела к CD47. Hu5F9-G4 также известен как маглолимаб. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение маглолимаба, антитела к CD47. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение антитела к CD47 с последовательностями (легкой цепью, тяжелой цепью, вариательной легкой цепью, доменом вариательной тяжелой цепи и/или CDR), по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентичными последовательностям Hu5f9-G4. В табл. 1 представлена последовательность тяжелой и легкой цепей Hu5f9-G4 антитела (SEQ ID NO: 50 и 51, соответственно) CDR VH и VL в соответствии с определением CDR по Кабату (SEQ ID NO: 52-57 и 133), CDR VH и VL в соответствии с определением CDR IMGT (SEQ ID NO: 134-139), CDR VH и VL в соответствии с определением Chothia CDR (SEQ ID NO: 140-145), CDR VH и VL в соответствии с определением Honegger CDR (SEQ ID NO: 146-151), и последовательности вариательных областей тяжелой и легкой цепей (SEQ ID NO: 131 и 132). Другие подходящие антитела к CD-47 включают клоны B6H12, 5F9, 8B6, C3 и huC3 (например, описанные в международной патентной публикации WO 2011143624, в настоящем документе специально включенные посредством ссылки). Вариательный домен тяжелой цепи 5F9 представлен в виде SEQ ID NO: 58, и вариательный домен легкой цепи 5F9 представлен в виде SEQ ID NO: 59. Вариательный домен тяжелой цепи HuB6H12 представлен в виде SEQ ID NO: 60, и вариательный домен легкой цепи HuB6H12 представлен в виде SEQ ID NO: 61. Вариательный домен тяжелой цепи 8B6 представлен в виде SEQ ID NO: 62, и вариательный домен легкой цепи HuB6H12 представлен в виде SEQ ID NO: 63. Домен вариательной области тяжелой цепи C3 представлен в виде SEQ ID NO: 64, и домен вариательной области легкой цепи C3 представлен в виде SEQ ID NO: 65. Вариательные домены тяжелой цепи HuC3 представлены в виде SEQ ID NO: 66 и 67, и домены вариательной области легкой цепи huC3 представлены в виде SEQ ID NO: 68 и 69. Антитело к CD47 может содержать: последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 50 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 51. Антитело к CD47 может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 58 и последовательность VL SEQ ID NO: 59. Антитело к CD47 может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 60 и последовательность VL SEQ ID NO: 61. Антитело к CD47 может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 62 и последовательность VL SEQ ID NO: 63. Антитело к CD47 может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 64 и последовательность VL SEQ ID NO: 65. Антитело к CD47 может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 66 или 67 и последовательность VL SEQ ID NO: 68 или 69.

Вариательные области тяжелой цепи антитела к CD47 описаны как SEQ ID NO: 5-30, а вариательные области легкой цепи антитела к CD47 описаны как SEQ ID NO: 31-47 в патентной публикации США US 20140140989, опубликованной 22 мая 2014 г. и международной патентной публикации WO 2013119714, опубликованной 15 августа 2013 г., оба из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Подходящие вариательные домены тяжелой цепи к CD47 представлены в виде SEQ ID NO: 70-95 и вариательные домены легкой цепи к CD47 представлены в виде SEQ ID NO: 96-112. Антитело к CD47 может содержать последовательность VH SEQ ID NO: 70-95. Антитело к CD47 может содержать последовательность VL SEQ ID NO: 96-112. Антитело к CD47 может содержать последовательность VH SEQ ID NO: 70-95 и последовательность VL SEQ ID NO: 96-112.

Антитело к CD47 может содержать последовательность VH SEQ ID NO: 113-115. Антитело к CD47 может содержать последовательность VL SEQ ID NO: 116-118. Антитело к CD47 может содержать по-

следовательность VH SEQ ID NO: 113-115 и последовательность VL SEQ ID NO: 116-118.

Таблица 1

SEQ ID NO		Описание и последовательность
50	Тяжелая цепь антитела Hu5f9-G4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTN NMH WVRQAPGQRLE WMG TIYPGNDDTSYNQKFKD RVTTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVY YCAR GGYRAMDY WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS LGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKAQGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK
51	Легкая цепь антитела Hu5f9-G4	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSIVYSNGNTYL GWYLQKPGQSPQ LLIY KVSNRFS GVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CFQGSHP YTFGQGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYA CEVTHQGLSPPVTKSFNRGEC
52	Hu5f9-G4 CDR1 VH	NYNMH
53	Hu5f9-G4 CDR2 VH	TIYPGNDDTSYNQKFKD
54	Hu5f9-G4 CDR3 VH	GGYRAMDY
55	Hu5f9-G4 CDR1 VL	RSSQSIVYSNGNTYL
56	Hu5f9-G4 CDR2 VL	KVSNRFS
57	Hu5f9-G4 CDR3 VL	FQGSHPY T
131	Hu5f9-G4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTN NMH WVRQAPGQRLE WMG TIYPGNDDTSYNQKFKD RVTTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVY YCAR GGYRAMDY WGQGTLLVTVSS
132	Hu5f9-G4 VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYL GWYLQKPGQSPQ LLIY KVSNRFS GVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CFQGSHP YTFGQGT KLEIK
133	Hu5f9-G4 CDR1 VL	RSSQSIVYSNGNTYL G
134	Hu5f9-G4 CDR1 VH	GYTFTN YN
135	Hu5f9-G4 CDR2 VH	IYPGNDD T
136	Hu5f9-G4 CDR3 VH	ARGGYRAMD Y
137	Hu5f9-G4 CDR1 VL	QSIVYSNGN TY
138	Hu5f9-G4 CDR2 VL	KV S
139	Hu5f9-G4 CDR3 VL	FQGSHP Y T
140	Hu5f9-G4 CDR1 VH	GYTFTN Y

141	Hu5f9-G4 CDR2 VH	PGND
142	Hu5f9-G4 CDR3 VH	GYRAMD
143	Hu5f9-G4 CDR1 VL	SQSIVYSNGNTY
144	Hu5f9-G4 CDR2 VL	KVS
145	Hu5f9-G4 CDR3 VL	GSHVPY
146	Hu5f9-G4 CDR1 VH	ASGYTFTNYN
147	Hu5f9-G4 CDR2 VH	IYPGNDDTSYNQKFKDR
148	Hu5f9-G4 CDR3 VH	GGYRAMD
149	Hu5f9-G4 CDR1 VL	SSQSIVYSNGNTY
150	Hu5f9-G4 CDR2 VL	KVSNRFSGVPDR
151	Hu5f9-G4 CDR3 VL	GSHVPY

Дополнительные ингибиторы CD47 или агенты к CD47 включают, помимо прочего, mAb к CD47 (Vx-1004), mAb к CD47 человека (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, гуманизованное антитело к CD47 (Hu5F9-G4; марголимаб), N1-1701, N1-1801, RCT-1938, ALX-148, TTI-621, RRx-001, DSP-107, VT-1021, TTI-621, TTI-622, IMM-02, SGN-CD47M и лемзопарлимаб.

В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 содержит биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 содержит биспецифическое антитело к CD47. Примеры биспецифических антител к CD47 включают, без ограничений, IBI-322 (CD47/PD-L1), IMM-0306 (CD47/CD20), TJ-L1C4 (CD47/PD-L1), HX-009 (CD47/PD-1), PMC-122 (CD47/PD-L1), PT-217, (CD47/DLL3), IMM-26011 (CD47/FLT3), IMM-0207 (CD47/VEGF), IMM-2902 (CD47/HER2), BH29xx (CD47/PD-L1), IMM-03 (CD47/CD20), IMM-2502 (CD47/PD-L1), HMBD-004B (CD47/BCMA), HMBD-004A (CD47/CD33). Дополнительные моноспецифические и биспецифические антитела к CD47 включают, помимо прочего, IBI-188, TJC-4, SHR-1603, HLX-24, LQ-001, IMC-002, ZL-1201, IMM-01, B6H12, GenSci-059, TAY-018, PT-240, 1F8-GMCSF, SY-102, и KD-015. Дополнительные анти-CD47 препараты, такие как антитела, описаны в

WO199727873,

WO199940940, WO2002092784, WO2005044857, WO2009046541, WO2010070047, WO2011143624, WO2012170250, WO2013109752, WO2013119714, WO2014087248, WO2015191861, WO2016022971, WO2016023040, WO2016024021, WO2016081423, WO2016109415, WO2016141328, WO2016188449, WO2017027422, WO2017049251, WO2017053423, WO2017121771, WO2017194634, WO2017196793, WO2017215585, WO2018075857, WO2018075960, WO2018089508, WO2018095428, WO2018137705, WO2018233575, WO2019027903, WO2019034895, WO2019042119, WO2019042285, WO2019042470, WO2019086573, WO2019108733, WO2019138367, WO2019144895, WO2019157843, WO2019179366, WO2019184912, WO2019185717, WO2019201236, WO2019238012, WO2019241732, WO2020019135, WO2020036977, WO2020043188 и WO2020009725,

каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Агенты к SIRP α .

Способы, описанные в настоящем документе, включают введение агента или ингибитора к SIRP α .

В некоторых вариантах осуществления агент к SIRP α представляет собой антитело к SIRP α , которое специфически связывается с SIRP α . В некоторых аспектах SIRP α представляет собой SIRP α человека (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 140885; UniProt P78324).

В некоторых вариантах осуществления агент к SIRP α представляет собой ингибитор SIRP α .

Такие ингибиторы включают, помимо прочего, AL-008, RRx-001 и CTX-5861.

В некоторых вариантах осуществления агент к SIRP α представляет собой антитела к SIRP α .

Такие антитела включают, помимо прочего, FSI-189, ES-004, BI765063, ADU1805 и CC-95251.

Дополнительные агенты, ингибиторы и антитела к SIRP α описаны в

WO200140307,

WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253, WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399, WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669, WO2018107058, WO2018190719, WO2018210793, WO2019023347, WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170 и WO2020068752,

каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антитела к SIRP α , предложенные в настоящем документе, специфически связываются с внеклеточным доменом SIRP α . SIRP α может быть экспрессирован на поверхности любой подходящей клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой профессиональную антигенпредставляющую клетку.

В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой макрофагу. Антитело может быть подспецифичным для изоформ SIRP α человека. Антитело может быть специфичным для изоформы SIRP α человека.

В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой 1H9. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой 3C2.

В некоторых вариантах осуществления антитело, предложенное в настоящем документе, ингибирует связывание SIRP α с одним или более лигандами SIRP α .

В определенных аспектах антитело не связывается с SIRP γ . В определенных аспектах антитело по существу не связывается с SIRP γ .

В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела, предложенный в настоящем документе, конкурирует за связывание с SIRP α с 1H9 и/или 3C2. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела, предложенного в настоящем документе, связывает тот же эпитоп SIRP α , что и такое антитело.

В некоторых аспектах антитело, раскрытое в настоящем документе, является специфичным для изоформ SIRP α человека. Антитело, описанное в настоящем документе, такое как 1H9, может связываться с множеством изоформ SIRP α человека, включая один или более из V1, V2 и V1/V5.

Иллюстративная последовательность V1, показанная в SEQ ID NO: 48. Иллюстративная последовательность V2, показанная в SEQ ID NO: 49. См. также Polymorphism in Sirpa modulates engraftment of human hematopoietic stem cells. Nature Immunology, 8; 1313, 2007. Антитело, описанное в настоящем документе, может связываться с каждым из изоформ V1 и V2 человека. Описанное в настоящем документе антитело может связываться с изоформой V1 SIRP α человека, включая гомозиготное состояние. Описанное в настоящем документе антитело может связываться с изоформой V2 SIRP α человека, включая гомозиготное состояние. Описанное в настоящем документе антитело может связываться с изоформами V1/V5 SIRP α человека (гетерозиготное). Антитело, описанное в настоящем документе, такое как 1H9, может связываться с несколькими изоформами SIRP α человека, включая каждый из V1, V2 и V1/V5. Такие антитела могут включать 1H9 и 3C2, включая гуманизированные и/или Fc-сконструированные варианты таких антител. 1H9 может связываться с каждым из изоформ V1 и V2 SIRP α человека. 1H9 может связываться с изоформой V1 SIRP α человека, включая гомозиготное состояние. 1H9 может связываться с изоформой V2 SIRP α человека, включая гомозиготное состояние. 1H9 может связываться с изоформами V1/V5 SIRP α человека (гетерозиготное). 1H9 может связываться с множеством изоформ SIRP α человека, включая каждый из V1, V2 и V1/V5. Связывание с вариантами SIRP α человека можно измерить с помощью анализа, известных в данной области техники, включая ПЦР и/или проточную цитометрию. Например, данный образец может быть генотипирован для определения статуса SIRP и связывания с SIRP можно определить с помощью проточной цитометрии. В определенных аспектах антитело конкурирует за связывание с SIRP α человека с антителом, выбранным из 1H9 и 3C2. В определенных аспектах антитело связывается с одним и тем же эпитопом SIRP α человека, связанным с 1H9 или 3C2. В определенных аспектах антитело связывается с перекрывающимся эпитопом SIRP α человека, связанным с помощью 1H9 или 3C2. В определенных аспектах антитело связывается с отдельным эпитопом SIRP α человека, связанным с помощью 1H9 или 3C2.

В определенных аспектах антитело не конкурирует за связывание с SIRP α человека с антителом к KWar.

В определенных аспектах антитело частично конкурирует за связывание с SIRP α человека с антителом к KWar.

В определенных аспектах антитело ингибирует связывание CD47 человека с SIRP α человека. В определенных аспектах антитело ингибирует связывание SP-A человека с SIRP α человека. В определенных аспектах антитело ингибирует связывание SP-D человека с SIRP α человека. В определенных аспектах антитело связывается с SIRP α макаки-резус. В определенных аспектах антитело связывается с SIRP α яванского макака. В некоторых вариантах осуществления антитело SIRP α представляет собой антитело, которое конкурирует с иллюстративным антителом, представленным в настоящем документе, например, 1H9 и/или 3C2. В некоторых аспектах антитело, которое конкурирует с иллюстративным антителом,

представленным в настоящем документе, связывает тот же самый эпитоп, что и иллюстративное антитело, представленное в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый агент к CD47 представляет собой высокоаффинный реагент SIRP α , который включает полипептиды, производные от SIRP α , и их аналоги. Высокоаффинные реагенты SIRP α описаны в международной заявке WO 2013109752 A1, каждая из которых специально включена в настоящий документ путем ссылки. Высокоаффинные реагенты SIRP α представляют собой варианты нативного белка SIRP α . В некоторых вариантах осуществления высокоаффинный реагент SIRP α является растворимым, причем полипептид не содержит трансмембранный домен SIRP α и содержит по меньшей мере одно изменение аминокислоты относительно последовательности SIRP α дикого типа, и причем изменение аминокислоты повышает аффинность связывания полипептида SIRP α с CD47, например, путем уменьшения скорости отклонения по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 500 раз или более.

Высокоаффинный реагент SIRP α содержит часть SIRP α , которая является достаточной для связывания CD47 с распознаваемой аффинностью, например, высокой аффинностью, которая обычно находится между сигнальной последовательностью и трансмембранным доменом, или его фрагментом, который сохраняет активность связывания. Высокоаффинный реагент SIRP α обычно содержит по меньшей мере d1 домен SIRP α с модифицированными аминокислотными остатками для повышения аффинности. В некоторых вариантах осуществления вариант SIRP α по настоящему изобретению представляет собой слитый белок, например, слитый в рамке со вторым полипептидом. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид способен увеличивать размер слитого белка, например, так, что слитый белок не будет быстро выводиться из кровотока. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид является частью или целым Fc-участком иммуноглобулина. Область Fc способствует фагоцитозу, обеспечивая сигнал "съешь меня", который усиливает блокировку сигнала "не ешь меня", обеспечиваемого высокоаффинным реагентом SIRP α . В других вариантах осуществления второй полипептид представляет собой любой подходящий полипептид, который по существу аналогичен Fc, например, обеспечивает увеличенный размер, мултимеризационные домены и/или дополнительное связывание или взаимодействие с молекулами Ig. Аминокислотные замены, обеспечивающие повышенную аффинность, локализованы в домене d1, и, таким образом, реагенты SIRP α с высокой аффинностью содержат домен d1 человеческого SIRP α с по меньшей мере одной аминокислотной заменой относительно последовательности дикого типа в домене d1. Такой высокоаффинный реагент SIRP α необязательно содержит дополнительные аминокислотные последовательности, например, последовательности Fc антитела; части белка человеческого SIRP α дикого типа, отличного от домена d1, включая, помимо прочего, остатки 150-374 нативного белка или его фрагментов, обычно фрагментов, смежных с доменом d1; и т.п. Реагенты SIRP α с высокой аффинностью могут представлять собой мономерные или мултимерные, т.е. димер, тример, тетрамер и т.д.

Антитела к SIRP α .

В некоторых вариантах осуществления антитело связывает SIRP α человека с KD менее или равным около 1, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10×10^{-9} M, как измерено с помощью анализа Biacore.

Антитело может содержать: CDR-H1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1; CDR-H2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2; CDR-H3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 3; CDR-L1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4; CDR-L2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5; и CDR-L3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6.

Антитело может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 7 и последовательность VL SEQ ID NO: 8.

Антитело может содержать: тяжелую цепь SEQ ID NO: 17 и легкую цепь SEQ ID NO: 18.

Антитело может содержать: CDR-H1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9; CDR-H2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10; CDR-H3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11; CDR-L1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 12; CDR-L2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13; и CDR-L3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 14.

Антитело может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 15 и последовательность VL SEQ ID NO: 16.

Антитело может содержать: тяжелую цепь SEQ ID NO: 19 и легкую цепь SEQ ID NO: 20.

Антитело может содержать: CDR-H1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 21; CDR-H2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22; CDR-H3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 23; CDR-L1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 24; CDR-L2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 25; и CDR-L3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 26.

Антитело может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 27 и последовательность VL SEQ ID NO: 28.

Антитело может содержать: CDR-H1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 29; CDR-H2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 30; CDR-H3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 31; CDR-L1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32; CDR-L2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33; и CDR-L3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 34.

Антитело может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 35 и последовательность VL SEQ ID NO: 36.

В определенных аспектах антитело может содержать одну или более CDR 1H9. В определенных аспектах антитело может содержать все CDR 1H9. В определенных аспектах антитело может содержать одну или более вариабельных последовательностей 1H9. В определенных аспектах антитело может содержать каждую вариабельную последовательность 1H9. В определенных аспектах антитело может содержать тяжелую цепь 1H9. В определенных аспектах антитело может содержать легкую цепь 1H9. В определенных аспектах антитело может содержать тяжелую цепь и легкую цепь 1H9. В определенных аспектах антитело представляет собой 1H9.

В определенных аспектах антитело может содержать одну или более CDR 3C2. В определенных аспектах антитело может содержать все CDR 3C2. В определенных аспектах антитело может содержать одну или более вариабельных последовательностей 3C2. В определенных аспектах антитело может содержать каждую вариабельную последовательность 3C2. В определенных аспектах антитело может содержать тяжелую цепь 3C2. В определенных аспектах антитело может содержать легкую цепь 3C2. В определенных аспектах антитело может содержать тяжелую цепь и легкую цепь 3C2. В определенных аспектах антитело представляет собой 3C2.

В определенных аспектах антитело может содержать одну или более CDR 9B11. В определенных аспектах антитело может содержать все CDR 9B11. В определенных аспектах антитело может содержать одну или более вариабельных последовательностей 9B11. В определенных аспектах антитело может содержать каждую вариабельную последовательность 9B11. В определенных аспектах антитело может содержать тяжелую цепь 9B11. В определенных аспектах антитело может содержать легкую цепь 9B11. В определенных аспектах антитело может содержать тяжелую цепь и легкую цепь 9B11. В определенных аспектах антитело представляет собой 9B11.

В определенных аспектах антитело может содержать одну или более CDR 7E11. В определенных аспектах антитело может содержать все CDR 7E11. В определенных аспектах антитело может содержать одну или более вариабельных последовательностей 7E11. В определенных аспектах антитело может содержать каждую вариабельную последовательность 7E11. В определенных аспектах антитело может содержать тяжелую цепь 7E11. В определенных аспектах антитело может содержать легкую цепь 7E11. В определенных аспектах антитело может содержать тяжелую цепь и легкую цепь 7E11. В определенных аспектах антитело представляет собой 7E11.

Вариабельные домены тяжелой цепи антитела к SIRP α также представлены в виде SEQ ID NO: 119-125. Вариабельные домены легкой цепи антитела к SIRP α также представлены в виде SEQ ID NO: 126-128. Вариабельные области тяжелой цепи антитела к SIRP α описаны как SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27, 28, 29 и 30, а вариабельные области легкой цепи антитела к SIRP α описаны как SEQ ID NO: 31, 32 и 33 в патентной публикации США US 20190127477, опубликованной 5 мая 2019 г. и полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

Вариабельные области тяжелой цепи антитела к SIRP α описаны как SEQ ID NO: 7, 10, 14, 16, 18, 30, 75, 78, 80, 82, 84, 86 и 88, а вариабельные области легкой цепи антитела к SIRP α описаны как SEQ ID NO: 8, 20, 22, 24, 26, 28, 32, 76, 90, 92, 94, 96, 98, 100 и 104 в патентной публикации США US 20180312587, опубликованной 1 ноября 2018 г. и полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

Вариабельные области тяжелой цепи антитела к SIRP α описаны как SEQ ID NO: 26, 81, 83, а вариабельные области легкой цепи антитела к SIRP α описаны как SEQ ID NO: 25, 39-41 в международной патентной публикации WO 2019183266 A1, опубликованной 26 сентября 2019 г. и полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антитело, представленное в настоящем документе, содержит последовательность, имеющую по меньшей мере около 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 99% идентичности с иллюстративной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 1-36. В некоторых вариантах осуществления антитело, предложенное в настоящем документе, содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1-36, до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 аминокислотных замен. В некоторых аспектах аминокислотные замены представляют собой консервативные аминокислотные замены. В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в этом абзаце, упоминаются в настоящем документе как "варианты". В некоторых вариантах осуществления такие варианты получают из последовательности, представленной в настоящем документе, например, путем созревания аффинности, сайт-направленного мутагенеза, случайного мутагенеза или любым другим способом, известным в данной области техники или описанным в настоящем документе. В неко-

торых вариантах осуществления такие варианты не являются производными последовательности, представленной в настоящем документе, и могут быть, например, выделены *de novo* в соответствии со способами, представленными в настоящем документе для получения антител.

Дополнительные агенты для комбинированных терапий.

Дополнительные агенты, такие как небольшие молекулы, антитела, адоптивная клеточная терапия и Т-клетки химерного антигена (CAR-T), ингибиторы контрольных точек и вакцины, которые подходят для лечения гематологических злокачественных новообразований, можно вводить в комбинации с агентами к CD47, как описано в настоящем документе. Дополнительные иммунотерапевтические агенты для гематологических злокачественных новообразований описаны в Dong S. et al., *J Life Sci (Westlake Village)*. 2019 June; 1(1): 46-52; и Cuesta-Mateos C. et al., *Front. Immunol.* 8:1936. doi: 10.3389/fimmu.2017.01936, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем 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, 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, помимо прочего, DART®, Duobody®, BiTE®, BiKE, TriKE, XmAb®, TandAb®, scFv, Fab, производные Fab), биспецифическими антителами, неиммуноглобулиновыми миметиками антител (например, включая, помимо прочего, 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), конъюгатами антитело-пептид), 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.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , описанный в настоящем документе, комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, включая, помимо прочего, ингибитор, агонист, антагонист, лиганд, модулятор, стимулятор, блокатор, активатор или супрессор мишени (например, полипептид или полинуклеотид), включая, помимо прочего: ген гомолога 1 онкогена вируса мышинного лейкоза Абельсона (ABL, например ABL1), ацетил-КоА карбоксилазу (например, ACC1/2), активированную CDC-киназу (АСК, например, АСК1), аденозиндезаминазу, аденозиновый рецептор (например, A2BR, A2aR, A3aR), аденилатциклазу, АДФ-рибозилциклазу-1, рецептор адренкортикотропного гормона (АСТН), аэролизин, ген АКТ1, протеинкиназу Alk-5, щелочную фосфатазу, альфа-1-адренорецептор, альфа-2-адренорецептор, альфа-кетоглутаратдегидрогеназу (KGDH), аминоксипептидазу N, АМФ-активированную протеинкиназу, киназу анапластической лимфомы (ALK, например, ALK1), рецептор андрогенов, ангиопозитин (например, лиганд-1, лиганд-2), ген ангиотензиногена (AGT), протеинкиназу гомолог 1 вирусного онкогена тимомы мыши 1 (АКТ) (например, АКТ1, АКТ2, АКТ3), ген апополипротеина А-1 (APOA1), апоптоз-индуцирующий фактор, белок апоптоза (например, 1, 2), регулирующую апоптотические сигналы киназу (ASK, например, ASK1), аргиназу (I), аргинин деаминазу, ароматазу, ген гомолога 1 Asteroid (ASTE1), атаксио-телеангиэктазию и Rad-3-родственную (ATR) серин-треониновую протеинкиназу, протеинкиназу Auroga (например, 1, 2), рецептор тирозинкиназы Ax1, лиганд 4-1BB (CD137L), ген бакуловирусного белка, содержащий 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, молекулу 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), тирозинкиназу Vcr-Abl, бромодомен-содержащий белок семейства белков с бромодоменами и экстрактерминальным доменом (BET), (например, BRD2, BRD3, BRD4), тирозинкиназу Брутона (BTK), кальмодулин, кальмодулин-зависимую протеинкиназу (CaMK, например CaMKII), раково-тестикулярный антиген 2, раково-тестикулярный антиген NY-ESO-1, ген раково-тестикулярного антигена 1В (CTAG1), каннабиноидный рецептор (например, CB1, CB2), карбоангидразу, казеинкиназу (СК, например, SKI, SKII), каспазу (например, каспазу-3, каспазу-7, каспазу-9), связанную с апоптозом цистеинпептидазу каспазу 8, CAS8 и FADD подобный регулятор апоптоза, белок-15 с доменом рекрутирования каспаз, катепсин G, ген CCR5, CDK-активирующую киназу (CAK), киназу 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 (протеинтирозинкиназу 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 кластера (CLU), кластерин, с-Met (рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR)), компонент комплемента C3, фактор роста соединительной ткани, сигналомную субъединицу 5 COP9, CSF-1 (рецептор колониестимулирующего фактора 1), ген CSF2, рецептор CTLA-4 (цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4), белок 9A лектинового домена С-типа (CLEC9A), циклин D1, циклин G1, циклинзависимые киназы (CDK, такие как CDK1, CDK12, CDK1B, CDK2-9), циклооксигеназу (такую как COX1, COX2), ген CYP2B1, цистеинпальмитойлтрансферазу Hedgehog, цитохром P450 11B2, цитохром P450 17, цитохром P450 17A1, цитохром P450 2D6, цитохром P450 3A4, цитохром P450 редуктазу, передачу сигналов цитокинов-1, передачу сигналов цитокинов-3, цитоплазматическую изоцитратдегидрогеназу, цитозиндезаминазу, цитозин ДНК-метилтрансферазу, цитотоксический Т-лимфоцитарный белок-4, ген DDR2, DEAD-бокс-хеликазу 6 (DDX6), рецептор смерти 5 (DR5, TRAILR2), рецептор смерти 4 (DR4, TRAILR1), дельта-подобный белковый лиганд (такой как 3, 4), дезоксирибонуклеазу, деубиквитинирующие ферменты (DUB), лиганд Dickkopf-1, дигидрофолатредуктазу (DHFR), дигидропиримидиндегидрогеназу, дипептидилпептидазу IV, рецептор домена дискоидина (DDR, такой как DDR1), диацилглицеринкиназу дзета (DGKZ), ДНК-связывающий белок (например, HU-бета), ДНК-зависимую протеинкиназу, ДНК-гиразу, ДНК-метилтрансферазу, ДНК-полимеразу (например, альфа), ДНК-примазу, dUTP-пирофосфатазу, L-дофахромтаутомеразу, убиквитин E3-протеинлигазу (такую как RNF128, CBL-B), белок 4, подобный микротрубочкам иглокожих, рецептор тирозинкиназы EGFR, эластазу, фактор элонгации 1 альфа 2, фактор элонгации 2, эндоглин, эндонуклеазу, аминокислотную эндоплазматическую ретикулума (ERAP, такую как ERAP 1, ERAP2), эндоплазмин, эндосиалин, эндостатин, эндотелин (например, ET-A, ET-B), энхансер гомолога 2 zeste (EZH2), тирозинкиназу эфрина (EPH) (например, EphA3, EphB4), лиганд эфрина B2, эпидермальный фактор роста, рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), ген рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), эпиген, молекулу адгезии эпителиальных клеток (EPCAM), Erb-b2 (v-erb-b2 вирусный онкоген эритробластного лейкоза птиц, гомолог 2), рецептор тирозинкиназы, рецептор тирозинкиназы Erb-b3, Erb-b4 рецептор тирозинкиназы, E-селектин, эстрадиол-17 бета-дегидрогеназу, рецептор эстрогена (например, альфа, бета), рецептор, связанный с эстрогеном, зукариотический ген фактора инициации трансляции 5A (EIF5A), экспортин 1, киназу, связанную с внеклеточным сигналом (например, 1,2), внеклеточные сигнал-регулируемые киназы (ERK), пролилгидроксилазу фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-PH или EGLN), фактор (такой как Ха, VIIa), фарнезоидный х-рецептор (FXR), лиганд Fas, синтазу жирных кислот (FASN), ферритин, лиганд FGF-2, лиганд FGF-5, фактор роста фибробластов (FGF, такой как FGF1, FGF2, FGF4), фибронектин, киназу фокальной адгезии (FAK, такую как FAK2), фолатгидролазу, протатспецифический мембранный антиген 1 (FOLH1), рецептор фолиевой кислоты (например, альфа), фолат, переносчик фолиевой кислоты 1, тирозинкиназу FYN, парный фермент, расщепляющий основные аминокислоты (FURIN), бета-глюкуронидазу, галактозилтрансферазу, галектин-3, ганглиозид GD2, глюкокортикоид, индуцируемый глюкокортикоидами рецептор G1TR TNFR-родственного белка, глутамат-карбокисептидазу II, глутаминазу, глутатион S-трансферазу P, киназу гликогенсинтазы (GSK, такую как 3-бета), глипикан 3 (GPC3), гонадотропин-рилизинг-гормон (GNRH), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (рецептор GM-CSF), лиганд гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (GCSF), белок 2, связанный с рецептором фактора роста (GRB2), Gpr78 (белок, регулируемый глюкозой 78 кДа), кальций-связывающий белок, молекулярный шаперон гена groEL2, гемоксигеназу 1 (HO1), гемоксигеназу 2 (HO2), белок теплового шока (например, 27, 70, 90 альфа, бета), ген белка теплового шока, термостабильный рецептор энтеротоксина, белок hedgehog, гепараназу, фактор роста гепатоцитов, белок 2, ассоциированный с HERV-H LTR, гексокиназу, рецептор гистамина H2, гистонметилтрансферазу (DOT1L), гистондеацетилазу (HDAC, такую как 1, 2, 3, 6, 10, 11), гистон H1, гистон H3, антиген HLA класса I (A-2 альфа), антиген HLA класса II, класс HLA I антиген альфа-G (HLA-G), неклассический HLA, белок гомеобокса NANOG, ген HSPB1, антиген лейкоцитов человека (HLA), белок вируса папилломы человека (например, E6, E7), гиалуроновую кислоту, гиалуронидазу, индуцируемый гипоксией фактор-1 альфа (HIF1 α), ген импринтированного материнского транскрипта (H19), митоген-активируемую протеинкиназу 1 (MAP4K1), тирозин-протеинкиназу HCK, 1-каппа-B киназу (IKK, такую как 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, IL-3 рецептор, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, иммуноглобулин (например, G, G1, G2, K, M), рецептор Fc иммуноглобулина, рецептор Fc иммуноглобулина гамма (например, I, III, IIIA), индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO, такую как 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, гам-

ма), белок, индуцируемый интерфероном, отсутствующий при меланоме 2 (AIM2), рецептор интерферона типа I, лиганд интерлейкина 1, рецептор интерлейкина 13 альфа 2, лиганд интерлейкина 2, киназу 4, ассоциированную с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4), интерлейкин-2, лиганд интерлейкина-29, интерлейкин 35 (IL-35), изоцитратдегидрогеназу (например, IDH1, IDH2), янус-киназу (JAK, такую как JAK1, JAK2), Jun N-концевую киназу, ген калликреин-родственной пептидазы 3 (KLK3), Ig-подобный рецептор клеток-киллеров, рецептор домена вставки киназы (KDR), кинезин-подобный белок KIF11, ген гомолога вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстен (KRAS), рецептор кисспептина (KiSS-1), ген KIT, v-kit Харди-Цукерман 4, тирозинкиназу гомолога вирусного онкогена кошачьей саркомы (KIT), лактоферрин, ланостерол-14 деметилазу, белок-1, родственный рецептору ЛПНП, член 1 подсемейства В рецептора, подобного лейкоцитарному иммуноглобулину (ILT2), лейкоцитарный иммуноглобулин, член 2 подсемейства В-подобных рецепторов (ILT4), гидролазу лейкотриена А4, листериолизин, L-селектин, рецептор лютеинизирующего гормона, лиазу, белок гена 3 активации лимфоцитов (LAG-3), антиген 75 лимфоцитов, рецептор антигена-3 функции лимфоцитов, лимфоцит-специфическую протеинтирозинкиназу (LCK), лимфотактин, тирозинкиназу Lyn (новый Lck/Yes), лизиндеметилазы (такие как KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), рецептор лизофосфатидата-1, ген семейства мембранных белков, ассоциированных с лизосомами (LAMP), гомолог 2 лизилоксидазы, белок лизилоксидазы (LOX), 5-липоксигеназу (5-LOX), гемопоэтическую киназу-предшественник 1 (HPK1), ген рецептора фактора роста гепатоцитов (MET), лиганд макрофагального колониестимулирующего фактора (MCSF), фактор ингибирования миграции макрофагов, ген MAGEC1, ген MAGEC2, белок главного хранилища, MAPK-активируемую протеинкиназу (например, MK2), рецептор, связанный с G-белком, связанный с Mas, матриксную металлопротеазу (MMP, такую как MMP2, MMP9), Mcl-1 белок дифференцировки, p53-связывающий белок Mdm2, белок Mdm4, антиген меланомы Melan-A (MART-1), белок меланоцитов Pmel 17, лиганд меланоцитстимулирующего гормона, ген семейства антигенов меланомы A3 (MAGEA3), ассоциированный с меланомой антиген (например, 1, 2, 3, 6), мембранную медьсодержащую аминоксидазу, мезотелин, тирозинкиназу MET, метаботропный глутаматный рецептор 1, металлоредуктазу STEAP1 (шеститрансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы 1), метастин, метионинаминопептидазу-2, метилтрансферазу, митохондриальную 3-кетоацил-КоА-тиолазу, митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), митоген-активируемую протеинкиназу (MEK, такую как MEK1, MEK2), mTOR (механистическая мишень рапамицина (серин/треонинкиназу)), комплекс mTOR (например, 1,2), муцин (например, 1, 5A, 16), гомолог мутации T (MTH, такой как MTH1), протоонкогенный белок Мус, ген миелоидно-клеточного лейкоза 1 (MCL1), миристоилированный богатый аланином белок-субстрат протеинкиназы C (MARCKS), НАД-АДФ-рибозилтрансферазу, рецептор натрийуретического пептида С, молекула адгезии нервных клеток 1, рецептор нейрокина 1 (NK1), рецептор нейрокина, нейропептин 2, активирующий белок NF каппа В, NIMA-родственную киназу 9 (NEK9), синтазу оксида азота, рецептор NK-клеток, рецептор NK3, NKG2 АВ, активирующий рецептор NK, модуляторы NLRP3 (белок 3 домена PYD NACHT LRR PYD), переносчик норадреналина, Notch (например, Рецептор Notch-2, рецептор Notch-3, рецептор Notch-4), ядерный эритроидный 2-родственный фактор 2, ядерный фактор (NF) каппа В, нуклеолин, нуклеофосмин, нуклеофосмин-анапластическую лимфома киназу (NPM-ALK), 2-оксоглутаратдегидрогеназу, 2,5-олигоаденилатсинтазу, O-метилгуанин ДНК-метилтрансферазу, опиоидный рецептор (например, дельта), орнитиндекарбоксилазу, оротатфосфорил-рибозилтрансферазу, рецептор орфанного ядерного гормона NR4A1, остеокальцин, фактор дифференцировки остеокластов, остеопонтин, OX-40 (представитель 4 надсемейства рецептора фактора некроза опухоли TNFRSF4 или CD134) рецептор, белок P3, киназу p38, киназу p38 MAP, белок-супрессор опухоли p53, лиганд гормона парашитовидной железы, рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR, такие как альфа, дельта, гамма), Р-гликопротеин (например, 1), гомолог фосфатазы и тензина (PTEN), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), фосфоинозитид-3-киназу (PI3K, такую как альфа, дельта, гамма), киназу фосфорилазы (PK), ген PKN3, плацентарный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста (PDGF, такой как альфа, бета), тромбоцитарный фактор роста (PDGF, такой как альфа, бета), переносчик плейотропной лекарственной устойчивости, плексин В1, ген PLK1, полоподобную киназу (PLK), полоподобную киназу 1, поли(АДФ-рибозу) полимеразу (PARP, такую как PARP1, PARP2 и PARP3, PARP7 и МОНО-PARP), преимущественно экспрессируемый антиген в гене меланомы (PRAME), пренилсвязывающий белок (PrPB), вероятный транскрипционный фактор PML, прогестероновый рецептор, белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), ингибитор лиганда запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1), ген просапозина (PSAP), рецептор простагландин (EP4), синтазу простагландина E2, специфический антиген простаты, фосфатазу простаты, протеасому, белок E7, протеинфареинзилтрансферазу, протеинкиназу (PK, такую как А, В, С), протеинтирозинкиназу, протеинтирозинфосфатазу бета, протоонкоген серин/треонинпротеинкиназу (PIM, такую как PIM-1, PIM-2, PIM-3), Р-селектин, пуриноклеозидфосфорилазу, пуринергический рецептор P2X, управляемый лигандом, ионный канал 7 (P2X7), пируватдегидрогеназу (PDH), пируватдегидрогеназную киназу, пируваткиназу (PYK), 5-альфа-редуктазу, протеинкиназу Raf (например, 1, В), ген RAF1, ген Ras, ГТФазу Ras, ген RET, рецептор тирозинкиназы Ret, ассоциированный с ретинобластомой белок, рецептор ретиноевой кислоты (например, гамма), рецептор ретиноида X, Rheb (гомолог Ras, обогащенный в головном мозге) GTPase, Rho (Ras гомолог) ас-

социированную протеинкиназу 2, рибонуклеазу, рибонуклеотидредуктазу (например, субъединица M2), рибосомальную протеинкиназу S6, РНК-полимеразу (например, I, II), тирозинкиназу Ron (Recepteur d'Origine Nantais), ROS1 (протоонкоген ROS 1, ген рецепторной тирозинкиназы), тирозинкиназу Ros1, связанный с рантом фактор транскрипции 3, гамма-секретазу, кальций-связывающий белок S100 A9, эндоплазматическую кальциевую АТ-фазу Sarco, белок второго митохондриального активатора каспаз (SMAC), секретлируемый родственный связанный с ожогом белок, секретлируемую фосфолипазу A2, семафорин-4D, серин протеазу, серин/треонинкиназу (STK), серин/треонин-протеинкиназу (ТБК, такую как ТБК1), сигнальная трансдукция и транскрипция (STAT, такая как STAT-1, STAT-3, STAT-5), сигнальную молекулу активации лимфоцитов (SLAM) член семейства 7, ген шеститрансмембранного эпителиального антигена предстательной железы (STEAP), лиганд цитокинов SL, рецептор сглаживания (SMO), котранспортер йодида натрия, котранспортер фосфата натрия 2В, рецептор соматостатина (например, 1, 2, 3, 4, 5), белок Sonic hedgehog, Son of Sevenless (SOS), специфический белок 1 (Sp1) фактор транскрипции, сфингомиелинсинтазу, сфингозинкиназу (например, 1, 2), сфингозин-1-фосфатный рецептор-1, тирозинкиназу селезенки (SYK), ген SRC, тирозинкиназу Src, стабиллин-1 (STAB1), ген STAT3, стероидсульфатазу, стимулятор рецептора генов интерферона (STING), стимулятор белка генов интерферона, лиганд фактора 1, полученного из стромальных клеток, SUMO (малый убиквитин-подобный модификатор), супероксиддисмутаза, супрессор модуляторов цитокиновой сигнализации (SOCS), белок сурвивин, синапсин 3, синдекан-1, синуклеин альфа, гликопротеин поверхности Т-клеток CD28, танк-связывающую киназу (ТБК), ТАТА-бок-связывающий белок-ассоциированный фактор РНК-полимеразы I субъединицы гена В (TAF1B), дзета-цепь гликопротеина CD3 Т-клеток, антиген дифференцировки Т-клеток CD6, Т-клеточный иммуноглобулин и муцин-домен, содержащий-3 (ТМ-3), Т-гликопротеин клеточной поверхности CD8, протеинтирозинкиназу Тес, рецептор тирозинкиназы Тек, теломеразу, ген обратной транскриптазы теломеразы (TERT), тенасцин, экзонуклеазу 1 первичной репарации (TREX1), экзонуклеазу 2 первичной репарации (TREX2), рецептор тромбopoэтина, тимидинкиназу, тимидинфосфорилазу, тимидилатсинтазу, тимозин (например, альфа-1), рецептор гормона щитовидной железы, рецептор тиреостимулирующего гормона, тканевой фактор, лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с TNF, белок домена смерти, связанный с TNFR1, TNF-связанный рецептор апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL), ген TNFSF11, ген TNFSF9, Toll-подобный рецептор (TLR, такой как 1-13), топоизомеразу (например, I, II, III), фактор транскрипции, трансферазу, трансферрин (TF), трансформирующий фактор роста альфа (TGF α), трансформирующий фактор роста бета (TGF β) и его изоформы, лиганд TGF бета 2, киназу рецептора трансформирующего фактора роста TGF- β , транслугтаминазу, белок, ассоциированный с транслокацией, трансмембранный гликопротеин NMB, преобразователь сигнала кальция Tgor-2, ген гликопротеина трофобласта (TPBG), гликопротеин трофобласта, рецептор киназы рецептора тропомиозина (Trk) (например, TrkA, TrkB, TrkC), триптофан-2,3-диоксигеназу (TDO), триптофан-5-гидроксилазу, тубулин, фактор некроза опухоли (TNF, такой как альфа, бета), рецептор фактора некроза опухоли 13С, локус 2 опухолевой прогрессии (TPL2), ген опухолевого белка 53 (TP53), ген опухолевого супрессора-кандидата 2 (TUSC2), опухолеспецифические неогенгены, тирозиназу, тирозингидроксилазу, тирозинкиназу (TK), рецептор тирозинкиназы, рецептор тирозинкиназы с иммуноглобулин-подобным и ЭФР-подобным доменами (TIE), ингибитор тирозинпротеинкиназы ABL1, убиквитин, убиквитин карбоксигидролазы изофермент L5, убиквитин тиоэстеразу-14, убиквитин -конъюгирующий фермент E21 (UBE21, UBC9), убиквитин-специфическую протеазу 7 (USP7), уреазу, урокиназный активатор плазминогена, утероглобин, ваниллоид VR1, белок 1 адгезии сосудистых клеток, рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), V-домен Ig, супрессор активации Т-клеток (VISTA), рецептор VEGF-1, рецептор VEGF-2, Рецептор VEGF-3, VEGF-A, VEGF-B, виментин, рецептор витамина D3, протоонкогенную тирозинкиназу, Мер (модуляторы тирозинкиназного рецептора Mer), YAP (Yes-ассоциированные белковые модуляторы), протеинкиназу Wee-1, RecQ-подобную геликазу (WRN) синдрома Вернера, опухолевый антиген 1 Вильмса, опухолевой белок Вильмса, WW-домен, содержащий белок-1 регулятора транскрипции (TAZ), X-связанный ингибитор апоптоза белок, фактор транскрипции белка цинкового пальца или любую их комбинацию.

В различных вариантах осуществления антитело к CD47 или к SIRP α , описанное в настоящем документе, комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, которые могут быть классифицированы по их механизму действия, например следующие группы: противометаболиты/противораковые агенты, такие как пиримидин аналоги флоксуридина, капецитабин, цитарабин, сРХ-351 (липосомальный цитарабин, даунорубин) и TAS-118; антагонисты адреноцептора альфа 1 адреноцептора/альфа 2, такие как феноксибензамин гидрохлорид (инъекция, феохромоцитомы); антагонисты рецепторов андрогенов, такие как нилутамид; антитела к кадгерину, например, НКТ-288; антитела к белку 15, содержащему богатый лейцином повтор, (LRRC15), например, АBBV-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; антитела к ангиопоэтину (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 (каби-

рализумаб); антитела к эндоглину, например, TRC105 (каротуксимаб); антитела к ERBB, например, CDX-3379, HLX-02, серибантумаб; антитела к HER2, такие как HERCEPTIN® (трастузумаб), трастузумаб биосимимар, маргетуксимаб, MEDI4276, BAT-8001, пертузумаб (Perjeta), RG6264, ZW25 (биспецифическое HER2-направленное антитело, нацеленное на внеклеточные домены 2 и 4; Cancer Discov. 2019 Jan; 9(1):8; PMID: 30504239); антитела к HLA-DR, например, IMMU-114; антитела к IL-3, например, JNJ-56022473; антитела к члену 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8784), например, MK-4166, 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; антитела к EphA3, например, KB-004; антитела к CD37, например, отлртузумаб (TRU-016); антитела к FGFR-3, например, LY3076226, B-701; антитела к FGFR-2, например, GAL-F2; антитела к C5, например, ALXN-1210; антитела к EpCAM, например, VB4-845; антитела к CEA, например, RG-7813; 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 интерлейкину-1 бета, например, канакинумаб (ACZ885), VPM087; антитела к карбоангидразе 9 (CA9, CAIX), например, TX-250; антитела к муцину 1 (MUC1), например, гатипотузумаб, Mab-AR-20.5; антитела к KMA, например, MDX-1097; антитела к CD55, например, PAT-SC1; антитела к с-Met, например, ABBV-399; 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 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; антитела к IL-8 (интерлейкину-8), например, NuMax-Inflam; ингибиторы миостатина, например, ландогрозумаб; антитела к дельта-подобному лиганду 3 (DDL3), например, теизин ровалпитузумаб; антитела к DLL4 (дельта-подобного лиганда 4), например, демцизумаб; антитела к кластерину, например, AB-16B5; антитела к эфрину-А4 (EFNA4), например, PF-06647263; антитела к мезотелину, например, BMS-986148, анти-MSLN-ММАЕ; антитела к котранспортеру фосфата натрия 2В (NaP2B), например, лифастузумаб; антитела к TGFβ, такие как SAR439459; антитела к трансформирующему фактору роста-бета (TGF-бета), например, ABBV-151, LY3022859, NIS793, XOMA 089; 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, нокодазол, эпотилоны, винорелбин (NAVELBINE®) и эпиподофиллотоксины (этопозид, тенипозид); агенты, повреждающие ДНК, такие как актиномицин, амсакрин, бусульфан, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид (CYTOXAN®), дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, DEBDOX, эпирубицин, ифосфамид, мелфалан, мерхлорэтамин, митомицин С, митоксантрон, нитрозомочевина, прокарбазин, таксол, таксотер, тенипозид, этопозид и триэтилентофосфорамид; агенты, гипометилирующие ДНК, такие как гвадецитабин (SGI-110), ASTX727; антибиотики, такие как дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин); ферменты, такие как L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и лишает клетки способности синтезировать собственный аспарагин; олигонуклеотиды ДНКи, нацеленные на Bcl-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, пегаспаргаза; ингибиторы пан-Trk, ROS1 и ALK, такие как энтретиниб, TPX-0005; ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK), такие как алектиниб, церитиниб, алеценза (RG7853), ALUNBRIG® (бригатиниб); 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 антимаболиты, 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; AMP-активированные протеинкиназные стимуляторы, такие как метформин гидрохлорид; Ингибиторы АДФ рибосилциклазы-1, такие как даратумумаб (DARZALEX®); стимулирующие домен для рекрутирования каспазы белка-15, такие как мифамурид (липосомная); антагонисты хемокина CCR5, такие как МК-7690 (виривирок); инги-

биторы протеинкиназы CDC7, такие как TAK-931; ингибиторы расщепления боковых цепей холестерина, такие как ODM-209; ингибиторы дигидропиримидиндегидрогеназы/оротатфосфорибозилтрансферазы, такие как цефезон (тегафур+гимерацил+отерацил калия); ингибиторы ДНК-полимеразы/рибонуклеотидредуктазы, такие как клофарабин; олигонуклеотиды ДНК-интерференции, например, PNT2258, AZD-9150; модуляторы эстрогена рецептора, такие как базедоксифен; агонисты эстрогена рецептора/антагонисты рецептора прогестерона, такие как TRI-ЦИКЛЕН LO (норэтиндрон+этинил эстрадиол); антиген-модуляторы HLA класса I, альфа A-2-модуляторы, такие как FH-MCV2TCR; модуляторы меланомы-антигена A-2-альфа/MART-1 HLA класса I, такие как MART-1 F5 TCR, сконструированный PBMC; мультиспецифические факторы, стимулирующие гранулоциты человека, такие как PF-06881894; агонисты рецептора GNRH, такие как ацетат лейпрорелина, депо ацетата лейпрорелина с замедленным высвобождением (ATRIGEL), памоат трипторелина, ацетат гозерелина; антагонисты рецептора GNRH, например, элаголикс, релоголикс, дегалик; модуляторы эндоплазмينا, например, анлотиниб; H+K+ATФазы, например, омепразол, эстомеразол; модуляторы ICAM-1/CD55, например, калатук (V-937); модуляторы IL-15/IL-12, например, SAR441000; ингибиторы интерлейкина 23A, например, гузелкумаб; лизин-специфические гистоновые деметилазы 1, например, CC-90011; IL-12 иРНК, например, MEDI1191; модуляторы RIG-I, например, RGT-100; модуляторы NOD2, например, SB-9200 и IR-103; агонисты рецептора прогестерона, например, левооргастрел; модуляторы белка цереблоне, например, CC-92480, CC-90009; модуляторы белка цереблоне/ингибиторы ДНК-связывающего белка Икарос/ингибиторы цинкового пальца, связывающего белок Aiolos, например, ибердомид; модуляторы рецептора ретиноида X, например, алитретиноин, бексаротен (пероральный состав); ингибитор киназы RIP-1, например, GSK-3145095; селективные деструкторы эстрогеновых рецепторов, например, AZD9833; ингибиторы RAS, например, NEO-981; агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, например, элтромбопаг; агонисты рецепторов гормонов щитовидной железы, например, левотироксин натрия; агонисты TNF, такие как тазонермин; ингибиторы субстрата 1 тирозинфосфатазы, такие как CC-95251; ингибиторы HER2, например, нератиниб, тукатиниб (ONT-380); ингибиторы EGFR/ErbB2/Ephb4, такие как тесеватиниб; ингибиторы BRAF/HER2, например, BGB-788; ингибиторы тирозинкиназного рецептора семейства EGFR, такие как DZD-9008; ингибиторы EGFR/ErbB-2, например, варлитиниб; мутантные селективные ингибиторы EGFR, например, PF-06747775, EGF816 (назартиниб), ASP8273, ACEA-0010, BI-1482694; ингибиторы еrha2, например, MM-310; ингибиторы белка polycomb (EED), например, MAK683; ингибитор DHFR/модулятор переносчика фолиевой кислоты 1/антагонист рецептора фолиевой кислоты, например, пралатрексат; ингибиторы трансформилазы DHFR/GAR/тимидилатсинтазы/трансферазы, например, динарий пеметрексед; ингибиторы MAP-киназыр38, например, ралиметиниб; ингибиторы PRMT, например, MS203, PF-06939999, GSK3368715, GSK3326595; 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; ингибиторы муцина 1, например, GO-203-2C; ингибиторы белка MARCKS, например, BIO-11006; антагонисты фолатов, например, арфолитиксорин; ингибиторы галектина-3, например, GR-MD-02; фосфорилируемые ингибиторы P68, например, RX-5902; модуляторы CD95/TNF, например, офранерген обаденовек; ингибиторы пан-PIM 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 лиганда VEGF, например, биоаналог бевацизумаба; антагонисты рецептора VEGF/ингибиторы лиганда VEGF, например, рамуцирумаб; антагонисты рецептора VEGF-1/VEGF-2/VEGF-3; например, фруктинтиб; модуляторы рецептора VEGF-1/VEGF-2, например, ограниченный эпителий-пептидный пептид HLA-A2402/HLA-A0201; ингибитор лиганда фактора роста плаценты/ингибитор лиганда VEGF-A, например, афлиберцепт; ингибиторы тирозинкиназы SYK/тирозинкиназы JAK, например, ASN-002; ингибиторы Ttk тирозинкиназы рецептора, такие как серотиниб сульфат, 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, JTX-1811, I-309, SB-649701, HG-1013, RAP-310; антитела к мезотелину, например, SEL-403; стимуляторы тимидинкиназы, такие как аглатимаген бесаденовек; ингибиторы Polo-подобной киназы 1, например, PCM-075, онвансертиб; ингибиторы NAE, например, певонедистат (MLN-4924), TAS-4464; модуляторы плейотропного пути, например, авадомид (CC-122); ингибиторы белка-1, связывающего амилоидный белок, модуляторы S/убиквитинлигазы, такие как певонедистат; ингибиторы FoxM1, например, тиострептон; ингибиторы UBA1, например, TAK-243; ингибиторы тирозинкиназы Src, например, VAL-201; ингибиторы VDAC/НК, например, VDA-1102; ингибиторы Elf4a, например, рохинитиб, eFT226; стимуляторы гена TP53, например, ad-p53; агонисты рецептора ретиновой кислоты, такие как протинино; ингибиторы рецептора ретиновой кислоты альфа (RAR α), например, SY-1425; ингибиторы SIRT3, например, YC8-02; ингибиторы лиганда стромального фактора 1, например, олаптезированный пегол (NOX-A12); модуляторы рецептора IL-4, например, MDNA-55; стимуляторы аргиназы-1, например, пегзиларгиназа; ингибиторы топоизомеразы I, такие как иринотекан гид-

рохлорид, онивид; 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; агонисты CD122 (рецептор IL-2), такие как пролейкин (алдеслейкин, IL-2); пегилированный IL-2 (например, NKTR-214); модифицированные варианты IL-2 (например, THOR-707); агонист TLR7/TLR8, например, NKTR-262; агонисты TLR7, например, DS-0509, GS-9620, 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- β c, 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, пегилодекакин (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)/мутану протоонкогена KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT) антагонисты/ингибиторы, например, BLU-285, DCC-2618; ингибиторы экспортина 1, например, элтанексор; ингибиторы гена CHST15, такие как STNM-01; 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; модуляторы CD71, например CX-2029 (ABBV-2029); ингибиторы АТМ (атаксии-телеангиэктазии), например AZD0156, AZD1390; ингибиторы CHK1, например, GDC-0575, LY2606368 (прексасертиб), SRA737, RG7741 (CHK1/2); антагонисты CXCR4, например, BL-8040, LY2510924, буриксафор (TG-0054), X4P-002, X4P-001-Ю, плериксафор; ингибиторы EHN2, например, GSK2816126; ингибиторы KDM1, например, ORY-1001, MG-7289, INCB-59872, GSK-2879552; антагонисты CXCR2, например, AZD-5069; ингибиторы ДНК-зависимых протеинкиназ, например, MSC2490484A (недисертиб), VX-984, AsiDNA (DT-01); ингибиторы протеинкиназы C (PKC), например, LXS-196, сотрастаурин; селективные ингибиторы рецепторов эстрогена (SERD), такие как фулвестрант (Faslodex®), RG6046, RG6047, RG6171, эласторант (RAD-1901), SAR439859 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- β) киназы, например, галунисертиб, LY3200882; Ингибиторы TGF- β , описанные в WO 2019/103203; ингибиторы 1 бета-рецептора TGF, такие как PF-06952229; биспецифические антитела, такие как

ABT-165 (DLL4/VEGF),

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 (кадгерины/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/heme), 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), AK-104 (CTLA-4/PD-1), 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, ATOR-1015 (CTLA-4/OX40), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), фарицимаб (VEGF-A/ANG-2), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), XmAb-13676 (CD3/CD20), TAK-252 (PD-1/OX40L), TG-1801 (CD19/CD47), XmAb-18087 (SSTR2/CD3), катумаксумаб (CD3/EpCAM), SAR-156597 (IL4/IL13), EMB-01 (EGFR/cMET), REGN-4018 (MUC16/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), навиксизумаб (DLL4/VEGF), GRB-1302 (CD3/ErbB2), ванцизумаб (VEGF-A/ANG-2), GRB-1342 (CD38/CD3), GEM-333 (CD3/CD33), IMM-0306 (CD47/CD20), RG6076, MEDI5752 (PD-1/CTLA-4), LY3164530 (MET/EGFR);

ингибиторы альфа-кетоглутаратдегидрогеназы (KGDH), например, CPI-613; ингибиторы ХРО1, например, селинексор (KPT-330); ингибиторы изоцитратдегидрогеназы 2 (IDH2), например, эназидениб

(AG-221); ингибиторы IDH1, например, AG-120, и AG-881 (IDH1 и IDH2), IDH-305, BAY-1436032; ингибиторы гена IDH1, такие как ивосидениб, модуляторы рецептора интерлейкина-3 (IL-3R), например, SL-401; стимуляторы аргининдезимины, например, пегаргимины (ADI-PEG-20); ингибиторы клаудина-18, например, клаудиксимаб; ингибиторы β -катенина, например, CWP-291; 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; иницирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 54210), например PY159; иницирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 54209), например PY314; ингибиторы p53-связывающего белка Mdm2, например, CMG-097, HDM-201; ингибиторы c-PIM, например, PIM447; ингибиторы сфингозинкиназы-2 (SK2), например, Yeliva® (ABC294640); ингибиторы ДНК-полимеразы, такие как сапатитабин; клеточный цикл/ингибиторы микропузырьков, например, мезилат; ингибиторы c-MET, например, AMG-337, саволитиниб, тивантиниб (ARQ-197), капматиниб и тепотиниб, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (OMO-1), мерестиниб, HQR-8361; ингибиторы c-Met/VEGFR, например, BMS-817378, TAS-115; ингибиторы c-Met/RON, например, BMS-777607; ингибиторы BCR/ABL, такие как ребастиниб, аспининиб, понатиниб (ICLUSIG®); ингибиторы MNK1/MNK2, например, eFT-508; ингибиторы протеинкиназы цитохрома P450 11B2/Cytochrome P450 17/AKT, такие как LAE-201; стимуляторы цитохрома P450 3A4, такие как митоган; ингибиторы лизин-специфической деметилазы-1 (LSD1), например, CC-90011; ингибиторы CSF1R/KIT и FLT3, например, пексидартиниб (PLX3397); антагонисты тирозинкиназы/набора тирозинкиназы Flt3 и антагонисты рецептора PDGF, такие как дигидрохлорид кизартиниба; ингибиторы киназ, например, вандетаниб; антагонисты E-селектина, например, GMI-1271; индукторы дифференцировки, например, третиноин; ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), например, осимертиниб (AZD-9291), цетуксимаб; ингибиторы топоизомеразы, например, адриамицин, доксорубицин, даунорубицин, дактиномицин, ДауноКсоме, Келикс, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубицин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузуксан, топотекан, иринотекан, MM-398 (липосомальный иринотекан), восароксин и GPX-150, альдоксорубицин, AR-67, мавелертиниб, 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 Axl/Flt3, такие как гилтериниб; ингибиторы белков с бромодоменами и экстратерминальным доменом (BET), включая ABBV-744, 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, CC-95775, мивебресиб, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610, GS-5829; ингибиторы PARP, например, олапариб (MK7339), рупапариб, 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, СК-102, симмипариб; ингибиторы протеасом, например, иксазомиб (NINLARO®), карфилзомиб (Kyprolis®), маризомиб, бортезомиб; 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, пептидная субъединичная вакцина (острый лимфобластный лейкоз, University Children's Hospital Tuebingen); бактериальные векторные вакцины, например, CRS-207/GVAX, аксалимоген филолисбак (ADXS11-001); вакцины на основе аденовирусных векторов, например, надофараген фираденовек; аутологичная вакцина Gp96; вакцины на основе дендритных клеток, например, CVactm, тапулденсел-Т, элтрапулденсел-Т, SL-701, BSK01TM, рокапулденсел-Т (AGS-003), DCVAC, CVactm, стапулденсел-Т, элтрапулденсел-Т, SL-701, BSK01TM, ADXS31-142, аутологичная дендритно-клеточная вакцина (метастатическая злокачественная меланома, внутривенная/внутрикожная, Universitatkllinikum Erlangen); онколитические вакцины, например, талимоген лагерпарепвек, пексастимоген девацирепвек, GL-ONC1, MG1-MA3, парвовирус H-1, ProstAtak, знаденотуцирев, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); терапевтические вакцины, например, CVAC-301, CMP-001, CreaVax-BC, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, ProsaVax™; вакцины на основе опухолевых клеток, например, Vigil® (IND-14205), вакцина Oncoquest-L; живая аттенуированная рекомбинантная вакцина против полиовируса серотипа 1, например, PVS-RIPO; адаглоксид 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, экспресси-

рующая p53, 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 (HSPCC-96-C), вакцина против колоректального рака NANT, содержащая альдоксорубицин, аутологичная вакцина опухолевых клеток+системный CpG-B+IFN-альфа (рак), IO-120+IO-103 (вакцины PD-L1/PD-L2), вакцины на основе HB-201, HB-202, HB-301, TheraT®*; агонист TLR-3/индукторы интерферона, например, поли-ICLC (NSC-301463); ингибиторы STAT-3, например, напабукасин (BBI-608); ингибиторы АТФазы p97, например, CB-5083; ингибиторы рецепторов белка Smoothed (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 (Альфанатив, Вираген), интерферон альфа 1b, Роферон-А (Канферон, Ro-25-3036), биоаналог интерферон 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 теломеразы, например, термотид (GV-1001, HR-2802, Riavax) и иметелстат (GRN-163, JNJ-63935937); ингибиторы ДНК-метилтрансфераз, такие как темозоломид (CCRG-81045), децитабин, гуадецитабин (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 и азациитидин (CC-486); ингибиторы ДНК-гиразы, например, пиксантрон и собузоксан; ингибиторы ДНК-гиразы/ингибиторы топоизомеразы II, такие как амубицин; ингибиторы белка семейства Bcl-2, например, АВТ-263, венетоклак (АВТ-199), АВТ-737, RG7601 и АТ-101; ингибиторы Bcl-2/Bcl-XL, такие как новитоклак; ингибиторы Notch, например, LY3039478 (кренигацестат), тарекстумаб (анти-Notch2/3), BMS-906024; стимуляторы гиалуронидазы, например, PEGPH-20; ингибиторы рецептора тирозинкиназы ErbB2/стимуляторы гиалуронидазы, такие как Герцептин Хилекта; 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; модуляторы TRAIL, такие как SCB-313; ингибиторы киназы фокальной адгезии, например, VS-4718, дефактиниб, GSK2256098; ингибиторы хэджог, такие как саридегиб, сонидегиб (LDE225), гласдегиб; ингибиторы киназы Auroга, например, ализертиб (MLN-8237) и AZD-2811, AMG-900, барасертиб, ENMD-2076; модуляторы HSPB1 (белок теплового шока 27, HSP27), например, бривудин, апаторсен; ингибиторы АТР, например, BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (берзосертиб) и VX-970; ингибиторы Hsp90, например, AU922, оналеспиб (AT13387), SNX-2112, SNX5422; ингибиторы онкогена мышинового двойного микробелка (mdm2), например, DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201 и идасанутлин (RG7388); агонисты CD137, например, урелумаб, утомилумаб (PF-05082566), AGEN2373, ADG-106, BT-7480, QL1806; агонисты STING, например, ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, МК-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, GSK3745417; ингибиторы FGFR, такие как FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455, Debio-1347; ингибиторы синтазы жирных кислот (FASN), например, TVB-2640; 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/Smoothed (hh/Smo), такие как таладегиб, патидегиб, висмодегиб; модуляторы С3 комплемента, например, Imprime PGG; агонисты IL-15, такие как ALT-803, NKTR-255, слитый белок интерлейкин-15/Fc, AM-0015, NIZ-985 и hetIL-15; ингибиторы EZH2 (усилитель субъединицы zeste гомолога 2), например, таземетостат, CPI-1205, GSK-2816126, PF-06821497; 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, IMLYGIC®; 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, АТ13148, KD025; 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, РМ-184, VAL-101553 (лизаванбулин) и OXI-4503, флуорапацин (AC-0001), плинабулин, винфлюонин; агонисты Toll-подобного рецептора 4 (TLR-4), например, G100, GSK1795091 и PEPA-10; ингибиторы фактора элонгации-1 альфа 2, например, плитидепсин;

ингибиторы фактора элонгации 2/лиганды интерлейкина-2/стимуляторы НАД-АДФ-

рибозилтрансферазы, такие как денилейкин дифтитокс; ингибиторы CD95, например, APG-101, APO-010, асунерцепт; ингибиторы WT1, например, DSP-7888; ингибиторы субъединицы 1 (SF3B1) фактора сплайсинга 3B, 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 агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, содержащими ингибитор или антагонист следующего: последовательность 1 регулятора апоптоза миелоидно-клеточного лейкоза (MCL1) (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4170); митоген-активируемой протеинкиназа 1 (MAP4K1) (также называемой киназой гематопоэтической клетки-предшественника 1 (HPK1), идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11184); 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 TGF β ; 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 (TIPARP, 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); бакуловиральный белок, содержащий повтор IAP, 2 (BIRC2, cIAP1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 329); бакуловиральный белок, содержащий повтор IAP, 3 (BIRC3, cIAP2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 330); бакуловиральный 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); аргиназа (ARG1 (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), секретируемая фосфолипаза А2, 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, SEN; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2053); секретируемая фосфолипаза А2 (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), и/или 5'-3' экзорибонуклеаза 1 (XRN1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 54464).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агонистом рецепторной тирозинкиназы 3 с fms (FLT3); FLK2; STK1; CD135; FLK-2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2322). Примеры агонистов FLT3 включают, помимо прочего, cDX-301 и GS-3583.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD19. Примеры агентов или антител к CD19, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: MOR00208, XmAb5574 (Xencor), AFM-11, инебилизумаб, MEDI 551 (Collective Therapeutics); MDX-1342 (Medarex) и блинатумомаб (Amgen).

В различных вариантах осуществления агент анти-CD47 или анти-SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD20. Примеры агентов или антител к CD20, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: IGN-002, PF-05280586; ритуксимаб (Rituxan/Biogen Idec), офатумумаб (Arzerra/Genmab), обинутузумаб (Gaziva/Roche Glycart Biotech), алемтузумаб, велтузумаб, IMMU-106 (Immunomedics), окрелизумаб (Ocrevus/Biogen Idec; Genentech), окаратузумаб, LY2469298 (Applied Molecular Evolution) и ублитуксимаб, LFB-R603 (LFB Biotech.; rEVO Biologies), IGN-002, PF-05280586.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD22. Примеры агентов или антител к CD22, которые можно вводить совместно, включают помимо прочего: эспратузумаб, AMG-412, IMMU-103 (иммуно-медики).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD30. Примеры агентов или антител к CD30, которые можно вводить совместно, включают помимо прочего: брентуксимаб ведотин (Seattle Genetics).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD33. Примеры агентов или антител к CD33, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: CIK-CAR.CD33; CD33CART, AMG-330 (CD33/CD3), AMG-673 (CD33/CD3), GEM-333 (CD3/CD33) и IMG-779.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD37. Примеры антител или антител к CD37, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: BI836826 (Boehringer Ingelheim), отлертузумаб и TRU-016 (Trubion Pharmaceuticals).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD38. Примеры агентов или антител к CD38, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: CD38, например, T-007, UCART-38; Дарзалекс (Genmab), Даратумумаб, JNJ-54767414 (Дарзалекс/Genmab), Изатуксимаб, SAR650984 (ImmunoGen), MOR202, MOR03087 (MorphoSys), ТАК-079; и аттенукин к CD38, например, ТАК573.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD52. Примеры агентов или антител к CD52, которые можно вводить совместно, включают помимо прочего: антитела к CD52, такие как алемтузумаб (Campath/University of Cambridge).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD98 (4F2, FRP-1). Примеры агентов или антител к CD98, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: IGN523 (Igenica).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD157 (BST-1). Примеры агентов или антител к CD157, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: OBT357, MEN112 (Menarini; Oxford BioTherapeutics).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к DKK-1. Примеры агентов или антител к DKK-1, ко-

торые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: BHQ880 (MorphoSys; Novartis) и DKN-01, LY-2812176 (Eli Lilly).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к GRP78 (BiP). Примеры агентов или антител к GRP78, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: PAT-SM6 (OncoMab GmbH).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к NOTCH1. Примеры агентов или антител к NOTCH1, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: Бронтиктзумаб, OMP-52M51 (OncoMed Pharmaceuticals).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к ROR1. Примеры агентов или антител к ROR1, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: мапатумумаб, TRM1 и HGS-1012 (Cambridge Antibody Technology).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к SLAMF7 (CS1, CD319). Примеры агентов или антител к SLAMF7, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: Элотузумаб, HuLuc63, BMS-901608 (Empliciti/PDL BioPharma), Могамулизумаб (KW-0761).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к TNFRSF10A (DR4; APO2; CD261; TRAILR1; TRAILR-1). Примеры агентов или антител к TNFRSF10A, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: мапатумумаб, TRM1 и HGS-1012 (Cambridge Antibody Technology).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к рецептору трансферрина (TFRC; CD71).

Примеры агентов или антител к рецептору трансферрина, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: E2.3/A27.15 (University of Arizona).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к EPHA3. Примеры агентов или антител к EPHA3, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: ифаботузумаб, KB004 (Ludwig Institute for Cancer Research).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CCR4. Примеры агентов или антител к CCR4, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: могамулизумаб, KW-0761 (Poteligeo/Kyowa Hakko Kirin Co.).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CXCR4. Примеры агентов или антител к CXCR4, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: улокуплумаб, BMS-936564, MDX-1338 (Medarex) и PF-06747143 (Pfizer).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к BAFF. Примеры агентов или антител к BAFF, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: табалумаб, LY2127399 (Eli Lilly).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к рецептору BAFF (BAFF-R). Примеры агентов или антител к BAFF-R, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: VAY736 (MorphoSys; Novartis).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом RANKL. Примеры агентов или антител к RANKL, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: деносумаб, AMG-162 (Prolia; Ranmark; Xgeva/Amgen).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к IL-6. Примеры агентов или антител к IL-6, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: силтуксимаб, CNTO-328 (Sylvant/Centocor).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к рецептору IL-6 (IL-6R). Примеры агентов или антител к IL-6R, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: тоцилизумаб, R-1569 (Actemra/Chugai Pharmaceutical; Osaka University) или AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к IL3RA (CD123). Примеры агентов или антител к IL3RA (CD123), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: CSL360 (CSL), талактозумаб, JNJ-56022473, CSL362 (CSL); XmAb14045 (Xencor); KHK2823 (Kyowa Hakko Kirin Co.); APVO436 (CD123/CD3); флотетузумаб (CD123/CD3); JNJ-63709178 (CD123/CD3); и XmAb-14045 (CD123/CD3) (Xencor).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к IL2RA (CD25). Примеры агентов или антител к IL2RA, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: Базиликсимаб, SDZ-CHI-621 (Simulect/Novartis) и даклизумаб.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом IGF-1R (CD221). Примеры агентов или антител к IGF-1R, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: ганитумаб, AMG-479 (Amgen); ганитумаб, AMG-479 (Amgen), далотузумаб, MK-0646 (Pierre Fabre) и AVE1642 (ImmunoGen).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к GM-CSF (CSF2). Примеры агентов или антител к GM-CSF, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: лензилумаб, KB003 (CaloBios Pharmaceuticals).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к HGF. Примеры агентов или антител к HGF, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: фиклатузумаб, AV-299 (AVEO Pharmaceuticals).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD44. Примеры агентов или антител к CD44, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: RG7356, RO5429083 (Chugai Biopharmaceuticals; Roche).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к VLA-4 (CD49d). Примеры агентов или антител к VLA-4, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: натализумаб, BG-0002-E (Tysabri/Elan Corporation).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к ICAM-1 (CD54). Примеры агентов или антител к ICAM-1, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: BI-505 (BioInvent International).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом VEGF-A. Примеры агентов или антител к VEGF-A, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: бевацизумаб (Авастин/Genentech; Hackensack University Medical Center).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к эндосиалину (CD248, TEM1). Примеры агентов или антител к эндосиалину, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: онтецизумаб, MORAB-004 (Ludwig Institute for Cancer Research; Morphotek).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD79. Примеры агентов или антител к CD79, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: полатузумаб, DCDS4501A, RG7596 (Genentech).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к изоцитратдегидрогеназе (IDH).

Примеры агентов или антител к IDH, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: ингибитор IDH1 ивосидениб (Tibsovo; Agios) и ингибитор IDH2 эназидениб (Idhifa; Celgene/Agios).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с антителом, которое нацелено на опухолеассоциированный преобразователь сигнала кальция 2 (TACSTD2) (идентификатор гена NCBI: 4070; EGP-1, EGP1, GA733-1, GA7331, GP50, M1S1, TROP2), например, сацитузумаб.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с комплексом к генам главной тканевой совместимости, антителом класса I, G (HLA-G; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3135), таким как TTX-080. В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с антителом к лейкоцитарному иммуноглобулину, подобному рецептору B2 (LILRB2, также известному как CD85D, ILT4; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10288), например, JTX-8064 или MK-4830.

Агонисты или активаторы членов суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF). В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агонистом одного или более членов суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF), например, агонистом одного или более из TNFRSF1A (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, иденти-

фикационный 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, помимо прочего, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (таволиксизумаб), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368 ите, которые описаны в WO 2016179517, WO 2017096179, WO 2017096182, WO 2017096281 и WO 2018089628, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Примеры антитела к члену 10b суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10B, DR5, TRAILR2), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, например, DS-8273, CTB-006, INBRX-109 и GEN-1029.

Примеры антител к TNFRSF5 (CD40), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, селикрелумаб (RO7009789), митазалимаб (также известный как ваналимаб, ADC-1013, JNJ-64457107), RG7876, SEA-CD40, APX-005M и ABBV-428, ABBV-927 и JNJ-64457107.

Примеры антител к TNFRSF7 (CD27), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, варлилумаб (CDX-1127).

Примеры антител к TNFRSF9 (4-1BB, CD137), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, урелумаб, утомилумаб (PF-05082566), AGEN2373, и ADG-106, BT-7480 и QL1806.

Примеры антител к TNFRSF17 (BCMA), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, GSK-2857916.

Примеры антител к TNFRSF18 (GITR), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, 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, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Примеры антител к TRAILR1, TRAILR2, TRAILR3, TRAILR4, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, ABBV-621.

Примеры биспецифических антител, нацеленных на членов семейства TNFRSF, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, 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), и AMG-424 (CD38.CD3).

Примеры ингибиторов домена иммуноглобулина, родственного PVR, содержащего (PVRIG, CD112R), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: COM-701.

Примеры ингибиторов T-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 201633), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: BMS-986207, RG-6058, AGEN-1307, COM-902, этигилимаб, тираголумаб (также известный как MTIG-7192A; RG-6058; RO 7092284), AGEN1777, IBI-939, AB154, MG1131 и EOS884448 (EOS-448).

Примеры ингибиторов клеточного рецептора 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM-3), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: TSR-022, LY-3321367, MBG-453, INCAGN-2390, RO-7121661 (PD-1/TIM-3), LY-3415244 (TIM-3/PDL1) HRG7769 (PD-1/TIM-3).

Примеры ингибиторов активации лимфоцитов 3 (LAG-3, CD223), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, релатлимаб (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385, TSR-033, MGD-013 (PD-1/LAG-3) и FS-118 (LAG-3/PD-L1).

Примеры антител 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) и IPH-4102.

Примеры антител к NKG2a, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: моноклонализумаб.

Примеры иммунорецепторного рецептора с V-образным набором (VSIR, B7H5, VISTA), которые

можно вводить совместно, включают, помимо прочего: HMBD-002 и CA-170 (PD-L1/VISTA).

Примеры антител к CD70, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: AMG-172.

Примеры антител к ICOS, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: JTX-2011, GSK3359609.

Примеры агонистов ICOS, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: ICOS-L.COMP (Gariery, J. et al., 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (May 9-13, San Diego) 2019, Abst 71.5).

Ингибиторы иммунных контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек представляют собой белковые ингибиторы (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, помимо прочего, ипилиумаб, тремелиумаб, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884, 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, HBM-4003, 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/антител PD-L1 (CD274) или PD-1 (PDCD1), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб, пидилизумаб, AMG-404, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), спартализумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, BMS-936559, СК-301, PF-06801591, BGB-A317 (тислелизумаб), GEN-1046 (PD-L1/4-1BB), 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, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, а также мультиспецифические ингибиторы ФПТ-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), RO-7247669 (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/TGFP-EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), RG7769 (PD-1/TIM-3) и INBRX-105 (4-1BB/PDL1), GNS-1480 (PD-L1/EGFR), RG-7446 (Тецентрик, атезолизумаб), ABBV-181, ниволумаб (OP-DIVO®), BMS-936558, MDX-1106), пембролизумаб (KEYTRUDA®, МК -3477, SCH-900475, ламбролизумаб, CAS рег. № 1374853-91-4), пидилизумаб, PF-06801591, BGB-A317 (тислелизумаб), GLS-010 (WBP-3055), АК-103 (HX-008), CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (цемиплимаб), 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, АК-105, PD1-PIK, BAT-1306, BMS-936559, атезолизумаб (MPDL3280A), дурвалумаб (MEDI-4736), авелумаб, СК-301, (MSB0010718C), MEDI-0680, CX-072, CBT-502, PDR-001 (спартализумаб), PDR001+Тафинлар®+Мекинист®, 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, и MDX1105-01 и описанные, например, в Intl.Patent Publ. № WO 2018195321, WO 2020014643, WO 2019160882 и WO 2018195321.

В различных вариантах осуществления антитела к CD47, описанные в настоящем документе, комбинируют с ингибитором регулятора апоптоза MCL1, члена 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.

Агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агонистом toll-подобного рецептора (TLR), например, агонист 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 дан-

ных 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, помимо прочего, DS-0509, GS-9620, 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 US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), и US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) и US20130251673 (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, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотолимод, резиквимод, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, и соединения, описанные в

US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), и US20130251673 (Novira Therapeutics).

Примеры агонистов TLR9, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваются этим, AST-008, CMP-001, IMO-2055, IOM-2125, литенимоб, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолимоид, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефтолимоид (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10 и PUL-042. Примеры агониста TLR3 включают ринтатолимоид, поли-ICLC, RIBOXXON®, Ароххим, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, и ND-1.1.

Примеры ингибиторов TLR8 включают, помимо прочего, E-6887, IMO-8400, IMO-9200 и VTX-763.

Примеры агонистов TLR8 включают, помимо прочего, MCT-465, мотолимод, GS-9688 и VTX-1463.

Примеры ингибиторов TLR9 включают, помимо прочего, AST-008, IMO-2055, IMO-2125, лефтолимоид, литенимод, MGN-1601 и PUL-042.

Примеры агониста TLR7/TLR8, такого как NKTR-262, IMO-4200, MEDI-9197 (телратолимоид), резиквимод.

Примеры агонистов TLR включают, помимо прочего: лефтолимоид, тилсотолимод, ринтатолимоид, DSP-0509, AL-034, G-100, кобитолимоид, AST-008, мотолимод, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, телратолимоид. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой стимулятор генов интерферона (STING). 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 (цГМФ) и циклического ди-АМФ.

Сигнальные модуляторы TCR.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более агонистами или антагонистом сигнальных модуляторов Т-клеточного рецептора (TCR). Активация Т-клеток через TCR и важна для развития тимоцитов и эффекторной Т-клеточной функции. Активация TCR способствует сигнальным каскадам, которые в конечном итоге определяют судьбу клеток посредством регуляции продукции цитокинов, выживаемости, пролиферации и дифференцировки клеток. Примеры сигнальных модуляторов TCR включают, помимо прочего, CD2 (кластер дифференцировки 2, LFA-2, T11, рецептор LFA-3), CD3 (кластер дифференцировки 3), CD4 (кластер дифференцировки 4), CD8 (кластер дифференцировки 8), CD28 (кластер дифференцировки 28), CD45 (PTPRC, B220, GP180), LAT (линкер для активации Т-клеток, LAT1), Lck, LFA-1 (ITGB2, CD18, LAD, LCAMB), Src, Zap-70, SLP-76, DGK α , CBL-6, CISH, HPK1. Примеры агониста кластера дифференцировки 3 (CD3), который можно вводить совместно, включают, помимо прочего, MGD015.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем 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 стимулирующих иммунных контрольных белков или рецепторов. 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, помимо прочего, 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 (PDL1, PD-L1); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD-1, 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); 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, TIM-3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3, 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); и 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); белок гена активации лимфоцитов 3 (CD223); рецептор иммуноглобулина клетки-киллера (KIR); 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). В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами одного или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек, ингибирующих Т-клетки. Иллюстративные белки или рецепторы Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек включают, помимо прочего, 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 (LAG-3, CD223); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM-3); галектин 9 (LGALS9); рецептор иммуноглобулина клетки-киллера (KIR); 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 агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более агонистами или активаторами одного или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек, стимулирующих Т-клетки. Иллюстративные белки или рецепторы Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим, CD27, CD70; CD40, CD40LG; индублибельного костимулятора Т-клеток (ICOS, CD278); лиганда индублибельного 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 агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами одного или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек, ингибирующих НК-клетки. Иллюстративные белки или рецепторы НК-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); и лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1, CD94).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более агонистами или активаторами одного или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек, стимулирующих НК-клетки. Иллюстративные белки или рецепторы НК-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.

Генерация и сигнализация аденозина.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агонистом или антагонистом A1R, A2AR, A2BR, A3R, CD73, CD39, CD26; например, агонисты аденозинового рецептора A3 (A3R), такие как намоденозон (CF102); антагонисты A2aR/A2bR, такие как AB928; антитела к CD73, например, MEDI-9447 (олекулмаб), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, NZV-930, CPI-006; ингибиторы CD73, такие как AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708 и описанные в публикации заявки на патент № WO 19173692; ингибиторы CD39/CD73, например, PBF-1662; антитела к CD39, например, TTX-030; антагонисты аденозинового рецептора A2A, например, CPI-444, AZD-4635, преладенант, PBF-509; и ингибиторы аденозиндеамины, такие как пентостатин, кладрибин.

Привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с биспецифическим рекрутером Т-клеток (например, без Fc) или биспецифическим антителом к CD3 (например, с Fc). Иллюстративные биспецифические антитела к CD3 или BiTE, которые можно вводить совместно, включают

AMG-160 (PSMA/CD3), AMG-212

(PSMA/CD3), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), AMG-427 (FLT3/CD3), AMG-562 (CD19/CD3), AMG-596 (EGFRvIII/CD3), AMG-701 (BCMA/CD3), AMG-757 (DLL3/CD3), JNJ- 64052781 (CD19/CD3), AMG-211 (CEA/CD3), BLINCYTO® (CD19/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3), huGD2-BsAb (CD3/GD2), PF-06671008 (кадгерин/CD3), APVO436 (CD123/CD3), ERY974, флотетузумаб (CD123/CD3), GEM333 (CD3/CD33), GEMoab (CD3/PSCA), REGN-1979 (CD20/CD3), REGN-5678 (PSMA/CD28), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/rem), 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), катумаксамаб (CD3/EpCAM), REGN-4018 (MUC16/CD3), RG6026, RG6076, RG6194, RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), GRB-1302 (CD3/Erbb2), GRB-1342 (CD38/CD3), PF-06863135 (BCMA/CD3), SAR440234 (CD3/C Dw123).

Соответственно, биспецифические молекулы, связывающиеся с CD3, могут иметь или не иметь Fc. Иллюстративные привлекающие T-клетки биспецифические активаторы, которые можно вводить совместно с CD3-мишенью и опухолеассоциированным 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):el326437); PD-L1 (Horn, et al., *Oncotarget*. 2017 Aug 3; 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 соединение, описанное в настоящем 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 C-типа (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H и NKG2F), рецепторов натуральной цитотоксичности (NKp30, NKp44 и NKp46), лектин-подобных рецепторов C-типа клеток-киллеров (NKp65, NKp80), Fc-рецептора FcγR (который опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность), рецепторов семейства SLAM (например, 2B4, SLAMF6 и SLAMF7), иммуноглобулиноподобных 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 киназа гематопоэтической клетки-предшественника 1 (HPK1). В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRPα, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором активированной митогеном протеинкиназной киназы 1 (MAP4K1, HPK1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11184). Примеры ингибиторов киназы гематопоэтической клетки-предшественника 1 (HPK1) включают, помимо прочего, те, которые описаны в WO 2018183956, WO 2018183964, WO 2018167147, WO 2018183964, WO 2016205942, WO 2018049214, WO 2018049200, WO 2018049191, WO 2018102366, WO2018049152, WO 2020092528, WO 2020092621 и WO 2016090300.

Ингибиторы регулирующих апоптотические сигналы киназы (ASK).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRPα, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором ингибитора ASK, например, митоген-активируемой протеинкиназой 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 агент к CD47 или агент к SIRPα, как описано в настоящем 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, помимо прочего, (S)-6-амино-9-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-7-(4-феноксифенил)-

7Н-пурин-8(9Н)-один, акалабрутиниб (АСР-196), ВВВ-3111, СВ988, НМ71224, ибрутиниб (имбрувика), М-2951 (евобрутиниб), М7583, тирабрутиниб (ОНО-4059), РРН-1008, спебрутиниб (СС-292), ТАК-020, векабрутиниб, АРQ-531, ШР-1459, DTRMWXHS-12, ТАС-5315, Calquence+AZD6738, Calquence+данватирсен.

Ингибиторы циклинзависимой киназы (CDK).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем 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, СММ3; PSK-J3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1019); циклинзависимой киназы 6 (CDK6, МСРН12; PLSTIRE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1021); циклинзависимой киназы 7 (CDK7, САК; САК1; HCAK; MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1022); циклинзависимой киназы 9 (CDK9, ТАК; С-2k; СТК1; CDC2L4; PI-TALRE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1025). Ингибиторы CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 и/или 9 включают, помимо прочего, абемациклиб, альвоциклиб (HMR-1275, флавопиридол), АТ-7519, динациклиб, ибранс, ФЛХ-925, LEE001, палбоциклиб, рибоциклиб, ригосертиб, селинексор, UCN-01, SY1365, СТ-7001, SY-1365, G1T38, милциклиб, трилациклиб, PF-06873600, AZD4573, и TG-02.

Ингибиторы рецепторов дискоидинового домена (DDR).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором рецептора дискоидинового домена тирозинкиназы 1 (DDR1, САК, CD167, DDR, EDDR1, НГК2, МСК10, NEP, NTRK4, РТК3, РТК3А, РТК6, TRKE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 780); и/или рецептора дискоидинового домена тирозинкиназы 2 (DDR2, MIG20a, NTRKR3, ТКТ, 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).

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем 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, помимо прочего, абексिनостат, АСУ-241, АР-42, ВЕВТ-908, белиностат, СКД-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (фимепиностат), энтиностат, гивиностат, моцетиностат, панобиностат, прациностат, хизиностат (JNJ-26481585), резминостат, риколиностат, SHP-141, вальпроевую кислоту (VAL-001), вориностат, тиностамустин, реметиностат, энтиностат, ромидепсин, туцидиностат.

Ингибиторы индолеамин-пиррол-23-диоксигеназы (IDO1).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем 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), ресминостат, SBLK-200802, BMS-986205, и shIDO-ST, EOS-200271, КНК-2455, LY-3381916.

Ингибиторы Янус-киназы (JAK).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором янус-киназы 1 (JAK1, JAK1A, 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, (СУТ0387), NS-018, пакритиниб (SB1518), пецитиниб (ASP015K), руксолитиниб, тофацитиниб (ранее тасоцитиниб), INCB052793 и XL019.

Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (MMP).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем 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 (идентификационный 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, маримастат (BB-2516), ципемастат (Ro 32-3555), GS-5745 (андекаликсимаб) и ингибиторы, описанные в WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

Ингибиторы RAS и пути RAS.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем 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; HAMSU; HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras; p21ras; C-H-RAS; c-K-ras; H-RASIDX; 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.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором KRAS. Примеры ингибиторов KRAS включают AMG-510, CO-TI-219, MRTX-1257, ARS-3248, ARS-853, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, 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 KRrep-2 (Ac-RRCPYISYDPVCCR-NH₂) (SEQ ID NO: 152) и KRrep-2d (Ac-RRRRRCPLYISYDPVCCR-NH₂) (SEQ ID NO: 153).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором мРНК KRAS. Иллюстративные ингибиторы мРНК KRAS включают анти-KRAS U1 адаптер, AZD-4785, siG12D-LODER™ и экзосомы с siG12D.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором MEK. Иллюстративные ингибиторы MEK, которые можно вводить совместно, включают биниметиниб, кобиметиниб, PD-0325901, пимасертиб, RG-7304, селуметиниб, траметиниб и селуметиниб.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором AKT. Иллюстративные ингибиторы AKT, которые можно вводить совместно, включают RG7440, МК-2206, ипатасертиб, афурсертиб, AZD5363 и ARQ-092, капивасертиб, трицирибин, ABTL-0812 (PI3K/Akt/mTOR).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором Raf. Иллюстративные ингибиторы Raf, которые можно вводить совместно с BGB-283 (Raf/EGFR), HM-95573, LXH-254, LY-3009120, RG7304, TAK-580, дабрафениб, вемурафениб, энкорафениб (LGX818), PLX8394. RAF-265 (Raf/VEGFR), ASN-003 (Raf/PI3K).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором ERK. Иллюстративные ингибиторы ERK, которые можно вводить совместно, включают LTT-462, LY-3214996, МК-8353, равоксертиниб, GDC-0994 и уликсертиниб.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором PI3K. Иллюстративные ингибиторы PI3K, которые можно вводить совместно, включают иделалисиб (Zydelig®), алпелисиб, бупарлисиб, пиктилисиб, эганелисиб (IPI-549). Иллюстративные ингибиторы PI3K/mTOR, которые можно вводить совместно, включают дактолисиб, омипалисиб, вокталисиб, гедатолисиб, GSK2141795, RG6114.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором mTOR. Примеры ингибиторов mTOR, которые можно вводить совместно, включают сапанисертиб, вистусертиб (AZD2014), ME-344, сиролimus (пероральный наноморфный состав, рак), ТУМЕ-88 (mTOR/цитохром P450 3A4).

В некоторых вариантах осуществления Ras-зависимое злокачественное новообразование (например, NSCLC), имеющее мутации CDKN2A, можно ингибировать совместным введением ингибитора

МЕК селуметиниба и ингибитора CDK4/6 палбоциклиба. 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.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором RAS. Примеры ингибиторов RAS включают NEO-100, ригосертиб.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с антагонистом EGFR, таким как AMG-595, нецитумумаб, ABBV-221, депатуклизумаб мафодотин (ABT-414), томозотуксимаб, ABT-806, вектибикс, модотуксимаб, RM-1929.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором протеинтирозинфосфатазы нерецепторного типа 11 (PTPN11; BPTP3, CFC, JMMML, 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, SAR442720 и ингибиторы, описанные в WO 2018172984 и WO 2017211303.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором активированной митогеном 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, СК-127, кобиметиниб (GDC-0973, XL-518), MT-144, селуметиниб (AZD6244), сорафениб, траметиниб (GSK1120212), упрозертиб+траметиниб, PD-0325901, пимасертиб, LTT462, AS703988, CC-90003, рефаметиниб, TAK-733, CI-1040, RG7421.

В различных вариантах осуществления агент к CD47-или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором каталитической субъединицы фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы, например, фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-каталитической субъединицы киназы альфа (PIK3CA, CLAPO, CLOVE, CWS5, MCAP, MCM, MCMTC, 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; идентификационный 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, помимо прочего, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 1082439, BEZ235, бимиралисиб (PQR309), бупарлисиб (BKM120), BYL719 (алпелисиб), карбоксиамидотриазол оротат (СТО), CH5132799, CLR-457, CLR-1401, копанлисиб (BAY 80-6946), DS-7423, дактолисиб, дувелисиб (IPI-145), фимепинонат (CUDC-907), гедатолисиб (PF-05212384), GDC-0032, GDC -0084 (RG7666), GDC-0077, пиктилисиб (GDC-0941), GDC-0980, GSK2636771, GSK2269577, GSK2141795, иделалисиб (Zydelig®), INCB040093, INCB50465, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, NERLYNX® (нератиниб), немиралисиб (GSK2269557), омипалисиб (GSK2126458, GSK458), OXY111A, панулисиб (P7170, AK151761), PA799, перифозин (KRX-0401), пиларалисиб (SAR245408; XL147), мезилат пуквитиниба (XC-302), SAR260301, селеталисиб (UCB-5857), серабелисиб (INK-1117, MLN-1117, TAK-117), SF1126, сонолисиб (PX-866), RG6114, RG7604, ригосертиба натрий (ON-01910 натрий), RP5090, теналисиб (RP6530), RV-1729, SRX3177, таселисиб, TG100115, умбралисиб (TGR-1202), TGX221, вокталисиб (SAR245409), VS-5584, WX-037, X-339, X-414, 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 агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором тирозинкиназы, ассоциированной с селезенкой (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.

Ингибиторы тирозинкиназы (TKI).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором тирозинкиназы (TKI). TKI могут быть нацелены на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) и рецепторы фактора роста фибробластов (FGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Примеры TKI включают, помимо

прочего, акситиниб, афатиниб, ARQ-087 (деразантиниб), asp5878, AZD3759, AZD4547, бозутиниб, бригатиниб, кабозантиниб, цедираниб, креноланиб, дакомитиниб, дазатиниб, довитиниб, E-6201, эрдафитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, гилтеритиниб (ASP-2215), FP-1039, HM61713, икотиниб, иматиниб, KX2-391 (Src), лапатиниб, лестауртиниб, ленватиниб, мидостаурин, нинтеданиб, ODM-203, олмутиниб, осимертиниб (AZD-9291), пазопаниб, понатиниб, позитиниб, квизартиниб, радотиниб, роцилетиниб, сульфатиниб (HMPL-012), сунитиниб, L-малат фамитиниба (MAC-4), тивоаниб, TH-4000, тивоаниб и MEDI-575 (антитело к PDGFR), TAK-659, кабозантиниб.

Химиотерапевтические препараты (стандартная терапия).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с химиотерапевтическим препаратом 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 тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодепа, карбоквон, метуредеп и уредеп; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамины, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиосфорамид 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; панкратистатин; 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, эндиино-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, квеламицин, родорубицин, стрептоницин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин и зорубицин; антиметаболиты, например, метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, например, демоптерин, метотрексат, птеро-птерин и триметотрексат; аналоги пурина, например, кладрибин, пентостатин, флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн и тиогуанин; аналоги пиримидина, например, анци-табин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноци-табин и флоксурин; андрогены, например, калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепи-тиостан и тестостерон; средства, угнетающие функции надпочечников, например, аминоглутетимид, ми-тотан и трилостан; восполнитель фолиевой кислоты, например, фролиновая кислота; радиотерапевтиче-ские агенты, такие как радий-223, 177-Lu-PSMA-617; трихотечены, особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангидин; таксоиды, например, паклитаксел (TAXOL®), абраксан, доцетаксел (TAXOTERE®), кабазитаксел, BIND-014, тезетаксел; аналоги платины, например, цисплатин и карбоп-латин, наноплатин NC-6004; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминоклевулиновая кислота; энилура-цил; амсакрин; гестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элформитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лейковорин; ло-нидамин; майтанзиноиды, например, майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопида-мол; нитракрин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; фторпиримидин; фолиновая кислота; подофилли-новая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахарид-К (PSK); разоксан; ризоксин; сизофиран; спи-рогерманий; тенуазононовая кислота; трабектин, триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; винде-зин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ага-С"); циклофосфамид; тиотепа; хлорамбуцил; гемцитабин (GEMZAR®); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорел-бин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминокптерин; кселода; ибандро-нат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DFMO); ретиноиды, например, ретиноевая кислота; капецитабин; NUC-1031; FOLFOX (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, оксалиплатин); 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 вышепере-

численных. 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.

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 вышеперечисленные, 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 агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ангиогенным агентом. Антиангиогенные агенты, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваются ими, ретиноидную кислоту и ее производные, 2-метоксистероид, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, регорафениб, 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, ауриотиомалат натрия, D-пеницилламин, бета-1-антиколлагеназа сыворотки, альфа-2-антиплазмин, бизантрен, динарий лобензарит, динарий n-2-карбоксифенил-4-хлорантраниловая 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 агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем 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 карбонилем 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-галогенбензиламины; и селеномоцистеин 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)дифито)бутановая кислота, p-2-амино-3-метил-3-((2-аминоэтил)дифито)бутановая кислота, натрий-4-((p-1-диметил-2-амино-2-карбоксиил)дифито)бутан сульфурат, 2-ацетамидоэтил-2-ацетамидо-

этантиол сульфат, и натрий-4-меркаптобутансульфинат тригидрат.

Противовоспалительные агенты.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем 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), секретируемая 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, анитразафен, 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 секретируемой 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

WO2015158204,

WO2013024898, WO2006063466, WO2007059610, WO2007124589, WO2010100249, WO2010034796, WO2010034797, WO2012022793, WO2012076673, WO2012076672, WO2010034798, WO2010034799, WO2012022792, WO2009103778, WO2011048004, WO2012087771, WO2012161965, WO2013118071, WO2013072825, WO2014167444, WO2009138376, WO2011023812, WO2012110860, WO2013153535, WO2009130242, WO2009146696, WO2013186692, WO2015059618, WO2016069376, WO2016069374, WO2009117985, WO2009064250, WO2009064251, WO2009082347, WO2009117987, и WO2008071173.

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 эпоксидгидролазы 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 прогрессирующей 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.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом, который стимулирует или увеличивает 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, ABT-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 агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с иммунотерапевтическим агентом. Примеры иммунотерапевтических агентов, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, следующее: абаговомаб, АБР-980, адекватумаб, афутузумаб, алемтузумаб, альтумомаб, аматуксимаб, анатумомаб, арситумомаб, бавитуксимаб, бектумомаб, биоаналог бевацизумаба, биватузумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, кантузумаб, катумаксомаб, СС49, цетуксимаб, цитатузумаб, циксутумумаб, кливатузумаб, конатумумаб, дацетузумаб, далотузумаб, даратумумаб, детумомаб, динутуксимаб, дрозитумаб, дулиготумаб, дузигитумаб, экроексимаб, эмибетузумаб, энситуксимаб, эртумаксомаб, этарацизумаб, фарлетузумаб, фигитумумаб, фланвотумаб, футуксимаб, гемтузумаб, гирентуксимаб, глембатумумаб, ибритумомаб, иговомаб, имгатузумаб, индатуксимаб, инотузумаб, интетумумаб, ипилимумаб (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 и MDX-101), иратумумаб, лабетузумаб, лексатумумаб, линтузумаб, лорвотузумаб, лукатумумаб, матузумаб, милатузумаб, минретумомаб, митумомаб, могамулизумаб, наптумомаб, нарнатумаб, нецитузумаб, нимотузумаб, нофетумомаб, OBI-833, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, оларатумаб, онартузумаб, опортузумаб, ореговомаб, панитумумаб, парсатузумаб, патритумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пинтумомаб, притумумаб, ракотумомаб, радретумаб, рамуцирумаб (Сугамза®), рилотумумаб, ритуксимаб, робатумумаб, самализумаб, сатумомаб, сибротузумаб, силтуксимаб, солитомаб, симтузумаб, такатузумаб, таплитумомаб, тенатумомаб, тепротумумаб, тигатузумаб, тозитумомаб, трастузумаб, биоаналог трастузумаба, тукотузумаб, убилитуксимаб, велтузумаб, ворсетузумаб, вотумумаб, залутумумаб 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-кливатузумаб) или йод-131. В некоторых вариантах осуществления средство (ADC). Илл иммунотерапевтический агент представляет собой конъюгат антитело-лекарственное сустративные ADC, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, конъюгированные с лекарственным средством антитела, их фрагменты 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, помимо прочего, гемтузумаб, брентуксимаб, трастузумаб, инотузумаб, глембатумумаб, анетумаб, мирветуксимаб, депатуксумаб, ровальпитузумаб, вадастуксимаб, лабетузумаб, сацитузумаб, лифастузумаб, индусатумаб, полатзумаб, пинатузумаб, колтуксимаб, индатуксимаб, милатузумаб, ровальпитузумаб, ABBV-011, ABBV-2029, ABBV-321, ABBV-647, MLN0264 (анти-GCC, гуанилатциклаза С), T-DM1 (трастузумаб эмтансин, Kad-

суcla); SYD985 (анти-HER2, дуокармицин), милатузумаб-доксорубин (hCD74-DOX), DCDT2980S, белантамаб мафодотин (GSK2857916), полатузумаб ведотин (RG-7596), SGN-CD70A, SGN-CD19A, инотузумаб озогамин (CMC-544), лорвотузумаб мертанзин, SAR3419, изактузумаб говитекан, энфортумаб ведотин (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 (трастузумаб дерукстекал), 225Ac-линтузумаб, U3-1402, 177Lu-тетракетантегулома, тизотумаб ведотин, анетумаб равтанзин, CX-2009, SAR-566658, W-0101, ABBV-085, гемтузумаб озогамин, АВТ-414, глембатумумаб ведотин (CDX-011), лабетузумаб говитекан (IMMU-130), сакитузумаб говитекан (IMMU-132), лифастузумаб ведотин, (RG-7599), милатузумаб-доксорубин (IMMU-110), индатуксимаб равтанзин (BT-062), пинатузумаб ведотин (RG-7593), SGN-LIV1A, SGN-CD33A, SAR566658, MLN2704, SAR408701, ровалпитузумаб тезилин, ABBV-399, AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG 172, AMG 595, AGS-15E, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-934 (анетумаб равтанзин), GSK2857916, Numax-TF-ADC (тизотумаб ведотин), IMGN289, IMGN529; IMGN853 (мирветуксимаб, соравтанзин), LOP628, PCA062, MDX-1203, MEDI-547, PF-06263507, PF-06647020, PF-06647263, PF-06664178, PF-06688992, PF-06804103, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658, SGN-CD33A, DS-1602 или DS-7300, DS-6157, DS-6000, TAK-164, MEDI2228, MEDI7247, AMG575. 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: монотилауристин Е (ММАЕ), монотилауристин F (ММАF), калихеамицин, ансамитоцин, майтанзин или их аналог (например, мертанзин/эмтанзин (DM1), равтанзин/соравтанзин (DM4)), антрацилин (например, доксорубин, даунорубин, эпирубин, идарубин), пирролобензодиазепин (PBD) сшивающий агент ДНК 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) и другие противораковые или противоопухолевые агенты, описанные в данном документе.

Противораковая генная терапия и клеточная терапия.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с генной терапией рака 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 агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более клеточными терапевтическими средствами. Иллюстративные клеточные терапевтические средства включают, помимо прочего, совместное введение одной или более из популяции иммунных клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунные клетки представляют собой естественные клетки-киллеры (NK), NK-Т-клетки, Т-клетки, гамма-дельта-Т-клетки, В-клетки, цитокин-индуцированные клетки-киллеры (CIK), клетки макрофагов (MAC), инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), гранулоциты, врожденные лимфоидные клетки, мегакариоциты, моноциты, макрофаги, тромбоциты, тимоциты, миелоидные клетки и/или дендритные клетки (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 TRuCTM. 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 аутологичных, сингенных или аллогенных клеток.

Согласно некоторым вариантам осуществления клеточная терапия включает совместное введение иммунных клеток, сконструированных для экспрессии химерных антигенных рецепторов (CAR) или Т-клеточных рецепторов (TCR) TCR. В конкретных вариантах осуществления сконструирована популяция иммунных клеток для экспрессии CAR, причем CAR содержит домен, связывающий опухолевый антиген. В других вариантах осуществления популяция иммунных клеток сконструирована для экспрессии Т-клеточных рецепторов (TCR), сконструированных для нацеливания на опухолевые пептиды, представленные на поверхности опухолевых клеток. В одном варианте осуществления иммунная клетка, сконструированная для экспрессии химерных антигенных рецепторов (CAR) или Т-клеточных рецепторов (TCR) TCR, представляет собой Т-клетку. В другом варианте осуществления иммунная клетка, сконструированная для экспрессии химерных антигенных рецепторов (CAR) или Т-клеточных рецепторов

(TCR) TCR, представляет собой NK-клетку. 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 содержит функциональный сигнальный домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из CD3 дзета, CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эpsilon, общий FcR гамма (FCERIG), FcR бета (Fc эpsilon RIb), CD79a, CD79b, Fc гамма RIa, DAP10 и DAP12 4-1BB/CD137, активирующих рецепторов NK-клеток, белка иммуноглобулина, B7-H3, BAFFR, BLAME (SLAMF8), BTLA, CD100 (SEMA4D), CD103, CD160 (BY55), CD18, CD19, CD19a, CD2, CD247, CD27, CD276 (B7-H3), CD28, CD29, CD3 дельта, CD3 эpsilon, CD3 гамма, CD30, CD4, CD40, CD49a, CD49D, CD49f, CD69, CD7, CD84, CD8альфа, CD8бета, CD96 (тактильный), CDIIa, CDIIb, CDIIc, CDIIId, CDS, CEACAM1, CRT AM, цитокинового рецептора, DAP-10, DNAM1 (CD226), Fc-гамма-рецептора, GADS, GITR, HVEM (LIGHTR), IA4, ICAM-1, ICAM-1, Ig альфа (CD79a), IL-2R бета, IL-2R гамма, IL-7R альфа, костимулятор индуцибельных Т-клеток (ICOS), интегринов, ITGA4, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB2, ITGB7, ITGB1, KIRDS2, LAT, LFA-1, LFA-1, лиганда, который связывается с CD83, LIGHT, LIGHT, LTBR, Ly9 (CD229), Ly108), антигена-1, ассоциированного с функцией лимфоцитов (LFA-1; CD1-1a/CD18), молекулы МНС класса 1, NKG2C, NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80 (KLRF1), OX-40, PAG/Cbp, белка 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1), PSGL1, SELPLG (CD162), сигнальной лимфоцит-активирующей молекулы (белки SLAM), SLAM (SLAMF1; CD150; IPO-3), SLAMF4 (CD244; 2B4), SLAMF6 (NTB-A, SLAMF7, SLP-76, белка рецептора TNF, TNFR2, TNFSF14, рецептора лиганда Toll, TRANCE/RANKL, VLA1 или VLA-6, или их фрагментов, усечения или их комбинации. 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, функционально-связанный антиген лимфоцитов 1, (LFA-1), MYD88, B7-H3, лиганд, который специфически связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), 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 содержит трансмембранный домен, полученный из белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора,

CD28, CD3-эpsilon, CD3-дельта, CD3-гамма, CD45, CD4, CD5, CD7, CD8 альфа, CD8 бета, CD9, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CD16, CD18, 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 (KLRF1), CD19, CD19a, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1A, CD1B, CD1C, CD1D, CD1E, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB7, CD29, ITGB2 (LFA-1, CD18), ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (тактильный), 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 рецепторов NK-клеток, активирующих NKG2C, белка иммуноглобулина, BTLA, CD247, CD276 (B7-H3), CD30, CD84, CDS, рецептора цитокинов, рецептора Fc-гамма, GADS, ICAM-1, Ig-альфа (CD79a), интегринов, LAT, лиганда, который связывается с CD83, LIGHT, молекулы МНС класса 1, PAG/Cbp, TNFSF14, рецептора лиганда Toll, TRANCE/RANKL, или его фрагмента, усечения или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления область CAR содержит шарнирный домен. Шарнирный домен может быть получен из белка, выбранного из группы, состоящей из CD2, CD3 дельта, CD3 эpsilon, CD3 гамма,

CD4, CD7, CD8 α , CD8 β , CD11a (ITGAL), CD11b (ITGAM), CD11c (ITGAX), CD11d (ITGAD), CD18 (ITGB2), CD19 (B4), CD27 (TNFRSF7), CD28, CD28T, CD29 (ITGB1), CD30 (TNFRSF8), CD40 (TNFRSF5), CD48 (SLAMF2), CD49a (ITGA1), CD49d (ITGA4), CD49f (ITGA6), CD66a (CEACAM1), CD66b (CEACAM8), CD66c (CEACAM6), CD66d (CEACAM3), CD66e (CEACAM5), CD69 (CLEC2), CD79A

(альфа-цепь, ассоциированная с В-клеточным антигенным рецептором), CD79B (бета-цепь, ассоциированная с В-клеточным антигенным рецепторным комплексом), CD84 (SLAMF5), CD96 (тактильные),

CD100 (SEMA4D), CD103 (ITGAE), CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD150 (SLAMF1), CD158A (KIR2DL1), CD158B1 (KIR2DL2), CD158B2 (KIR2DL3), CD158C (KIR3DP1), CD158D (KIRDL4), CD158F1 (KIR2DL5A), CD158F2 (KIR2DL5B), CD158K (KIR3DL2), CD160 (BY55), CD162 (SELPLG), CD226 (DNAM1), CD229 (SLAMF3), CD244 (SLAMF4), CD247 (CD3-дзета), CD258 (LIGHT), CD268 (BAFFR), CD270 (TNFSF14), CD272 (BTLA), CD276 (B7-H3), CD279 (PD-1), CD314 (NKG2D), CD319 (SLAMF7), CD335 (NK-p46), CD336 (NK-p44), CD337 (NK-p30), CD352 (SLAMF6), CD353 (SLAMF8), CD355 (CRTAM), CD357 (TNFRSF18), костимулятора индуцибельных Т-клеток (ICOS), LFA-1 (CD11a/CD18), NKG2C, DAP-10, ICAM-1, NKp80 (KLRF1), IL-2R бета, IL-2R гамма, IL-7R альфа, LFA-1, SLAMF9, LAT, GADS (GrpL), SLP-76 (LCP2), PAG1/CBP,

лиганда CD83, гамма-рецептора Fc, молекулы МНС класса 1, молекулы МНС класса 2, белка рецептора TNF, белка иммуноглобулина, рецептора цитокинов, интегрина, активирующего рецепторы NK-клеток, или рецептора лиганда Toll, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE, IgM или их фрагмента или их комбинации. 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 опухолеассоциированным антигеном (ТАА). В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный 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) β DGALp(1-4) β DGALp(1-1)Cer); ганглиозид GM3 (α NeuSAc(2-3)PDGALp(1-4)PDGALp(1-1)Cer); рецептор GM-CSF; член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA); молекула адгезии клеток В-лимфоцитов; антиген Tn ((Ag Tn) или (GalNAc₆-Ser/Thr)); простатспецифический мембранный антиген (PSMA); орфан-рецептор подобный рецептору I тирозинкиназы (RORI); опухолеассоциированный 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 А-2 альфа HLA класса I; антиген HLA; антиген Льюис(Y); CD24; рецептор фактора роста тромбоцитов бета (PDGFR-бета); стадийспецифический эмбриональный антиген-4 (SSEA-4); CD20; дельтаподобный белок 3 (DLL3); фолатный рецептор альфа; рецептор фолиевой кислоты бета, рецептор GDNF альфа 4, рецептор тирозинкиназы протеинкиназы, ERBB2 (Her2/neu); муцин 1, связанный с клеточной поверхностью (MUC1); рецептор APRIL; ADP-рибозилциклаза-1; рецептор тирозинкиназы Ephb4, серинтреонинкиназа DCAMKL1, бета-гидроксилаза аспартата, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR); нейрональная молекула клеточной адгезии (NCAM); простаза; простатическая кислая фосфатаза (PAP); мутированный фактор элонгации 2 (ELF2M); эфрин В2; 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) (bc-abl); тирозиназа; рецептор 2 эфрина типа А (EphA2); рецептор 3 эфрина типа А (EphA3), фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); трансглутаминаза 5 (TGS5); высокомолекулярный меланома-ассоциированный антиген (HMW-MAA); 0-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 (GPCRSD); рецептор IL-15 (IL-15); 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 1E2); белок альтернативной рамки считывания TCR-гамма (TARP); белок опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярный антиген 1 (NY-ESO-1); раково-тестикулярный антиген 2 (LAGE-1a); ассоциированный с меланомой антиген 1 (MAGE-A1); ассоциированный с меланомой антиген 3 (MAGE-A3); ассоциированный с меланомой антиген 4 (MAGE-A4); Т-клеточный рецептор бета 2 цепи С; 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 (MADCT-2); Fos-ассоциированный антиген 1; опухолевой белок p53, (p53); мутант p53; простеин; сурвивин; теломераза; опухолевый антиген-1 карциномы предстательной железы (PCTA-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 A1; циклин B1; 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); белок распознавания пептидогликана, синовиальная саркома, точка разрыва хромосомы X 2 (SSX2); рецептор для конечных продуктов гликирования (RAGE-1); почечный общераспространенный белок 1 (RU); почечный общераспространенный белок 2 (RU2); легумин; E6 папилломавируса человека (HPV E6); E7 папилломавируса человека (E7 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-2 (GPC2); 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, антиген HLA-DR класса I альфа-G, HM1.24, ГТФаза K-Ras, HMW-MAA, Ней, 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, LI-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-фетопроtein (AFP), фактор ангиогенеза, экзогенная когнатная связывающая молекула (ЕхoСВМ), продукт онкогена, антитело к фолатному рецептору, с-Met, раково-эмбриональный антиген (CEA), циклин (D1), эфрин B2, антиген эпителиальной опухоли, рецептор эстрогена, фетальный ацетилюлиновый рецептор, фолат-связывающий белок, gp100, поверхностный антиген гепатита В, ядерный антиген Эпштейна-Барр 1, латентный мембранный белок 1, секретруемый белок BARF1, пуринорецептор P2X7, синдекан-1, каппа-цепь, легкая каппа-цепь, kdr, лямбда-цепь, ливин, ассоциированный с меланомой антиген, мезотелин, гомолог 2 мышинового двойного микробелка (MDM2), муцин 16 (MUC16), мутированный p53, мутированный ras, антигены некроза, онкофетальный антиген, ROR2, прогестероновый рецептор, простатспецифический антиген, tEGFR, тенасцин, P2-микроглобулин, подобный Fc-рецептору белок 5 (FcRL5).

Примеры клеточной терапии включают, но не ограничиваются этим, следующее: AMG-119, Algen-

pantucel-L, ALOFISEL®, Sipuleucel-T, (BPX-501) rivogenlecleucel US9089520, WO 2016100236, AU-105, ASTR-087, активированные аллогенные натуральные киллеры CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, гемопоэтические стволовые клетки LFU-835, Imilecleucel-T, baltaleucel-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, терапия стволовыми клетками костного мозга, обработанными FT-1050, клетки CD4CARNK-92, SNK-01, NEXI-001, CryoStim, AlloStim, трансдуцированные лентивирусом клетки huCART-meso, клетки CART-22, EGFRt/19-28z/4 - 1BBL CAR T-клетки, аутологичные T-клетки 4H11-28z/fIL-12/EGFRt, 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, LAAP T-клеточная терапия, PD терапия T-клетками с нокаут-1 (рак пищевода/НМРЛ), терапия T-клетками к MUC1 CAR (рак пищевода/НМРЛ), терапия T-клетками к MUC1 CAR+терапия T-клетками с нокаут PD-1 (рак пищевода/НМРЛ), анти-КРАС G12D mTCRPBL, анти-CD123 CAR T-клеточная терапия, антимултантный неоантиген TCR T-клеточная терапия, лизат опухоли/MUC1/survivin PepTivator-нагруженная вакцина дендритных клеток, аутологичная вакцина дендритных клеток (метастатическая злокачественная меланома, внутрикожная/внутривенная), -LeY-scFv-CD28-zeta CAR T-клетки, PRGN-3005, iC9-GD2-CAR-IL-15 T-клетки, HSC-100, ATL-DC-101, MIDRIX4-LUNG, MIDRIXNEO, FCR-001, терапия стволовыми клетками PLX, MDR-101, GeniusVac-Mel4, иликсаденцел, аллогенная мезенхимальная терапия стволовыми клетками, ромиелоцел L, CYNK-001, ProTrans, ECT-100, MSCTRAIL, диланубицел, FT-516, ASTVAC-2, E-CEL UVEC, СК-0801, аллогенные альфа/бета-CD3⁺ T-клетки и CD19⁺ В-клетки, обедненные стволовыми клетками (гематологические заболевания, TBX-1400, HLCN-061, клетки Ну-PHEC, полученные из пуповины (гематологические злокачественные новообразования/апластическая анемия), AP-011, arceth-201, arceth-301, SENTI-101, терапия стволовыми клетками (рак поджелудочной железы), ICOVIR15-cBiTE, CD33HSC/CD33 CAR-T, PLX-Immune, SUBCUVAX, CRISPR, аллогенная гамма-дельта T-клеточная генная терапия (рак), ex vivo CRISPR аллогенная генная терапия на основе НК-клеток здорового донора (рак), ex-vivo аллогенная индуцированная плюрипотентная генная терапия на основе НК-клеток, полученных из стволовых клеток (солидная опухоль), и терапия CAR-T-клетками к CD20 (неходжкинская лимфома).

Дополнительные агенты для нацеливания на опухоли.

Дополнительные агенты для нацеливания на опухоли включают, но не ограничиваясь этим, следующее: модуляторы альфа-фетопротейна, например, ET-1402, и AFP-TCR; модуляторы рецептора-1 сибиреязвенного токсина, например, терапия CAR-T-клетками к TEM8; член 17 суперсемейства рецепторов vTNF (TNFRSF17, BCMA), такой как bb-2121 (ide-cel), bb-21217, JCARN125, UCART-BCMA, ET-140, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, ET-140, P-BCMA-101, AUTO-2 (APRIL-CAR), JNJ-68284528; антитела к CLL-1 (см., например, PCT/US2017/025573); терапия танковыми клетками к PD-L1-CAR, например, KD-045; терапия t-haNK-клетками к PD-L1, например, PD-L1 t-haNK; антитела к CD45, например, 131I-BC8 (ломаб-В); антитела к HER3, например, LJM716, GSK2849330; модулятор рецептора APRIL, такой как терапия CAR-T-клетками к BCMA, Descartes-011; модулятор рецептора ADP рибосилликазы I/APRIL, например, двойная T-клеточная терапия к BCMA/CD38 CAR; CART-ddBCMA; гомолог 6 В7, например, CAR-NKp30 и CAR-B7H6; В-лимфоцитарный антиген CD19, например, TBI-1501, T-клетки CTL-119 huCART-19, Iso-cel, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO 2016196388, WO 2016033570, WO 2015157386), аксикабаген цилолейцел (КТЕ-C19, Yescarta®), КТЕ-X19, US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-CTL, тисагенлеклейсел-Т (CTL019), WO 2012079000, WO 2017049166, CD19CAR-CD28-CD3-дзета-EGFRt-экспрессирующие T-клетки, терапия "бронированными" CD19/4-1BBL CAR-T-клетками, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, CD19CAK-28-дзета T-клетки, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T, TC-110; терапия CAR-T-клетками к CD19 (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Universiti Kebangsaan Malaysia); терапия T-клетками к CD19 (острый лимфобластный лейкоз/неходжкинская лимфома, University Hospital Heidelberg), терапия CAR-T-клетками к CD19 (подавленная экспрессия IL-6, рак, Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology), MB-CART2019.1 (CD19/CD20), GC-197 (CD19/CD7), CLIC-1901, ET-019003, STAR-T клетки к CD19, AVA-001, BCMA-CD19 cCAR (CD19/APRIL), ICG-134, ICG-132 (CD19/CD20), СТА-101, WZTL-002, двойные CAR-T-клетки к CD19/CD20 (хронический лимфолейкоз/В-клеточные лимфомы), NY-001, ET-019002, YTB-323, GC-012 (CD19/APRIL), GC-022 (CD19/CD22), CD19CAR-CD28-CD3-зета-EGFRt-экспрессирующий Tn/mem; UCAR-011, ICTCAR-014, GC-007F, PTG-01, CC-97540; аллогенные CAR-T-клетки к CD19, такие как GC-007G; модулятор рецептора APRIL, модулятор члена 7 семейства SLAM, BCMA-CS1 cCAR; аутологичный дендритный опухолевый антиген (ADCTA), такой как ADCTA-SSI-G; В-лимфоцитарный антиген CD20, например, ASTR707 АТТСК-20, PBCAR-20A; аллогенные T-клетки, экспрессирующие CAR CD20, такие как LB-1905; В-лимфоцитарный антиген CD19/В-лимфоцитарный антиген 22, например, TC-310; В-лимфоцитарный антиген клеточной адгезии 22, например, UCART-22, JCAR-018 WO 2016090190; модуляторы NY-ESO-1, такие как GSK-3377794, TBI-1301, GSK3537142; карбоангидраза, например, DC-Ad-GMCAIX; "суицидальный" ген каспазы 9, например, CaspaCide DLI, BPX-501; CCR5, например, SB-728; ингибитор гена CCR5/ген TAT/стимулятор гена TRIM5, такой как

лентивирусный вектор CCR5 shRNA/TRIM5alpha/TAR, трансдуцированные приманкой, аутологичные CD34-положительные гемопоэтические клетки-предшественники; CDw123, например, MB-102, IM-23, JEZ-567, UCART-123; CD4, например, ICG-122; модуляторы CD5, такие как клетки CART CD5.28z; анти-CD22, например, анти-CD22 CART; анти-CD30, например TT-11; двойные анти-CD33/анти-CLL1, например, LB-1910; лиганд CD40, например, BPX-201, MEDI5083; CD56, такие как аллогенные CD56-положительные CD3-отрицательные естественные клетки-киллеры (миелоидные злокачественные новообразования); модулятор CD19/CD7, такой как GC-197; модулятор Т-клеточного антигена CD7, такой как терапия Т-клетками к CD7 (CD7-положительные гематологические злокачественные новообразования); модулятор CD123, такой как UniCAR02-T-CD123; анти-CD276, такой как CART к CD276; модуляторы белка 5 CEACAM, например, MG7-CART; клаудин 6, например, CSG-002; клаудин 18.2, например, LB-1904; хлоротоксин, такой как CLTX-CART; нацеленные EBV клетки, например, CMD-003; MUC16EGFR, например, аутологичная 4H11-28z/fIL-12/EFGRt Т-клетка; эндонуклеаза, например, PGN-514, PGN-201; специфические для вируса Эпштейна-Барра Т-лимфоциты, например, TT-10; ядерный антиген Эпштейна-Барр 1/латентный мембранный белок 1/модулятор секретируемого белка BARF1, такой как TT-10X; ErbB2, например, CST-102, CIDeCAR; ганглиозид (GD2), например, 4SCAR-GD2; гамма-дельта Т-клетки, такие как ICS-200; фолат-гидролаза 1 (FOLH1, глутаматкарбоксипептидаза II, PSMA; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2346), например, CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGFPRDN, P-PSMA-101; глипикан-3 (GPC3), например, TT-16, GLYCAR; гемоглобин, например, PGN-236; рецептор фактора роста гепатоцитов, например, анти-PHK cMet CAR-T; альфа-модулятор антигена А-2 класса I HLA, такой как FH-MCVA2TCR; модулятор антигена 4 HLA класса I антигена А-2 альфа/ассоциированного с меланомой, такой как ADP-A2M4CD8; модулятор антигена HLA, такой как FIT-001, NeoTCR-P1; белок E7 вируса папилломы человека, такой как KITE-439 (см., например, PCT/US2015/033129); модулятор ICAM-1, такой как AIC-100; 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; агонист рецептора IL-15, такой как PRGN-3006, ALT-803; слитый белок интерлейкин-15/Fc (например, XmAb24306); рекомбинантный интерлейкин-15 (например, AM0015, NIZ-985); пегелированный IL-15 (например, NKTR-255); IL-2, например, CST-101; лиганд интерферона-альфа, такой как аутологичная вакцина из опухолевых клеток+системный CpG-B+IFN-альфа (рак); ГТФаза K-Ras, например, терапия анти-KRAS G12V mTCR клетками; нейрональная молекула клеточной адгезии L1 LICAM (CD171), такая как JCAR-023; латентный мембранный белок 1/латентный мембранный белок 2, например, аутологичные дендритные клетки, трансдуцированные Ad5f35-LMPd1-2; модулятор антигена меланомы MART-1, такой как PBMC MART-1 F5, сконструированный TCR; 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 (см., например, PCT/US2013/059608); мезотелин, например, CSG-MESO, TC-210; модулятор Mucin 1, такой как ICTCAR-052, Tn MUC-1 CAR-T, ICTCAR-053; анти-MICA/MICB, такие как CYAD-02; NKG2D, например, NKR-2; рецептор тирозинкиназы Ntrkr1, например, JCAR-024; клеточный рецептор PRAMET, например, BPX-701; модулятор антигена стволовых клеток простаты, такой как MB-105; модулятор кольцевого гомолога 1, такой как ATCG-427; модулятор белка, распознающего пептидогликан, такой как вакцина на основе аутологичных опухолевых клеток, модифицированная геном Tag-7; PSMA, например, PSMA-CAR Т-клеточная терапия (лентивирусный вектор, кастрационно-резистентный рак предстательной железы); модулятор члена 7 семейства SLAM, такой как IC9-Luc90-CD828Z; модулятор бета-рецептора TGF, такой как Т-клетки DNR.NPC; Т-лимфоцит, например, TT-12; стимулятор Т-лимфоцитов, такой как ATL-001; модулятор рецептора TCG, например, ICTCAR-051; Опухолоинфильтрирующие лимфоциты, например, LN-144, LN-145; и/или белок опухоли Вильмса, например, JTTCR-016, WT1-CTL, ASP-7517.

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

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем 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, WO 2019222112 и WO 2017147410.

Ингибиторы цитокин-индуцибельного SH2-содержащего белка (CISH).

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором цитокин-индуцибельного SH2-содержащего белка (CISH; CIS; G18; SOCS; CIS-1; BACTS2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1154).

Примеры ингибиторов CISH включают те, которые описаны в WO 2017100861, WO 2018075664 и WO 2019213610.

Редакторы генов.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем

документе, комбинируют с редактором гена. 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.

Другие лекарственные средства с неопределенными мишенями.

В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с иммуноглобулином человека (10% жидкий состав), Cuvitru (иммуноглобулин человека (20% раствор), левофолином динатрия, IMSA-101, BMS-986288, IMUNO BGC Moreau RJ, R-OKY-034F, GP-2250, AR-23, левофолином кальция, порфиримером натрия, RG6160, ABBV-155, CC-99282, полифепросаном 20 с кармустином, Veregen, гадокетатом динатрия, гадобутролом, гадотератом меглюмина, гадотеридолом, ⁹⁹Tc-сестамиби, помалидомидом, пацибанилом и/или валрубацином.

Иллюстративные варианты комбинированной терапии.

Комбинированная терапия лимфомы или лейкоза.

Некоторые химиотерапевтические агенты подходят для лечения лимфомы или лейкоза. Эти агенты включают следующее: альдеслейкин, альвоцидид, амифостин тригидрат, аминокамптотецин, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарный глобулин, мышьяк триоксид, ингибитор белка семейства Bcl-2 ABT-263, бета-алетин, BMS-345541 бортезомиб (VELCADE[®], PS-341), бриостатин 1, бусульфид, кампат-1H, карбоплатин, карфилзомиб (Kuprolis[®]), кармустин, каспофунгин ацетат, CC-5103, хлорамбуцил, CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), цисплатин, кладрибин, клофарабин, куркумин, CVP (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, иринотекан гидрохлорид, интерферон альфа-2b, иксабепилон, леналидомид (REVLIMID[®], CC-5013), помалидомид (POMALYST[®]/IMNOVID[®]), лимфокин-активированные клетки-киллеры, MCP (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон), мелфалан, месна, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, мотексафин гадолиния, микофенолята мофетил, неларабин, обатоклак (GX15-070), облимерсен, октреотид 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 тромбозетин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, R-CHOP (ритуксимаб и CHOP), 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, сиденафила цитрат, симвастатин, сиролимус, стирисульфоны, такролимус, танеспимицин, темсиролимус (CC1-779), талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, винкристин, винкристина сульфат, винорелбина дитартрат, SAHA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анирид и гидроксамовая кислота), вемурафениб (Zelboraf[®]), венетоклак (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 CHOP. 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, CHOP (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 моноклональ-

ных 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, эпратузумаб, 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, эпратузумаб, люмиксимаб, аполизумаб, милатузумаб и бевацизумаб. Примеры стандартных схем химиотерапии НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований включают CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP (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 мантийноклеточной лимфомы.

Терапевтические способы лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL) включают виды комбинированной химиотерапии, например, CHOP, 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, GTOР-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), воксталисид, 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-роковитин (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, антигитомоцитарный глобулин, триоксид мышьяка, аутологичный человеческий опухолевый белок HSPPC-96, ингибитор белка семейства Bcl-2 ABT-263, беталетин, бортезомиб (VELCADE®), бриостатин 1, бусульфид, кампат-1H, карбоплатин, кармустиг, каспофунгина ацетат, CC-5103, цисплатин, клофарабин, циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, денилейкин дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, гидрохлорид доксорубина, DT-PACE, энзастаурин, эпоэтин альфа, эпратузумаб (гуманизированное антитело hLL2-анти-CD22), эпопозид, 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, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, оксалиплатин, паклитаксел, пегфилграстим, ПЭГилированный липосомальный гидрохлорид доксорубина, перифозин, преднизолон, преднизон, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный человеческий тромбопоэтин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, сарграмостим, цитрат силденафила (VIA-

GRA®), симвастатин, сиролimus, такролимус, танеспимицин, талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, тозитумомаб, улокулумаб, велтузумаб, винкристина сульфат, винорелбина дитарат, вориносат, пептидная вакцина на основе WT1 126-134, аналоговая пептидная вакцина на основе WT-1, иттрий-90-ибритумомаб тиуксетан, иттрий-90 - гуманизированный эпрутузумаб, и любая их комбинация. Примеры терапевтических процедур, применяемых для лечения МВ, 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, применяемые 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 RICE.

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, прациносат и панобиносат. Неограничивающими примерами ингибиторов тирозинкиназы являются лестуртиниб, босутиниб, иматиниб, радотиниб и кабозантиниб.

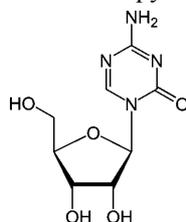
Комбинированная терапия гиперпролиферативного нарушения.

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

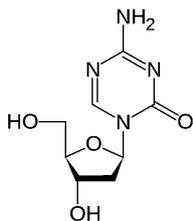
Гипометилирующие агенты.

Описанные здесь способы включают введение гипометилирующего агента. Гипометилирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, азацитидин (Vidaza, также известный как азацитидин) и децитабин (Dacogen). В некоторых вариантах осуществления гипометилирующий агент представляет собой азацитидин или децитабин. В некоторых вариантах осуществления гипометилирующий агент представляет собой азацитидин.

Азацитидин (5-азацитидин) представляет собой химический аналог цитидина и одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения при лечении миелодиспластического синдрома (МДС). Азацитидин удаляет металльные группы ДНК, а также ингибирует ДНК-метилтрансферазу, вызывая гипометилирование ДНК. При более высоких концентрациях азацитидин включается в ДНК и РНК, что приводит к прямой цитотоксичности аномальных гемопоэтических клеток в костном мозге. Структура азацитидина показана ниже:



Децитабин (5-аза-2'-дезоксцитидин) является химическим аналогом цитидина и одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Подобно азацитидину, децитабин ингибирует ДНК-метилтрансферазу, вызывая гипометилирование ДНК. Однако децитабин интегрируется только в нити ДНК. После интеграции в ДНК децитабин необратимо связывается с ДНК-метилтрансферазами (DNMT) и ингибирует отделение DNMT от цепи ДНК, что приводит к ингибированию метилирования ДНК. Структура децитабина показана ниже:



Способы лечения.

Предложены способы лечения субъекта терапевтической дозой агента к CD47 или SIRP α . Например, способ может включать (а) введение выделенного антитела, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и (б) введение субъекту гипометилирующего агента. В другом примере способ может включать (а) введение выделенного антитела, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α ; и (б) введение гипометилирующего агента субъекту, при этом у субъекта определено наличие по меньшей мере одной мутации p53. В третьем примере способ может включать последующее или предваряющее определение наличия по меньшей мере одной мутации p53 у субъекта; и последующее или предваряющее введение субъекту (i) выделенного антитела, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и (ii) гипометилирующего агента.

Способы могут включать стадию введения субъекту праймера с последующей стадией введения терапевтически эффективной дозы агента к CD47 или SIRP α . В некоторых вариантах осуществления стадию введения терапевтически эффективной дозы проводят через по меньшей мере около 3 дней (например, через по меньшей мере около 4 дней, через по меньшей мере около 5 дней, через по меньшей мере около 6 дней, через по меньшей мере около 7 дней, через по меньшей мере около 8 дней, через по меньшей мере около 9 дней или через по меньшей мере около 10 дней) после начала введения праймера. Этот период времени, например, достаточен для обеспечения повышенной продукции ретикулоцитов у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 представляет собой выделенное антитело к CD47. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент к SIRP α представляет собой выделенное антитело к SIRP α .

Введение терапевтически эффективной дозы агента к CD47 или SIRP α может быть достигнуто рядом различных способов. В некоторых случаях после введения праймера вводят две или более терапевтически эффективных дозы. Подходящее введение терапевтически эффективной дозы может предусматривать введение однократной дозы или может предусматривать введение доз ежедневно, раз в полгода, еженедельно, один раз в две недели, один раз в месяц, ежегодно и т.д. В некоторых случаях терапевтически эффективную дозу вводят в виде двух или более доз с нарастающей концентрацией (т.е. возрастающих доз), причем (i) все дозы являются терапевтическими дозами, или причем (ii) субтерапевтическая доза (или две или более субтерапевтических доз), и терапевтические дозы достигаются за счет указанного повышения. В качестве одного не имеющего ограничительного характера примера для иллюстрации возрастающей концентрации (т.е. увеличения доз), терапевтически эффективная доза может вводиться еженедельно, начиная с субтерапевтической дозы (например, дозы менее 10 мг/кг, например 5, 4, 3, 2, 1 мг/кг), и каждая последующая доза может быть увеличена с конкретным шагом повышения (например, на 5, 10, 15 мг/кг) или с переменным шагом до достижения терапевтической дозы (например, 15, 30, 45, 60 мг/кг), при этом введение может прекращаться или продолжаться с помощью одной или более дополнительных терапевтических доз (например, непрерывных терапевтических доз, увеличенных терапевтических доз, например, доз 15, 30, 45, 60 мг/кг). В качестве другого не имеющего ограничительного характера примера для иллюстрации возрастающей концентрации (т.е. увеличения доз), терапевтически эффективная доза может быть введена еженедельно, начиная с одной или более относительно более низких терапевтических доз (например, дозы 10, 15, 30 мг/кг), и каждая последующая доза может быть увеличена с конкретным шагом повышения дозы (например, 10 или 15 мг/кг), или с переменными шагами повышения дозы, до достижения относительно более высокой терапевтической дозы (например, 30, 45, 60, 100 мг/кг и т.д.), при этом введение может прекращаться или продолжаться (например, одна или более непрерывных или повышенных терапевтических доз, например, дозы 30, 45, 60, 100 мг/кг и т.д.). В различных вариантах осуществления относительно более низкие терапевтические дозы вводят чаще (например, две или более доз по 15 мг/кг, вводимых еженедельно (Q1W), или две или более доз по 30 мг/кг, вводимых каждые две недели (Q2W)), и относительно более высокие терапевтические дозы вводят реже (например, две или более доз по 45 мг/кг вводят каждые 3 недели (Q3W) или две или более доз по 60 мг/кг вводят ежемесячно или каждые 4 недели (Q4W)). В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы может представлять собой непрерывную инфузию, а доза может быть изменена (например, увеличена) с течением времени.

Дозировка и частота могут варьироваться в зависимости от периода полужизни агента к CD47 или SIRP α у пациента. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что такие рекомендации будут скорректированы с учетом молекулярной массы активного агента, т.е. при применении фрагментов антител, при применении конъюгатов антител, при применении реагентов SIRP α , при примене-

нии растворимых пептидов CD47 и т.д. Дозировка также может быть изменена для локального введения, т.е. интраназально, ингаляционно и т.д., или для системного введения, т.е. внутримышечно (в/м), внутривенно (в/в), подкожно (п/к) и т.п. Начальная доза агента, связывающего CD47 или SIRP α , включая первичную дозу, но не ограничиваясь ею, может привести к гемагглютинации в течение периода времени сразу после инфузии. Не привязываясь к теории, полагают, что начальная доза поливалентного агента, связывающего CD47 или SIRP α , может вызывать перекрестное связывание эритроцитов, связанных с агентом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения агент, связывающий CD47 или SIRP α , вводят пациенту в начальной дозе и, необязательно, в последующих дозах в течение периода времени и/или в такой концентрации, которая снижает вероятность гематологических микроокружении при высокой локальной концентрации эритроцитов и агента.

В некоторых вариантах осуществления начальную дозу агента, связывающего CD47 или SIRP α , вводят в течение периода, составляющего по меньшей мере около 2 ч, по меньшей мере около 2,5 ч, по меньшей мере около 3 ч, по меньшей мере около 3,5 ч, по меньшей мере около 4 ч, по меньшей мере около 4,5 ч, по меньшей мере около 5 ч, по меньшей мере около 6 ч или более. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу вводят в течение периода времени от около 2,5 ч до около 6 ч; например, от около 3 ч до около 4 ч. В некоторых таких вариантах осуществления доза агента в инфузате составляет от около 0,05 мг/мл до около 0,5 мг/мл; например, от около 0,1 мг/мл до около 0,25 мг/мл.

В других вариантах осуществления начальную дозу агента, связывающего CD47 или SIRP α , например примиряющую дозу, вводят непрерывно т.е. с помощью осмотического насоса, трансдермального пластыря и т.д., причем дозу вводят в течение по меньшей мере около 6 ч, по меньшей мере около 12 ч, по меньшей мере около 24 ч, по меньшей мере около 2 дней, по меньшей мере около 3 дней. Многие такие системы известны в данной области техники. Например, технология DUROS обеспечивает двухкамерную систему, отделенную поршнем. Один из отсеков состоит из осмотического двигателя, специально разработанного с избытком твердого NaCl, так что он остается в течение всего периода введения и обеспечивает постоянный осмотический градиент. Также он состоит из полупроницаемой мембраны на одном конце, через которую вода втягивается в осмотический двигатель и устанавливает большой и постоянный осмотический градиент между тканевой водой и осмотическим двигателем. Другой отсек состоит из раствора лекарственного средства с отверстием, из которого лекарственное средство высвобождается за счет осмотического градиента. Это помогает обеспечить местную и системную доставку лекарственных средств при имплантации у человека. Предпочтительным местом имплантации является подкожное размещение на внутренней стороне плеча.

После введения примиряющего агента и в течение периода времени, эффективного для увеличения продукции ретикулоцитов, вводят терапевтическую дозу агента к CD47 или SIRP α . Терапевтическую дозу можно вводить несколькими различными способами. В некоторых вариантах осуществления две или более терапевтически эффективных доз вводят после введения праймера, например, в режиме еженедельного дозирования. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу агента к CD47 вводят в виде двух или более доз возрастающей концентрации, в других случаях дозы эквивалентны. После примиряющей дозы снижается гемагглютинация. Дополнительные агенты могут повысить эффективность агентов к CD47 или SIRP α . Антитело к CD47 или SIRP α можно вводить в комбинации или перед дополнительным агентом. Комбинация антитела к CD47 или SIRP α с дополнительным агентом, описанным в настоящем документе, вводится пациентам с подтипами опухолей, которые реагируют на эти виды терапии. Эти опухоли могут характеризоваться более высокой частотой мутаций, что приводит к большему количеству опухолевых антигенов, следовательно, они являются более иммуногенными, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления пациенты, получавшие комбинированную терапию, реагируют на лечение иммунным активатором или ингибитором контрольной точки; однако это представляет собой подмножество приблизительно 25% пациентов в конкретном потенциально чувствительном субтипе опухоли. В некоторых вариантах осуществления индивидуумы могут быть чувствительными или резистентными к терапии препаратами платины.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые способы включают стадию введения субъекту праймера с последующей стадией введения субъекту терапевтически эффективной дозы антитела к CD47 или SIRP α и дополнительного агента. В некоторых вариантах осуществления стадию введения терапевтически эффективной дозы проводят через по меньшей мере около 3 дней (например, через по меньшей мере около 4 дней, через по меньшей мере около 5 дней, через по меньшей мере около 6 дней, через по меньшей мере около 7 дней, через по меньшей мере около 8 дней, через по меньшей мере около 9 дней или через по меньшей мере около 10 дней) после начала введения праймера. Этот период времени, например, достаточен для обеспечения повышенной продукции ретикулоцитов у индивидуума.

Введение терапевтически эффективной дозы антитела к CD47 или SIRP α и/или дополнительного агента может быть достигнуто рядом различных способов. В некоторых случаях после введения праймера вводят две или более терапевтически эффективных дозы. Подходящее введение терапевтически эффективной дозы может предусматривать введение однократной дозы или может предусматривать введение доз ежедневно, раз в полгода, еженедельно, один раз в две недели, один раз в месяц, ежегодно и т.д.

В некоторых случаях терапевтически эффективную дозу вводят в виде двух или более доз с нарастающей концентрацией (т.е. возрастающих доз), причем (i) все дозы являются терапевтическими дозами, или причем (ii) субтерапевтическая доза (или две или более субтерапевтических доз), и терапевтические дозы достигаются за счет указанного повышения. В качестве одного не имеющего ограничительного характера примера для иллюстрации возрастающей концентрации (т.е. увеличения доз) терапевтически эффективная доза может вводиться еженедельно, начиная с субтерапевтической дозы (например, дозы менее 10 мг/кг, например, доза 5, 4, 3, 2, 1 мг/кг), и каждая последующая доза может быть увеличена с конкретным шагом повышения (например, 5, 10, 15 мг/кг) или с переменным шагом до достижения терапевтической дозы (например, 15, 30, 45, 60 мг/кг), при этом введение может прекращаться или продолжаться с помощью одной или более дополнительных терапевтических доз (например, непрерывных терапевтических доз или дополнительных увеличенных доз, например, доз 15, 30, 45, 60 мг/кг). В качестве другого не имеющего ограничительного характера примера для иллюстрации возрастающей концентрации (т.е. увеличения доз) терапевтически эффективная доза может вводиться еженедельно, начиная с одной или более относительно более низких терапевтических доз (например, дозы 10, 15, 30 мг/кг), и каждая последующая доза может быть увеличена с конкретным шагом повышения дозы (например, 10, 15 мг/кг), или с переменными шагами повышения дозы, до достижения относительно более высокой терапевтической дозы (например, 30, 45, 60, 100 мг/кг и т.д.), при этом введение может прекращаться или продолжаться (например, одна или более непрерывных терапевтических доз или повышение дозы, например, дозы 30, 45, 60, 100 мг/кг и т.д.). В различных вариантах осуществления относительно более низкие терапевтические дозы вводят чаще (например, две или более доз по 15 мг/кг, вводимых еженедельно (Q1W)), или две или более доз по 30 мг/кг, вводимых каждые две недели (Q2W)), и относительно более высокие терапевтические дозы вводят реже (например, две или более доз по 45 мг/кг вводят каждые 3 недели (Q3W) или две или более доз по 60 мг/кг вводят ежемесячно или каждые 4 недели (Q4W)). В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы может представлять собой непрерывную инфузию, а доза может быть изменена (например, увеличена) с течением времени.

Дозировка и частота могут варьироваться в зависимости от периода полувыведения антитела к CD47 или SIRP α и/или дополнительного агента у пациента. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что такие рекомендации будут скорректированы с учетом молекулярной массы активного агента, т.е. при применении фрагментов антител, при применении конъюгатов антител, при применении реагентов SIRP α , при применении растворимых пептидов CD47 и т.д. Дозировка также может быть изменена для локального введения, т.е. интраназально, ингаляционно и т.д., или для системного введения, т.е. в/м, в/б, в/в, п/к и т.п.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело к CD47 или SIRP α вводят пациенту в начальной дозе и, необязательно, в последующих дозах в течение периода времени и/или в такой концентрации, которая снижает вероятность гематологических микроокружений с высокой локальной концентрацией эритроцитов и агента.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения начальную дозу антитела к CD47 или SIRP α вводят в течение периода, составляющего по меньшей мере около 2 ч, по меньшей мере около 2,5 ч, по меньшей мере около 3 ч, по меньшей мере около 3,5 ч, по меньшей мере около 4 ч, по меньшей мере около 4,5 ч, по меньшей мере около 5 ч, по меньшей мере около 6 ч или более. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу вводят в течение периода времени от около 2,5 ч до около 6 ч; например, от около 3 ч до около 4 ч. В некоторых таких вариантах осуществления доза агента в инфузате составляет от около 0,05 мг/мл до около 0,5 мг/мл; например, от около 0,1 мг/мл до около 0,25 мг/мл.

Гематопозитические расстройства.

Гематопозитические расстройства включают в себя злокачественные заболевания крови, предраковые состояния крови, нарушения со стороны крови, дисплазию крови, гиперпролиферативные заболевания крови, гемобластоз, злокачественные заболевания системы крови, гематологические нарушения, лейкозы, предлейкозы, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластические синдромы (МДС), клональный гемопоэз (СН), клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (CHIP), возрастной клональный гемопоэз (ARCH), идиопатические цитопении неопределенного значения (ICUS) и клональные цитопении неопределенного значения (CCUS). Гематопозитическое расстройство может включать рак крови или предрак крови, который включает одну или более мутаций p53. Гематопозитическое расстройство может представлять собой рак крови. Гематопозитическое расстройство может представлять собой ОМЛ. Гематопозитическое расстройство может представлять собой МДС.

Термины "рак", "злокачественное новообразование" и "опухоль" применяются в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения клеток, которые проявляют автономный, нерегулируемый рост, проявляя аберрантный фенотип роста, характеризующийся значительной потерей контроля в отношении пролиферации клеток. Клетки, представляющие интерес для обнаружения, анализа или лечения в настоящей заявке, включают предраковые (например, доброкачественные), злокачественные, преметастатические, метастатические и неметастатические клетки. Известны формы рака практически каждой ткани. Фраза "раковая нагрузка" относится к количеству раковых клеток или объему рака у субъекта. Соот-

ветственно, снижение раковой нагрузки относится к уменьшению количества раковых клеток или объема рака у субъекта. Используемый в настоящем документе термин "раковая клетка" относится к любой клетке, которая представляет собой раковую клетку или получена из раковой клетки, например клон раковой клетки. Специалистам в данной области техники известны многие типы рака, включая солидные опухоли, такие как карциномы, саркомы, глиобластомы, меланомы, лимфомы, миеломы и т.д., и циркулирующие виды рака, такие как лейкозы.

К "патологии" рака относятся все явления, которые ставят под угрозу самочувствие пациента. Это включает, помимо прочего, аномальный или неконтролируемый рост клеток, метастазирование, нарушение нормального функционирования соседних клеток, высвобождение цитокинов или других секреторных продуктов на аномальных уровнях, подавление или обострение воспалительного или иммунологического ответа, неоплазию, предраковое состояние, злокачественное новообразование, инвазию в окружающие или отдаленные ткани или органы, такие как лимфатические узлы и т.д. Используемые в настоящем документе термины "рецидив рака" и "рецидив опухоли" и их грамматические варианты относятся к дальнейшему росту неопластических или раковых клеток после диагностики рака. В частности, рецидивы могут возникать при возникновении дополнительного роста раковых клеток в раковой ткани. "Распространение опухоли" также имеет место, когда клетки опухоли диссеминируют в местные или отдаленные ткани и органы; следовательно, распространение опухоли включает метастазы опухоли. "Опухолевая инвазия" происходит, когда рост опухоли распространяется локально, нарушая функцию пораженных тканей путем сжатия, разрушения или предотвращения нормальной функции органа.

Используемый в настоящем документе термин "метастаз" относится к росту раковой опухоли в органе или части тела, который не связан напрямую с органом исходной раковой опухоли. Под метастазами следует понимать микрометастазы, которые представляют собой присутствие неопределяемого количества раковых клеток в органе или части тела, которые не связаны непосредственно с органом исходной раковой опухоли. Метастаз также может быть определен как несколько стадий процесса, таких как уход раковых клеток из первоначального очага опухоли и миграция и/или инвазия раковых клеток в другие части тела.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет низкую мутационную нагрузку. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет высокую мутационную нагрузку. Как известно в данной области техники, типы рака могут варьироваться в средней или определенной степени мутации, причем более высокие уровни мутации связаны с повышенной экспрессией неоантигенов. См., например, Vogelstein et al. (2013), выше. Низкая мутационная нагрузка может представлять собой тип рака со средним числом мутаций на опухоль или конкретным числом для отдельной опухоли до около 10, до около 20, до около 30, до около 40, до около 50 несинонимичных мутаций на опухоль. Высокая мутационная нагрузка может представлять собой тип рака с более чем около 50, более чем около 75, более чем около 100, более чем около 125, более чем около 150 несинонимичных мутаций на опухоль.

В некоторых вариантах реализации гематопэтическое расстройство представляет собой миелодиспластический синдром (МДС). В некоторых вариантах осуществления гематопэтическое расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гемобластоз или рак крови.

В некоторых вариантах осуществления гематопэтическое расстройство связано с соматическими мутациями в гематопэтических клетках субъекта. В некоторых вариантах осуществления клональный гемопоэз (CH), клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (CHIP), возрастной клональный гемопоэз (ARCH), идиопатические цитопении неопределенного значения (ICUS) и клональные цитопении неопределенного значения (CCUS) с соматическими мутациями в гематопэтических клетках субъекта. Такие мутации включают, но не ограничиваются ими, мутации в DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53, JAK2, SF3B1, GNB1, CBL, SRSF2, PPM1D, GNAS, BRCC3, CREBBP, NRAS, RAD21, SETDB1m, U2AF1, SETD2 или любые их сочетания. Типичные мутации, связанные с предлейкозами и прогрессированием ОМЛ, как правило, описаны в Desai P., et al., *Nature Medicine*, 24:1015-1023 (2018) и Jaiswal et al., *NEJM* 2014, оба из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Мутации, связанные с риском ОМЛ у здоровых субъектов, описаны в Abelson S. et al., *Nature*, 559:400-404 (2018), полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки. Мутации, связанные с клональным гемопоэзом неопределенного потенциала, описаны в Gibson et al., *J. Clin. Oncol.*, 2017 May 10;35(14):1598-1605, Jaiswal et al., *NEJM* 2014, и Steensam D.P., *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3404-3410, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Мутации, связанные с возрастным клональным гемопоэзом (ARCH), описаны в Shlush LI, *Blood* (2018) 131 (5): 496-504, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

Мутации P53.

Предложены способы лечения гематопэтического расстройства у субъекта, причем субъект имеет по меньшей мере одну мутацию p53, включающие: (a) введение выделенного антитела, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и (b) введение субъекту гипометилирующего агента. Также предложены способы лечения гематопэтического расстройства у субъекта, включающие: (a) введение выде-

ленного антитела, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α ; и (b) введение гипометилирующего агента субъекту, при этом у субъекта определено наличие по меньшей мере одной мутации p53.

Также в данном документе предложены способы лечения гематопоэтического расстройства у субъекта, включающие: последующее или предваряющее определение наличия по меньшей мере одной мутации p53; и последующее или предваряющее введение субъекту (i) выделенного антитела, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и (ii) гипометилирующего агента. Ген p53, также известный как опухолевый белок 53 (TP53, uNIPROT P04637, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7157, NG017013.2, изоформа p53: NM000546.6) представляет собой белок-супрессор опухоли, который играет решающую роль в регуляции клеточного цикла и апоптозе после клеточного стресса. Основная роль p53 находится в точке регуляции G1/S во время деления клеток. После клеточного стресса, который приводит к повреждению ДНК, белок p53 активируется и инициирует транскрипцию генов, чувствительных к p53. Ген p53 может активировать белки репарации ДНК, останавливать рост клеток, удерживая клеточный цикл в точке G1/S, чтобы дать белкам репарации ДНК время для восстановления любой поврежденной ДНК, и инициировать апоптоз, если повреждение ДНК непоправимо. Это позволяет клетке поддерживать генетическую стабильность. Ген p53 может создавать 12 различных изоформ с помощью нескольких промоторов, альтернативного среза и внутреннего сайта посадки рибосомы.

Ген p53 представляет собой наиболее часто мутирующий ген в раковых заболеваниях человека. Мутации с потерей функции в p53 могут происходить в ДНК-связывающем ядре и приводить к неспособности p53 связывать свои целевые последовательности ДНК и, таким образом, предотвращать транскрипцию этих генов. Большинство раковых мутаций представляют собой миссенс-мутации в ДНК-связывающем ядре. Кроме того, мутации усечения N-конца и C-конца также связаны с раком. Изоформы и мутации p53 описаны в "p53 Isoforms and Their Implications in Cancer", Vieler M et al., *Cancers* (Basel). 2018 Sep; 10(9): 288, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Мутации в p53 у пациентов с ОМЛ описаны в "TP53 Mutations in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia", Kadia T.M. et al., *Cancer*. 2016 Nov 15;122(22):3484-3491, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Мутации p53 могут быть сгруппированы в различные классы, такие как ранний стоп-кодон (усечение C-конца), усечение с делецией N-концевого домена, миссенс-мутации или мутации горячих точек, которые нарушают функцию, нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки, интронные мутации, мутации в связывающем домене ДНК (аминокислотные остатки 98-293) и мутации в домене тетрамеризации (аминокислотные остатки 326-353).

В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит одну или более аминокислотных мутаций. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более аминокислотных мутаций. В некоторых вариантах реализации мутация p53 содержит одну или более нуклеотидных мутаций. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более нуклеотидных мутаций.

В некоторых вариантах осуществления мутация p53 представляет собой мутацию аргинина в другую аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 представляет собой мутацию аргинина в гистидин. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 включает мутацию в экзонах 4, 5, 6, 7, 8 или 10. В некоторых вариантах реализации мутация p53 содержит мутацию в экзоне 4. В некоторых вариантах реализации мутация p53 содержит мутацию в экзоне 5. В некоторых вариантах реализации мутация p53 содержит мутацию в экзоне 6. В некоторых вариантах реализации мутация p53 содержит мутацию в экзоне 7. В некоторых вариантах реализации мутация p53 содержит мутацию в экзоне 8. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию в экзоне 10. В некоторых вариантах реализации мутация p53 содержит мутацию в интроне 5, 6 или 9. В некоторых вариантах реализации мутация p53 содержит мутацию в интроне 5. В некоторых вариантах реализации мутация p53 содержит мутацию в интроне 6. В некоторых вариантах реализации мутация p53 содержит мутацию в интроне 9.

Аминокислотная последовательность p53 дикого типа показана как SEQ ID NO: 129. Последовательность транскрипта нуклеиновой кислоты изоформы p53 дикого типа показана как SEQ ID NO: 130 (NM000546.6). В некоторых вариантах осуществления мутация p53 включает мутацию в кодоне 248 p53. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 включает мутацию нуклеиновой кислоты, включающую одну или более из мутации 559+1G>A, мутации 589T>C, мутации 672+1G>T, мутации 673+1G>T, мутации 659A>G, мутации 517G>A, мутации 658T>G, мутации 405C>G, мутации 298C>T, мутации 993+1G>A, мутации 736A>C, мутация 824G>A, мутации 584T>C, мутации 710T>A и мутации 1024delC или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 559+1G>A. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 589 T>C В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 672+1G>T. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 673+1G>T. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 659A>G. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 517G>A. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 658T>G. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 405C>G. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 298C>T. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 993+1G>A.

p53 содержит мутацию 993+1G>A. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 736A>C. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 824G>A. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 584T>C. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 710T>A. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию 1024delC.

В некоторых вариантах реализации мутация p53 содержит по меньшей мере две мутации, включая одну или более из мутации 673+1 G>T и мутации 659A>C; мутации 736A>C и мутации 824G>A; мутации 672+1G>T и мутации 584T>C; и мутации 710T>A и мутации 1024delC, или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления мутация p53 представляет собой соматическую мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 представляет собой геномную мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 включает по меньшей мере одну аминокислотную мутацию, включая одну или несколько из Tyr220Cys, Val173Met, Tyr220Cys, Tyr220Asp, Cys135Trp, Gln100Ter (терминация), Met248Leu, Cys275Tyr, Ile195Thr, Met237Lys и Arg342Glu fsTer3, или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит по меньшей мере одну из миссенс-мутаций, мутаций со сдвигом рамки, нонсенс-мутаций, делеционных мутаций, интронных мутаций или усеченных мутаций. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит миссенс-мутацию или усеченную мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит миссенс-мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит усеченную мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит усеченную мутацию N-конца. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит усеченную мутацию C-конца. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию со сдвигом рамки. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит нонсенс-мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутация p53 содержит мутацию в виде делеции. В некоторых вариантах реализации мутация p53 содержит интронную мутацию. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация p53 содержит мутацию в связывающем домене ДНК. В некоторых вариантах реализации мутация p53 содержит мутацию в домене тетрамеризации.

В одном варианте реализации определение наличия по меньшей мере одной мутации p53 включает анализ ДНК, анализ РНК или анализ белка. В одном варианте осуществления, если присутствует по меньшей мере одна мутация p53, субъекту вводят антитело, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и азациитидин.

В некоторых вариантах осуществления мутацию p53 у субъекта определяют любым подходящим способом в биологическом образце, взятом у субъекта. Такие методы включают, помимо прочего, анализ на основе нуклеотидов, анализ на основе белков, ПЦР, секвенирование РНК, секвенирование ДНК, секвенирование ДНК следующего поколения, секвенирование, полноэкзомное секвенирование, флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), анализ микрочипов ДНК, анализ микрочипов РНК, масс-спектрометрия, вестерн-блоттинг, иммуноблоттинг или твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА). Такие способы хорошо известны в данной области техники для определения генетических или белковых мутаций. Биологические образцы включают, без ограничений, кровь, периферическую кровь, костный мозг, биопсию опухоли, сыроворотку, слюну, кожу, волосы, буккальный мазок или любую их комбинацию. В некоторых аспектах образцы анализируют на панели для распространенных предлейкозных, лейкозных, ОМЛ и МДС мутаций.

В некоторых вариантах осуществления статус мутации p53 у субъекта определяется или был определен с помощью генетического теста непосредственно у потребителя. Такие тесты коммерчески доступны от нескольких поставщиков, включая, помимо прочего, 23andMe, Ancestry.com, Futura Genetics, MyDNA, Pathway Genomics, Progenity и Dante Labs.

В некоторых вариантах осуществления статус мутации p53 у субъекта определяется или был определен врачом или поставщиком медицинских услуг, назначающим генетический тест. Такие тесты могут предоставляться несколькими поставщиками, например внутренними университетскими лабораториями, или различными признанными сертифицированными поставщиками CLIA, включая, помимо прочего, Invivoscribe, Cancer Genetics, Foundation Medicine, Centogene и Quest Diagnostics. В некоторых вариантах осуществления статус мутации p53 у субъекта определяется или был определен с помощью коммерческой панели анализа. Специалистам в данной области техники доступны несколько коммерческих панелей от различных поставщиков, включая, помимо прочего, панель для секвенирования Illumina TruSight, панель Foundation Medicine FoundationOne, панель CleanPlex TP53 от Paragon Genomics и комплексную систему Accel-Amplicon. Панель TP53 от Swift BioSciences.

Состояние и отбор субъектов.

Субъект с раком, которому вводят агент к CD47 и азациитидин, может иметь определенный статус. Статус можно использовать для отбора субъектов. Статус может повысить вероятность того, что данный субъект получит пользу от лечения обоими агентами.

В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводят агент к CD47 и азациитидин, имеет мутацию p53.

У субъекта может быть рецидив или рефрактерность по меньшей мере к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или

более чем 10 предшествующим линиям противораковой терапии.

Субъект может быть невосприимчив к азациитидину. Субъект может быть устойчивым к азациитидину.

Статус рефрактерности к азациитидину может заключаться в отсутствии ответа или прогрессировании заболевания во время любой предыдущей схемы лечения, содержащей азациитидин, или прогрессировании заболевания в течение 6 месяцев после последней дозы азациитидина. Статус рефрактерности к азациитидину может заключаться в отсутствии ответа или прогрессировании заболевания во время последней предыдущей схемы лечения, содержащей азациитидин, или прогрессировании заболевания в течение 6 месяцев после последней дозы азациитидина. В некоторых аспектах субъект имеет ОМЛ или МДС и ранее получил по меньшей мере два системных курса лечения. В некоторых аспектах субъект имеет ОМЛ или МДС и не возник рецидив после схемы, содержащей азациитидин, или субъект невосприимчив к нему. Отбор и лечение субъекта с МДС агентом к CD47 или SIRP α , как описано в настоящем документе, может основываться на стратификации риска субъекта. Цитогенетические аномалии наблюдаются более чем у 80% пациентов с МДС и включают транслокации или анеуплоидию (см. Greenberg et al., Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 15(1):60-87, 2017, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки). Международная прогностическая балльная система (IPSS) или пересмотренная IPSS (R-IPSS) являются наиболее распространенными системами классификации МДС (см. Dotson and Lebowicz. Myelodysplastic Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Доступно по адресу: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534126/, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки).

IPSS можно использовать для классификации уровня риска МДС субъекта для лечения агентом к CD47 или агентом к SIRP α , как описано в данном документе. IPSS стратифицирует риск для пациента на основе процентного содержания бластов в костном мозге, кариотипа и числа клеточных линий с цитопенией. Кариотип с хорошим прогнозом может включать нормальный кариотип, -Y, делецию 5q или делецию 20q. Кариотип с плохим прогнозом может включать в себя сложную цитогенетику (например, более трех аномалий) или аномалии хромосомы 7. Все остальные кариотипы можно отнести к категории промежуточного риска. На основе этих результатов можно рассчитать балл для определения оценки риска - низкого, промежуточного-1, промежуточного-2 или высокого риска. В некоторых вариантах осуществления субъект классифицируется как имеющий МДС низкого риска. В некоторых вариантах осуществления субъект классифицируется как имеющий МДС промежуточного-1 риска. В некоторых вариантах реализации субъект классифицируется как имеющий МДС промежуточного-2 риска. В некоторых вариантах осуществления субъект классифицируется как имеющий МДС высокого риска.

R-IPSS можно использовать для классификации уровня риска МДС субъекта для лечения агентом к CD47 или агентом к SIRP α , как описано в данном документе. Более новая R-IPSS стратифицирует риск пациента на основе цитогенетики, процентного содержания бластов и имеет отдельные баллы для абсолютного количества нейтрофилов, уровня гемоглобина и количества тромбоцитов. R-IPSS можно использовать для разделения субъектов на одну из пяти категорий: очень хороший, хороший, средний, высокий и очень высокий риск. В некоторых вариантах осуществления субъект классифицируется как имеющий очень хороший прогноз МДС. В некоторых вариантах осуществления субъект классифицируется как имеющий хороший прогноз МДС. В некоторых вариантах осуществления субъект классифицируется как имеющий МДС промежуточного риска. В некоторых вариантах осуществления субъект классифицируется как имеющий МДС высокого риска. В некоторых вариантах осуществления субъект классифицируется как имеющий МДС очень высокого риска. В некоторых аспектах уровень экспрессии CD47 в ткани лимфомы субъекта может быть определен с помощью анализа. Экспрессия CD47 может представлять собой экспрессию белка с помощью иммуногистохимии, проточной цитометрии, массцитометрии (CyTOF) или экспрессию гена с помощью секвенирования РНК, микрочипового анализа или другого метода профилирования экспрессии генов.

Примеры анализов на CD47 включают анализы ДНК (включая секвенирование всего генома или экзона), микроматрицу, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), ОТ-ПЦР, саузерн-блоты, нозерн-блоты, анализы связывания с антителами, твердофазные иммуно ферментные анализы (ИФА), проточную цитометрию, белковые анализы, вестерн-блоты, нефелометрию, турбидиметрию, хроматографию, массспектрометрию, иммунологические анализы, включая, в качестве примера, помимо прочего, РИА, иммунофлуоресценцию, иммунохемилюминесценцию, иммуноэлектрохемилюминесценцию или сопоставимые иммуноанализы и иммунопреципитацию. Информация из анализа может быть количественной и отправлена в компьютерную систему по настоящему изобретению. Информация также может быть качественной, такой как наблюдаемые закономерности или флуоресценция, которая может быть переведена в количественную меру пользователем или автоматически считывающим устройством или компьютерной системой. В одном варианте осуществления субъект также может загрузить в компьютерную систему информацию, отличную от информации анализа, например, данные о расе, росте, весе, возрасте, поле, цвете глаз, цвете волос, семейном анамнезе и любую другую информацию, которая может быть полезна

для пользователя, например клинический фактор.

Анализы обнаружения белка представляют собой анализы, используемые для обнаружения уровня экспрессии данного белка из образца. Анализы обнаружения белков, как правило, известны в данной области техники и могут включать иммуноанализ, анализ связывания белка, анализ на основе антител, анализ на основе антигенсвязывающего белка, анализ на основе белков, твердофазный иммуоферментный анализ (ИФА), проточный анализ, проточную цитометрию, белковые матрицы, блоттинг, вестерн-блоттинг, нефелометрию, турбидиметрию, хроматографию, масс-спектрометрию, ферментативную активность и иммуноанализы, выбранные из РИА, иммунофлуоресценции, иммунохемилюминесценции, иммуноэлектрохемилюминесценции, иммуноэлектрофоретики, конкурентного иммуноанализа и иммунопреципитации.

Анализ на основе белка, с помощью антитела, описанного выше, который специфически связывается с полипептидом, кодируемым измененной нуклеиновой кислотой, или антителом, который специфически связывается с полипептидом, кодируемым неизменной нуклеиновой кислотой, или антителом, который специфически связывается с конкретным вариантом сплайсинга, кодируемым нуклеиновой кислотой, может быть применен для идентификации наличия в тестируемом образце конкретного варианта сплайсинга или полипептида, кодируемого полиморфной или измененной нуклеиновой кислотой, или отсутствия в тестируемом образце конкретного варианта сплайсинга или полипептида, кодируемого неполиморфной или неизменной нуклеиновой кислотой. Наличие полипептида, кодируемого полиморфной или измененной нуклеиновой кислотой, или отсутствие полипептида, кодируемого неполиморфной или неизменной нуклеиновой кислотой, является диагностическим признаком предрасположенности к ишемической болезни сердца. В одном аспекте уровень или количество полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой в тестируемом образце, сравнивают с уровнем или количеством полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой в контрольном образце. Если разница уровня или количества полипептида в тестируемом образце, который выше или ниже уровня или количества полипептида в контрольном образце, является статистически значимой, это свидетельствует об изменении экспрессии полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой и является диагностическим критерием. Альтернативно, композиция полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой в тестируемом образце, сравнивается с композицией полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой в контрольном образце (например, присутствии различных вариантов сплайсинга). Разница композиции полипептида в тестируемом образце по сравнению с композицией полипептида в контрольном образце является диагностическим критерием. В другом аспекте можно оценить как уровень или количество, так и композицию полипептида в тестируемом образце и в контрольном образце. Разница в количестве или уровне полипептида в тестируемом образце по сравнению с контрольным образцом; разница в композиции тестируемого образца по сравнению с контрольным образцом; или как разница в количестве или уровне, так и разница в композиции указывают на то, следует ли лечить субъекта повышенным или пониженным уровнем антител к CD47. Кроме того, специалисту будет понятно, что описанные выше способы также можно, по существу, применять для обнаружения маркеров, которые не включают полиморфизм.

Дозирование.

Способы, описанные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективной дозы композиций, например, терапевтически эффективной дозы выделенного антитела к CD47 или SIRP α и гипометилирующего агента.

Композиции вводят пациенту в количестве, достаточном для существенной абляции клеток-мишеней, как описано выше. Количество, достаточное для достижения этого, определяется как "терапевтически эффективная доза", которая может обеспечить улучшение показателей общей выживаемости. Однократное или многократное введение композиций может осуществляться в зависимости от дозировки и частоты, необходимых и переносимых пациентом. Конкретная доза, применяемая для лечения, будет зависеть от состояния здоровья и анамнеза млекопитающего, а также от других факторов, таких как возраст, вес, пол, способ введения, клиническая эффективность и т.д. Клинически эффективные дозы комбинированных агентов по настоящему изобретению для лечения рака варьируются в зависимости от многих различных факторов, включая способ введения, участок-мишень, физиологическое состояние пациента, является ли пациент человеком или животным, другие вводимые лекарства и является ли лечение профилактическим или лечебным. Обычно пациент представляет собой человека, но также можно лечить и млекопитающих, не относящихся к человеку, например, животных-компаньонов, таких как собаки, кошки, лошади и т.д. лабораторных млекопитающих, такие как кролики, мышей, крыс и т.д. и т.п. Дозы лечения можно титровать для оптимизации безопасности и эффективности.

Терапевтически эффективная доза антитела к CD47 может зависеть от применяемого конкретного агента, но обычно составляет около 10 мг/кг массы тела или более (например, около 10 мг/кг или более, около 15 мг/кг или более, около 20 мг/кг или более, около 25 мг/кг или более, около 30 мг/кг или более, около 35 мг/кг или более, около 40 мг/кг или более, или около 45 мг/кг или более, или около 50 мг/кг или более, или около 55 мг/кг или более, или около 60 мг/кг или более, или около 65 мг/кг или более, или около 70 мг/кг или более), или от около 10 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 70 мг/кг (например, от около 10 мг/кг до около 67,5 мг/кг, или от около 10 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 60 мг/кг).

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза антитела к CD47 составляет 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, или 67,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза антитела к CD47 составляет от 10 до 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза антитела к CD47 составляет от 10 до 67,5 мг/кг. В различных вариантах осуществления агент к CD47 вводят в дозе по меньшей мере 10-30, 20-30, 15-60, 30-60, 10, 15, 20, 30, 40, 45, 50, или 60 мг на кг массы тела. Доза антитела к CD47 может представлять собой фиксированную дозу. Например, фиксированная доза может быть задана независимо от массы конкретного субъекта. В альтернативном варианте осуществления фиксированная доза может быть задана на основании массы конкретного субъекта, попадающего в конкретный диапазон массы, например, первый диапазон меньше или равно 100 кг; или второй диапазон более 100 кг. Фиксированная доза может представлять собой, например, 1000-5000, 2000-4000, 2000-3500, 2400-3500, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000 мг или промежуточное количество мг.

Терапевтически эффективная доза гипометилирующего агента может составлять от 10 до 150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза гипометилирующего агента составляет 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 75, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140 или 140-150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза гипометилирующего агента составляет около 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, или 150 мг/кг. Терапевтически эффективная доза азациитидина может составлять от 10 до 150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза азациитидина составляет 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 75, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140 или 140-150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза азациитидина составляет около 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, или 150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза азациитидина составляет 75 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления азациитидин вводят в дозе по меньшей мере 75 мг/м².

Доза, необходимая для достижения и/или поддержания определенного уровня вводимой композиции в сыворотке, пропорциональна количеству времени между дозами и обратно пропорциональна количеству введенных доз. Таким образом, по мере увеличения частоты дозирования необходимая доза уменьшается. Специалист в данной области техники легко поймет и осуществит оптимизацию стратегий дозирования. Примерный режим лечения предусматривает введение один раз каждые две недели, или один раз в месяц, или один раз каждые 3-6 месяцев. Терапевтические средства по настоящему изобретению обычно вводят многократно. Интервалы между однократными дозами могут составлять неделю, месяц или год. Интервалы также могут быть нерегулярными, на что указывает измерение уровня терапевтического средства в крови пациента. Альтернативно, терапевтические средства по настоящему изобретению можно вводить в виде композиции с замедленным высвобождением, и в этом случае частота введения сокращается. Дозировка и частота варьируются в зависимости от периода полужизни полипептида у пациента. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой составляет неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой составляет две недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой составляет три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой составляет четыре недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD47 составляет неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD47 составляет две недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD47 составляет три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD47 составляет четыре недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD47 составляет три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD47 составляет четыре недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD47 составляет три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD47 составляет четыре недели.

"Поддерживающая доза" представляет собой терапевтически эффективную дозу. Например, в экспериментах по определению терапевтически эффективной дозы разным субъектам можно вводить несколько различных поддерживающих доз. Таким образом, некоторые из поддерживающих доз могут быть терапевтически эффективными дозами, а другие могут быть субтерапевтическими дозами. В профилактических целях можно вводить относительно низкие дозы с относительно редкими интервалами в течение длительного периода времени. Некоторые пациенты продолжают получать лечение до конца жизни. В других терапевтических применениях иногда применяют относительно высокие дозы с относительно короткими интервалами до тех пор, пока прогрессирование заболевания не уменьшится или не прекратится, и предпочтительно до тех пор, пока у пациента не проявится частичное или полное улучшение симптомов заболевания. После этого патенту может быть назначен профилактический режим.

В других вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают лечение, уменьшение или предотвращение роста опухоли, метастазирования опухоли или опухолевой инвазии рака, включая карциному, гематологический рак, меланому, саркому, глиому и т.д. Для профилактического применения фармацевтические композиции или лекарственные средства вводят пациенту с предрасположенностью к заболеванию или иным образом подверженному риску заболевания, в количестве, достаточном для устранения или снижения риска, уменьшения тяжести или отсрочки начала заболевания, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы заболевания, его осложнения и промежуточные патологические фенотипы, проявляющиеся в процессе развития заболевания.

Токсичность описанных в настоящем документе комбинированных агентов может быть определена стандартными фармацевтическими процедурами в культурах клеток или экспериментальных животных, например, путем определения LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции) или LD₁₀₀ (доза, летальная для 100% популяции). Соотношение дозы между токсическим и терапевтическим эффектом представляет собой терапевтический индекс. Данные, полученные из этих анализов клеточной культуры и исследований на животных, можно применять для составления диапазона дозирования, который не является токсичным для применения у человека. Дозировка белков, описанных в настоящем документе, предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают эффективную дозу с малой токсичностью или без токсичности. Доза может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы и применяемого пути введения. Точный состав, способ введения и дозировка могут быть выбраны врачом в зависимости от состояния пациента.

Примерные агенты и примирующая доза.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, праймер вводят перед введением субъекту терапевтически эффективной дозы антитела к CD47. Подходящие праймерные агенты включают ферментимулирующий агент (ESA) и/или примирующую дозу антитела к CD47. После введения праймера и обеспечения периода времени, эффективного для повышения продукции ретикулоцитов, вводят терапевтическую дозу антитела к CD47. Введение может быть выполнено в соответствии со способами, описанными в конечной заявке на патент США № 9623079, в настоящем документе специально включенной в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации агентов по изобретению комбинируют с эффективной дозой агента, который увеличивает гемокрит пациента, например, агенты, стимулирующие эритропоэтин (ESA). Такие агенты известны и используются в данной области, включая, например, Aranesp® (дарбэпоэтин альфа), Epopo®/Procrit®/Procrit® (эпоэтин альфа), Omontys® (пегинесатид), Procrit® и т.д.

Термин "примирующая доза", который применяется в настоящем документе, относится к дозе антитела к CD47, которая примирует субъекта для введения терапевтически эффективной дозы антитела к CD47, так что терапевтически эффективная доза не приводит к серьезной потере эритроцитов (сниженному гематокриту или снижению гемоглобина). Конкретная подходящая примирующая доза антитела к CD47 может варьироваться в зависимости от природы применяемого агента и множества специфических для субъекта факторов (например, возраста, веса и т.д.). Примеры подходящих примирующих доз антитела к CD47 включают от около 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,5 мг/кг до около 4 мг/кг, от около 0,5 мг/кг до около 3 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 4 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 3 мг/кг, от около 1 мг/кг, около 2 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления примирующая доза предпочтительно составляет 1 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, антитело к CD47 вводят субъекту в качестве примирующей дозы в диапазоне от около 0,5 мг до около 10 мг, например, от около 0,5 до около 5 мг/кг антитела, необязательно, 4, 3, 2 или 1 мг/кг антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту в виде терапевтической дозы в диапазоне от около 20 до около 67,5 мг/кг антитела, необязательно, от 15 до 60 мг/кг антитела, необязательно, от 30 до 60 мг/кг антитела, необязательно, 15 мг/кг антитела, 20 мг/кг антитела, 30 мг/кг антитела, 45 мг/кг антитела, 60 мг/кг антитела или 67,5 мг/кг антитела. Примирующая доза антитела к CD47 может представлять собой фиксированную примирующую дозу. Например, фиксированная примирующая доза может быть задана независимо от массы конкретного субъекта. В альтернативном варианте осуществления фиксированная примирующая доза может быть задана на основании массы конкретного субъекта, попадающего в конкретный диапазон массы, например, первый диапазон меньше или равный 100 кг; или второй диапазон более 100 кг. Фиксированная доза может представлять собой, например, 10-200, 50а-100, 80-800, 80-400, 80-200, 70-90, 75-85, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 240, 300, 320, 400, 500, 600, 700 или 800 мг или промежуточное количество мг. В некоторых вариантах осуществления праймер вводят перед введением субъекту терапевтически эффективной дозы антитела к CD47. Подходящие праймерные агенты включают ферментимулирующий агент (ESA) и/или примирующую дозу антитела к CD47. После введения праймера и обеспечения периода времени, эффективного для повышения продукции ретикулоцитов, вводят терапевтическую дозу антитела к CD47. Терапевтическую дозу можно вводить несколькими различными способами. В некоторых вариантах осуществления две или более терапевтически эффективных дозы вводят после введения праймера. В некоторых вариан-

тах осуществления терапевтически эффективную дозу антитела к CD47 вводят в виде двух или более доз возрастающей концентрации, в других случаях дозы эквивалентны.

В некоторых вариантах осуществления предложена эффективная примирующая доза Nu-5F9G4, причем эффективная примирующая доза для человека составляет около 1 мг/кг, например, по меньшей мере от около 0,5 мг/кг до не более около 5 мг/кг; от по меньшей мере около 0,75 мг/кг до не более чем около 1,25 мг/кг; от по меньшей мере около 0,95 мг/кг до не более чем около 1,05 мг/кг; и может составлять около 1 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления начальную дозу антитела к CD47 вводят в течение периода, составляющего по меньшей мере около 2 ч, по меньшей мере около 2,5 ч, по меньшей мере около 3 ч, по меньшей мере около 3,5 ч, по меньшей мере около 4 ч, по меньшей мере около 4,5 ч, по меньшей мере около 5 ч, по меньшей мере около 6 ч или более. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу вводят в течение периода времени от около 2,5 ч до около 6 ч; например от около 3 ч до около 4 ч. В некоторых таких вариантах осуществления доза антитела к CD47 в инфузате составляет от около 0,05 мг/мл до около 0,5 мг/мл; например от около 0,1 мг/мл до около 0,25 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления примирующая доза может быть доставлена подкожно посредством инъекций, трансдермального пластыря, осмотического насоса и т.п., как известно в данной области техники.

После введения праймера и обеспечения периода времени, эффективного для повышения продукции ретикулоцитов, вводят терапевтическую дозу антитела к CD47. Терапевтическую дозу можно вводить несколькими различными способами. В некоторых вариантах осуществления две или более терапевтически эффективных доз вводят после введения праймера, например, в режиме еженедельного дозирования. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу антитела к CD47 вводят в виде двух или более доз возрастающей концентрации, в других случаях дозы эквивалентны.

В других вариантах осуществления начальную дозу антитела CD47, например примирующую дозу, вводят непрерывно, например, с помощью осмотического насоса, трансдермального пластыря и т.д., причем дозу вводят в течение по меньшей мере около 6 ч, по меньшей мере около 12 ч, по меньшей мере около 24 ч, по меньшей мере около 2 дней, по меньшей мере около 3 дней. Многие такие системы известны в данной области техники. Например, технология DUROS обеспечивает двухкамерную систему, отделенную поршнем. Один из отсеков состоит из осмотического двигателя, специально разработанного с избытком твердого NaCl, так что он остается в течение всего периода введения и обеспечивает постоянный осмотический градиент. Также он состоит из полупроницаемой мембраны на одном конце, через которую вода втягивается в осмотический двигатель и устанавливает большой и постоянный осмотический градиент между тканевой водой и осмотическим двигателем. Другой отсек состоит из раствора лекарственного средства с отверстием, из которого лекарственное средство высвобождается за счет осмотического градиента. Это помогает обеспечить местную и системную доставку лекарственных средств при имплантации у человека. Предпочтительным местом имплантации является подкожное размещение на внутренней стороне плеча.

После введения праймера и обеспечения периода времени, эффективного для повышения продукции ретикулоцитов, вводят терапевтическую дозу антитела к CD47. Терапевтическую дозу можно вводить несколькими различными способами. В некоторых вариантах осуществления две или более терапевтически эффективных доз вводят после введения праймера, например, в режиме еженедельного дозирования. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу антитела к CD47 вводят в виде двух или более доз возрастающей концентрации, в других случаях дозы эквивалентны. После примирующей дозы снижается гемагглютинация.

Циклы дозирования.

В настоящем документе представлены способы лечения человека, имеющего МДС или ОМЛ с мутацией p53, или уменьшения объема МДС или ОМЛ с мутацией p53, или снижения опухолевой нагрузки у пациентов с МДС или ОМЛ с мутацией p53 у человека, которые включают по меньшей мере один цикл (а) введения субъекту антитела к CD47 в дозе, превышающей или равной 10 мг антитела на кг массы тела; и (б) введение субъекту азацитина.

В другом аспекте способы лечения человека, имеющего МДС или ОМЛ с мутацией p53, или уменьшения объема МДС или ОМЛ с мутацией p53, или снижения опухолевой нагрузки у пациентов с МДС или ОМЛ с мутацией p53 у человека, предусмотренные в настоящем документе, могут включать по меньшей мере один цикл (а) введения субъекту агента против CD47 (например, антитела к CD47, например, Nu5F9-G4) в дозе, превышающей или равной 10 мг агента к CD47 (например, антитела) на кг массы тела; и (б) введение субъекту гипометилирующего агента.

Введение может происходить в одном или более циклах, например, первый цикл может иметь первую схему дозирования, а один или более последующих циклов могут иметь схему(ы) дозирования, которая(ые) отличается(ются) от схемы дозирования первого цикла (или является такой же). Антитело к CD47 можно вводить субъекту в рамках данного цикла в дозе от примерно 10 до примерно 67,5 мг антитела на кг массы тела, необязательно от 10 до 30 мг антитела на кг массы тела, необязательно от 15 до 60 мг антитела на кг массы тела, необязательно 10 мг антител на кг массы тела, 15 мг антител на кг массы

тела, 20 мг антител на кг массы тела, 30 мг антител на кг массы тела, 45 мг антител на кг массы тела, 60 мг антител на кг массы тела или 67,5 мг антител на кг массы тела. Антитело к CD47 можно вводить субъекту в заданном цикле, например, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз в четыре недели.

Примирующую дозу антитела к CD47 вводят субъекту в заданном цикле до введения субъекту антитела к CD47 в дозе более или равной 1 мг антитела на кг массы тела. Примирующая доза может составлять 1 мг антитела на кг массы тела. Примирующую дозу можно вводить субъекту в течение около 3 ч.

Антитело к CD47 можно вводить субъекту в первом цикле, включающем примирующую дозу 1 мг антитела на кг массы тела на 1 день с последующим введением дозы 30 мг антитела на кг массы тела один раз в неделю. Первый цикл может длиться 4 недели. Азацитидин можно вводить субъекту в первом цикле в дни 1-7 в дозе 75 мг/м² препарата. Азацитидин можно вводить субъекту в первом цикле в дни 1-5 в дозе 75 мг/м² препарата.

Агент к CD47 (например, антитело) можно вводить во втором цикле и дополнительных циклах по мере необходимости, например, как определено врачом. Дополнительные циклы могут содержать дозу по меньшей мере 10 мг (например, 10-50, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60 мг) антитела на кг массы тела один раз каждые 2 недели. Продолжительность второго цикла и дополнительных циклов может составлять 4 недели. Антитело к CD47 можно вводить в виде нескольких дополнительных циклов, которые определяют врачом. Антитело к CD47 можно вводить по меньшей мере на второй, третий, четвертый, пятый, шестой, седьмой, восьмой, девятый, десятый или более циклов, например, как определено врачом. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере второй цикл включает введение антитела один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере второй цикл включает введение антитела один раз каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере второй, третий, четвертый, пятый, шестой, седьмой, восьмой, девятый, десятый или более циклов содержат дозу по меньшей мере 10 мг (например, 10-50, 15-60, 30-60, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60 мг) антитела на кг массы тела один раз каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере третий, четвертый, пятый, шестой, седьмой, восьмой, девятый, десятый или более циклов содержат дозу по меньшей мере 10 мг (например, 10-50, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60 мг) антитела на кг массы тела один раз каждые 2 недели. Например, каждый 4-недельный цикл, следующий за первым циклом, может продолжаться по мере необходимости для субъекта, и каждый из них включает две общие дозы антитела к CD47, вводимые один раз в две недели, и каждая по меньшей мере 10 мг (например, 10-50, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60 мг) антител на кг массы тела. Антитело к CD47 можно вводить во втором цикле, включающем дозу 30 мг антитела на кг массы тела один раз в две недели. Второй цикл может длиться 4 недели. Азацитидин можно вводить субъекту во втором цикле в дни 1-5 или дни 1-7 при дозе 75 мг/м² лекарственного средства. Антитело к CD47 можно вводить в третьем цикле, включающем дозу 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые 2 недели. Третий цикл может длиться 4 недели. Азацитидин можно вводить субъекту в третьем цикле в дни 1-5 или дни 1-7 при дозе 75 мг/м² лекарственного средства. Антитело к CD47 можно вводить в четвертом цикле, включающем дозу 30 мг антитела на кг массы тела один раз в 2 недели. Четвертый цикл может длиться 4 недели. Азацитидин можно вводить субъекту в четвертом цикле в дни 1-5 или дни 1-7 при дозе 75 мг/м² лекарственного средства. Антитело к CD47 можно вводить в пятом цикле, включающем дозу 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые 2 недели. Пятый цикл может длиться 4 недели. Азацитидин можно вводить субъекту в пятом цикле в дни 1-5 или дни 1-7 при дозе 75 мг/м² лекарственного средства. Антитело к CD47 можно вводить в шестом цикле, включающем дозу 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые 2 недели. Шестой цикл может длиться 4 недели. Азацитидин можно вводить субъекту в шестом цикле в дни 1-5 или дни 1-7 при дозе 75 мг/м² лекарственного средства. Антитело к CD47 можно вводить в седьмом цикле, включающем дозу 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые 2 недели. Седьмой цикл может длиться 4 недели. Азацитидин можно вводить субъекту в седьмом цикле в дни 1-5 или дни 1-7 при дозе 75 мг/м² лекарственного средства. Антитело к CD47 можно вводить в восьмом цикле, включающем дозу 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые 2 недели. Восьмой цикл может длиться 4 недели. Азацитидин можно вводить субъекту в восьмом цикле в дни 1-5 или дни 1-7 при дозе 75 мг/м² лекарственного средства. Антитело к CD47 можно вводить в девятом цикле, включающем дозу 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые 2 недели. Девятый цикл может длиться 4 недели. Азацитидин можно вводить субъекту в девятом цикле в дни 1-5 или дни 1-7 при дозе 75 мг/м² лекарственного средства. Антитело к CD47 можно вводить в десятом цикле, включающем дозу 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые 2 недели. Десятый цикл может длиться 4 недели. Азацитидин можно вводить субъекту в десятом цикле в дни 1-5 или дни 1-7 при дозе 75 мг/м² лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления изобретения гипометилирующий агент, такой как азацитидин, вводят в комбинации с антителом к CD47. В некоторых вариантах реализации гипометилирующий агент, такой как азацитидин, вводят в комбинации с антителом к CD47. В некоторых вариантах осуществления изобретения азацитидин можно вводить субъекту во втором цикле, третьем цикле, четвертом цикле, пятом цикле, шестом цикле, седьмом цикле, восьмом цикле, девятом цикле, десятом цикле или в дополнительных циклах (например, как определено врачом), например, в дни 1-5 или дни 1-7 при дозе 75 мг/м² лекарственного средства.

Могут быть применены дополнительные циклы. Например, можно применять по меньшей мере один дополнительный цикл, необязательно, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более 20 дополнительных циклов. Режим дозирования по меньшей мере одного дополнительного цикла может быть таким же, как во втором цикле, необязательно, в котором часть схемы дозирования азациитидина прекращают после завершения 6 полных циклов. Необязательно, часть схемы дозирования азациитидина может быть продолжена после завершения 6 циклов, например, следуя протоколу дозирования один раз в месяц или один раз в два месяца. По меньшей мере один дополнительный цикл может длиться 4 недели.

В других примерах интервалы дозирования первого цикла и второго цикла являются одинаковыми (например, агент к CD47 вводят один раз в неделю), а интервалы дозирования третьего цикла и дополнительные циклы отличаются от первого и второго циклов (например, агент к CD47 вводят один раз каждые две недели). Интервалы дозирования третьего цикла и дополнительные циклы могут быть одинаковыми. Например, антитело к CD47 можно вводить в первом цикле, содержащем дозу антитела один раз в неделю; второй цикл, включающий дозу антитела один раз в неделю; третий цикл, включающий дозу антитела один раз каждые две недели; и дополнительные циклы, включающие дозу антитела один раз каждые две недели, например, как определено врачом. Первый цикл, второй цикл, третий цикл и дополнительные циклы могут длиться 4 недели.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к CD47 можно вводить субъекту по меньшей мере в трех отдельных циклах по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение дозы антитела один раз в неделю; второй цикл, включающий (2) введение дозы антитела один раз в неделю; и третий цикл, включающий (3) введение дозы антитела один раз в две недели. Азациитидин можно вводить субъекту во втором цикле в дни 1-5 или дни 1-7 при дозе 75 мг/м² лекарственного средства.

Также в настоящем документе описан способ лечения или уменьшения размера злокачественного новообразования у человека, включающий введение субъекту антитела к CD47 (Hu5F9-G4) и азациитидина в течение по меньшей мере трех отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в момент времени 0 (T₀), (2) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30-50, 30, 35, 40, 45, 50, 60 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю, начиная через неделю после T₀, с дополнительной (необязательной) нагрузочной дозой по меньшей мере 15 мг (например, 15-50, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60 мг) в день 8 и/или дополнительной (необязательной) нагрузочной дозой не менее 30 мг/кг (например, 30-50, 30, 35, 40, 45, 50, 60 мг) в день 11 (неделя 2) и (3) введение азациитидина в дозе 75 мг/м² в дни 1-5 или дни 1-7 второй цикл включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30-50, 30, 35, 40, 45, 50, 60 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение азациитидина в дозе 75 мг/м² в дни 1-5 или 1-7 второго цикла; и третий цикл включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30-50, 30, 35, 40, 45, 50, 60 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели и (2) введение азациитидина в дозе 75 мг/м² в дни 1-5 или 1-7 третьего цикла; Третий цикл может быть повторен в виде дополнительных циклов (например, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого и т.д.) без ограничения или, например, до тех пор, пока не сократится, исчезнет или не будет наблюдаться благоприятный клинический эффект. Также в настоящем документе описан способ лечения или уменьшения размера злокачественного новообразования у человека, включающий введение субъекту антитела к CD47 (Hu5F9-G4) и азациитидина в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в момент времени 0 (T₀), (2) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30-50, 30, 35, 40, 45, 50, 60 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю, начиная через неделю после T₀, с дополнительной (необязательной) нагрузочной дозой по меньшей мере 15 мг (например, 15-50, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60 мг) в день 8 и/или дополнительной (необязательной) нагрузочной дозой не менее 30 мг/кг (например, 30-50, 30, 35, 40, 45, 50, 60 мг) в день 11 (неделя 2) и (3) введение азациитидина в дозе 75 мг/м² в дни 1-5 или дни 1-7 и третий цикл включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30-50, 30, 35, 40, 45, 50, 60 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели, один раз в неделю или два раза в неделю и (2) введение азациитидина в дозе 75 мг/м² в дни 1-5 или 1-7 второго цикла; Третий цикл может быть повторен в виде дополнительных циклов (например, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого и т.д.) без ограничения или, например, до тех пор, пока не сократится, исчезнет или не будет наблюдаться благоприятный клинический эффект. При достижении и начиная с цикла 6 и далее азациитидин вместо этого можно вводить субъекту в дозе 75 мг/м² в течение семи дней каждые восемь недель. Как правило, антитело к CD47 и азациитидин продолжают вводить субъекту, как указано выше, до тех пор, пока субъект не будет терять клинический эффект, в результате полной ремиссии (CR) или смерти. Антитело к CD47 может представлять собой Hu5F9-G4. Злокачественное новообразование может представлять собой по меньшей мере одно из: миелодиспластический синдром

(МДС) с мутацией p53 (например, низкого, промежуточного или высокого риска) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с мутацией p53. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека, и способ включает введение субъекту антитела к CD47 и азациитидина в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1 и 4, (2) введение дозы по меньшей мере 15 мг антитела к CD47 на кг массы тела в день 8 (3) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела в дни 11, 15 и 22, и (3) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-5 или дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления второй цикл включает введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждом из дней 1-5. В некоторых вариантах осуществления второй цикл включает введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7. В некоторых вариантах осуществления второй цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока благоприятный клинический эффект не уменьшится или не исчезнет.

В некоторых вариантах реализации третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в четыре недели в день 1, (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-5 или дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-5 или дней 1-7. В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22 и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-5 или дней 1-7. В некоторых вариантах осуществления третий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться; необязательно антитело к CD47 и азациитидин вводят субъекту до тех пор, пока у субъекта не исчезнет благоприятный клинический эффект; необязательно антитело к CD47 представляет собой Hu5F9-G4.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека, и способ включает введение субъекту антитела к CD47 и азациитидина в течение по меньшей мере трех отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1 и 4, (2) введение дозы по меньшей мере 15 мг антитела к CD47 на кг массы тела в день 8, (3) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела в дни 11, 15 и 22, и (4) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; и третий цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека, и способ включает введение субъекту антитела к CD47 и азациитидина в течение по меньшей мере трех отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1 и 4, (3) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела в день 15 и 22, и (4) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; и третий цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться.

В некоторых вариантах осуществления четвертый цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления четвертый цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться; необязательно антитело к CD47 и азациитидин вводят субъекту до тех пор, пока у субъекта не исчезнет благоприятный клинический эффект; необязательно антитело к CD47 представляет собой Hu5F9-G4.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека с миелодиспластиче-

ским синдромом (МДС), при этом субъект имеет по меньшей мере одну мутацию p53, причем способ включает введение субъекту антитела к CD47 азацитидина в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, при этом первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1 и 4, (2) введение дозы по меньшей мере 15 мг антитела к CD47 на кг массы тела в день 8 (3) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела в дни 11, 15 и 22, и (4) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитидина в каждый из дней 1-7; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления второй цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22 и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитидина в каждый из дней 1-7. В некоторых вариантах осуществления третий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться; необязательно антитело к CD47 и азацитидин вводят субъекту до тех пор, пока у субъекта не исчезнет благоприятный клинический эффект; необязательно антитело к CD47 представляет собой Hu5F9-G4.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), при этом субъект имеет по меньшей мере одну мутацию p53, причем способ включает введение субъекту антитела к CD47 азацитидина в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, при этом первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 до 10 мг (например, от 1 до 5 мг, например 1, 2, 3, 4, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1 и 4, (2) введение дозы по меньшей мере 15 мг антитела к CD47 на кг массы тела в день 8, (3) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела в дни 11, 15 и 22, и (4) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитидина в каждый из дней 1-7; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитидина в каждый из дней 1-7. В некоторых вариантах осуществления второй цикл включает введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитидина в каждом из дней 1-5.

В некоторых вариантах осуществления второй цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления четвертый цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления пятый цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления шестой цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22 и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азацитидина в каждый из дней 1-7.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться; необязательно антитело к CD47 и азацитидин вводят субъекту до тех пор, пока у субъекта не исчезнет благоприятный клинический эффект; необязательно антитело к CD47 представляет собой Hu5F9-G4.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 60 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в четыре недели в день 1.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы по меньшей мере 60 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в две недели в дни 1 и 15.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель включает (1) введение дозы

по меньшей мере 60 мг антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22.

В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель дополнительно включает введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7. В некоторых вариантах осуществления третий цикл из четырех недель дополнительно включает введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-5.

Введение.

В способах, описанных в настоящем документе, композиции, например антитело к CD47 и необязательно дополнительный агент, вводят субъекту. Композиции можно вводить парентеральным, местным, внутривенным, внутрибрюшным, внутриопухолевым, пероральным, подкожным, внутриартериальным, внутричерепным, внутрибрюшинным, интраназальным или внутримышечным способом. Типичным путем введения является внутривенный или внутриопухолевый путь, хотя другие пути могут быть столь же кинически эффективными.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 и/или дополнительный агент вводят внутрибрюшинно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 и/или дополнительный агент вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 и/или дополнительный агент вводят внутритуморально. В одном варианте осуществления вводят примирующую дозу антитела к CD47 и доставляют примирующую дозу подкожно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 и дополнительный агент вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 и дополнительный агент вводят последовательно.

Активные агенты вводят в течение определенного периода времени для получения аддитивного или синергетического эффекта в отношении истощения раковых клеток у хозяина. Способы введения включают, без ограничений, системное введение, внутричерепное введение и т.д. Как правило, антитело к CD47 вводят в течение около 45 дней, около 30 дней, около 21 дня, около 14 дней, около 10 дней, около 8 дней, около 7 дней, около 6 дней, около 5 дней, около 4 дней, около 3 дней, около 2 дней, около 1 дня или, по существу, один день в качестве дополнительного агента. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят перед дополнительным агентом. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят после дополнительного агента. Агенты можно рассматривать как комбинированные, если схема введения такова, что уровень обоих агентов в сыворотке крови находится на терапевтическом уровне одновременно. Введение можно повторять при необходимости для истощения популяции раковых клеток.

Одно или более антител, описанных в настоящем документе, могут быть введены медицинским работником, необязательно врачом.

Одно или более антител, описанных в настоящем документе, могут быть введены субъектом.

Клинический результат.

Способы, описанные в настоящем документе, приводят по меньшей мере к одному улучшенному конечному показателю по сравнению с исходным уровнем.

Способ, описанный в настоящем документе, может привести к объективному ответу (ОО) у субъекта. Объективный ответ - это частичный ответ или полная ремиссия, как это определено Cheson по классификации Лугано или аналогичными критериями ответа НХЛ.

Способ, раскрытый в настоящем документе, может привести к контролю заболевания субъекта. Контроль заболевания представляет собой стабильное заболевание плюс объективный ответ. Способ, описанный в настоящем документе, может привести к частичному ответу (ЧО) у субъекта. ЧО представляет собой уменьшение массы размера опухоли по меньшей мере на 50% посредством критериев визуализации (КТ или ПЭТ-КТ) без полного исчезновения опухолевых очагов. По критериям ПЭТ/КТ ЧО соответствует описанному выше или определяется сниженным метаболическим поглощением по сравнению с исходным уровнем и остаточными массами любого размера (критерии Лугано, Cheson et al., JCO 2014).

Способ, описанный в настоящем документе, может привести к полному ответу (ПО) у субъекта. Cheson et al., JCO 2014.

Способ, описанный в настоящем документе, может привести к стабильному заболеванию (СЗ) у субъекта. Cheson et al., JCO 2014.

Способ, описанный в настоящем документе, может уменьшать размер злокачественного новообразования по сравнению с исходным уровнем, причем исходный уровень определяют до введения антитела к CD47.

Способ, описанный в настоящем документе, может привести к изменению рефрактерности к азациитидину у субъекта.

Фармацевтические композиции.

Предложенное здесь антитело может быть включено в состав любой подходящей фармацевтической композиции и может вводиться любым подходящим способом введения. Подходящие пути введения включают, без ограничений, интраартериальный, внутрикожный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутривенный, назальный, парентеральный, ингаляционный и подкожный путь введения.

Фармацевтическая композиция может содержать одно или более фармацевтических эксципиентов.

Можно использовать любой подходящий фармацевтический эксципиент, и специалист в данной области способен выбрать подходящие фармацевтические эксципиенты. Соответственно, фармацевтические эксципиенты, представленные ниже, предназначены для иллюстрации, а не ограничения. Дополнительные фармацевтические вспомогательные эксципиенты включают, например, описанные в Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009), полностью включенной в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антивспенивающий агент. Можно использовать любой подходящий антивспенивающий агент. В некоторых аспектах антивспенивающий агент выбран из спирта, эфира, масла, воска, силикона, поверхностно-активного вещества и их комбинаций. В некоторых аспектах антивспенивающий агент выбирают из минерального масла, растительного масла, этиленбис-стеарамида, парафинового воска, сложного эфира, воска жирного спирта, длинноцепочечной жирной кислоты, сложного эфира жирной кислоты, сложного эфира жирных кислот, фторсиликона, сополимера полиэтиленгликоля-полипропиленгликоля, сополимера полиэтилсилоксана-полипропиленгликоля, простого эфира, октилсилоксана-диоксида кремния, простого эфира, октилового спирта, этилового спирта, 2-этил-гексанола, диметикона, олеила, симетикона и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соразтворитель. Иллюстративные примеры соразтворителей включают этанол, полиэтиленгликоль, бутиленгликоль, диметилацетамид, глицерин, пропиленгликоль и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит буфер. Иллюстративные примеры буферов включают ацетат, борат, карбонат, лактат, малат, фосфат, цитрат, гидроксид, диэтаноламин, моноэтаноламин, глицин, метионин, гуаровую камедь, глутамат мононатрия и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит носитель или наполнитель. Иллюстративные примеры носителей или наполнителей включают лактозу, мальтодекстрин, маннит, сорбит, хитозан, стеариновую кислоту, ксантановую камедь, гуаровую камедь и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит поверхностно-активное вещество. Иллюстративные примеры поверхностно-активных веществ включают d-альфа-токоферол, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, хлорид цетилпиридиния, доцовый натрий, глицерилбегенат, глицерилмоноолеат, гидроксистерат на основе лауриновой кислоты, гидроксистерат макрогола 15, миристатиловый спирт, фосфолипиды, полиоксипропиленалкиловые эфиры, сложные эфиры полиоксипропиленсорбитана, полиоксиглицериды, стеаратилсульфат натрия, полиоксиглицериды, лаурилсульфат натрия, сложные эфиры сорбитана, полиэтилен-лаурилсульфат (гликоль) и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит агент, препятствующий слеживанию. Иллюстративные примеры агентов, препятствующий слеживанию, включают фосфат кальция (трехосновный), гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, оксид магния и их комбинации.

Другие вспомогательные эксципиенты, которые можно использовать с фармацевтическими композициями, включают, например, альбумин, антиоксиданты, антибактериальные агенты, антигрибковые агенты, биоабсорбируемые полимеры, хелатирующие агенты, контролируемые высвобождающие агенты, разбавители, диспергирующие агенты, усилители растворения, эмульгирующие агенты, гелеобразующие агенты, мази-основы, усилители проникновения, консерванты, солюбилизующие агенты, растворители, стабилизирующие агенты, сахара и их комбинации.

Конкретные примеры каждого из этих агентов описаны, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009), The Pharmaceutical Press, включенной в качестве ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет растворитель. В некоторых аспектах растворитель представляет собой физиологический раствор, такой как стерильный изотонический раствор физиологического раствора или раствор декстрозы. В некоторых аспектах растворитель представляет собой воду для инъекции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции находятся в форме частиц, таких как микрочастица или наночастица. Микрочастицы и наночастицы могут быть образованы из любого подходящего материала, такого как полимер или липид. В некоторых аспектах микрочастицы или наночастицы представляют собой мицеллы, липосомы или полимеромы.

В данном документе дополнительно предложены безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие антитело, поскольку вода может способствовать разложению некоторых антител.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, представленные в данном документе, могут быть получены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях с низким содержанием влаги или низкой влажностью.

Фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат лактозу и по меньшей мере один активный ингредиент, который содержит первичный или вторичный амин, может быть безводным, если избегается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время изготовления, упаковки и/или хранения.

Безводную фармацевтическую композицию следует готовить и хранить таким образом, чтобы со-

хранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что они могут быть включены в подходящие наборы рецептур. Примеры подходящей упаковки включают в себя, без ограничений, герметично запечатанные пеноматериалы, пластмассы, контейнеры с разовой дозой (например, флаконы), блистерные упаковки и отрывные пакетики.

В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенное в настоящем документе, приготовлено в виде лекарственных форм для парентерального введения. Лекарственные формы для парентерального введения можно вводить субъектам различными путями, включая, но не ограничиваясь ими, подкожный, внутривенный (включая инфузии и болюсные инъекции), внутримышечный и внутриартериальный пути. Поскольку их введение обычно обходит естественную защиту субъекта от загрязняющих веществ, лекарственные формы для парентерального введения обычно стерильны или могут подвергаться стерилизации перед введением субъекту. Примеры лекарственных форм для парентерального введения включают, но не ограничиваются ими, растворы, готовые для инъекций, сухие (например, лиофилизированные) препараты, готовые к растворению или суспендированию в фармацевтически приемлемом носителе для инъекций, суспензии, готовые для инъекций, и эмульсии. Подходящие носители, которые можно использовать для лекарственных форм для парентерального введения, хорошо известны специалистам в данной области. Примеры включают, но не ограничиваются ими: воду для инъекций USP; водные носители, такие как, помимо прочего, раствор для инъекций хлорида натрия, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекций и раствор Рингера для инъекций с лактатом; смешиваемые с водой носители, такие как, но не ограничиваясь ими, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные носители, такие как, но не ограничиваясь ими, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиририлат и бензилбензоат. Вспомогательные вещества, повышающие растворимость одного или более описанных здесь антител, также могут быть включены в лекарственные формы для парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма для парентерального введения является лиофилизированной. Примеры лиофилизированных составов описаны, например, в патенте США № 6267958 и 6171586; и WO 2006/044908; каждый из которых включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

При лечении человека врач определяет дозировку, которую он считает наиболее подходящей, в соответствии с профилактическими или лечебными целями, а также в соответствии с возрастом, массой тела, состоянием и другими факторами, характерными для субъекта, подлежащего лечению. В определенных вариантах осуществления композиция, предложенная в данном документе, представляет собой фармацевтическую композицию или одну единичную лекарственную форму. Предлагаемые здесь фармацевтические композиции и единичные лекарственные формы содержат профилактически или терапевтически эффективное количество одного или более профилактических или терапевтических антител.

Количество антитела или композиции, которое будет эффективным для профилактики или лечения расстройства, или одного или более его симптомов, будет варьироваться в зависимости от природы и тяжести заболевания или состояния, и пути введения антитела. Частота и дозировка также будут варьироваться в зависимости от факторов, специфичных для каждого субъекта, в зависимости от конкретной терапии (например, терапевтических или профилактических агентов), тяжести расстройства, заболевания или состояния, пути введения, а также возраста, тела, массы, ответа и анамнеза субъекта. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-реакция, полученных в тест-системах *in vitro* или на животных моделях.

Различные терапевтически эффективные количества могут быть применимы для различных заболеваний и состояний, как общеизвестно специалистам в данной области техники. Точно так же количества, достаточные для предотвращения, сдерживания, лечения или облегчения таких нарушений, но недостаточные для того, чтобы вызвать побочные эффекты или достаточные для того, чтобы снизить побочные эффекты, связанные с антителами, представленными в настоящем документе, также охватываются количествами доз и графиками частоты введения, представленными в настоящем документе. Кроме того, когда субъекту вводят несколько доз композиции, представленной в данном документе, не все дозировки должны быть одинаковыми. Например, дозировка, вводимая субъекту, может быть увеличена для улучшения профилактического или терапевтического эффекта композиции или может быть сокращена для уменьшения одного или более побочных эффектов, которые испытывает конкретный субъект.

В определенных вариантах осуществления лечение или предотвращение может быть начато с одной или более нагрузочными дозами антитела или композиции, предложенных в данном документе, с последующей одной или более поддерживающими дозами.

В определенных вариантах осуществления доза антитела или композиции, предложенных в данном документе, может быть введена для достижения устойчивой концентрации антитела в крови или сыворотке субъекта. Концентрация в равновесном состоянии может быть определена путем измерения в соответствии с методиками, доступными специалистам или может быть основана на физических характеристиках субъекта, таких как рост, масса и возраст.

Как более подробно обсуждается в других разделах настоящего описания, антитело, предложенное

в данном документе, необязательно может быть введено с одним или более дополнительными агентами, пригодными для профилактики или лечения заболевания или расстройства. Эффективное количество таких дополнительных агентов может зависеть от количества антител, присутствующих в составе, типа расстройства или лечения и других факторов, известных в данной области или описанных в настоящем документе.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" означает вспомогательное вещество, которое пригодно для получения фармацевтической композиции, которая обычно является безопасной, нетоксичной и желательной, и включает вспомогательные вещества, которые являются приемлемыми для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения у человека. Такие эксципиенты могут быть твердыми, жидкими, полутвердыми или, в случае аэрозольной композиции, газообразными.

"Фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры" означают соли и сложные эфиры, которые являются фармацевтически приемлемыми и имеют требуемые фармакологические свойства. Такие соли включают соли, которые могут образовываться, когда кислые протоны, присутствующие в соединениях, способны реагировать с неорганическими или органическими основаниями. Подходящие неорганические соли включают те, которые образованы с щелочными металлами, например натрий и калий, магний, кальций и алюминий. Подходящие органические соли включают соли, образованные с органическими основаниями, такими как аминовые основания, например этаноламин, диэтианоламин, триэтианоламин, трометамин, N-метилглюкамин и т.п. Такие соли также включают кислотно-аддитивные соли, образованные неорганическими кислотами (например, хлористоводородной и бромистоводородной кислотами) и органическими кислотами (например, уксусной кислотой, лимонной кислотой, малеиновой кислотой и алкан- и аренсульфокислотами, такими как метансульфокислота и бензолсульфокислота). Фармацевтически приемлемые сложные эфиры включают сложные эфиры, образованные карбоксильными, сульфонилокси- и фосфоноксигруппами, присутствующими в соединениях, например, C₁₋₆ алкиловые эфиры. При наличии двух присутствующих кислотных групп фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир может представлять собой монокислотную моносоль или сложный эфир или дисоль или эфир; и аналогичным образом, когда присутствует более двух кислотных групп, некоторые или все такие группы могут быть преобразованы в соль или этерифицированы. Соединения, названные в данном изобретении, могут присутствовать в несольевой или неэтерифицированной форме, или в солевой и/или этерифицированной форме, и предполагается, что названия таких соединений включают как исходное (несольевое и неэтерифицированное) соединение, так и его фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры. Кроме того, некоторые соединения, приведенные в данном изобретении, могут присутствовать более чем в одной стереоизомерной форме, и предполагается, что названия таких соединений включают все отдельные стереоизомеры и все смеси (будь то рацемические или другие) таких стереоизомеров.

Термины "фармацевтически приемлемый", "физиологически переносимый" и их грамматические вариации, поскольку они относятся к композициям, носителям, разбавителям и реагентам, применяются взаимозаменяемо и означают, что материалы можно вводить человеку возникновения нежелательных физиологических эффектов в такой степени, которая препятствует введению композиции.

Наборы.

Также в настоящем документе описаны наборы, включающие активные агенты, например антитело к CD47 и, необязательно, дополнительный агент, их составы и инструкции по применению. Набор может дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный реагент, например азациитидин. Наборы, как правило, содержат этикетку, указывающую предполагаемое применение содержимого набора. Термин "этикетка" включает в себя любой письменный или записанный материал, поставляемый вместе с набором или иным образом сопровождающий набор.

Также предложены наборы для применения в различных способах, описанных в настоящем документе. Наборы по настоящему изобретению включают праймер и агент к CD47. В некоторых вариантах осуществления набор содержит два или более праймерных агента. В некоторых вариантах осуществления набора содержит два или более антитела к CD47. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения праймер представлен в лекарственной форме (например, примиряющей лекарственной форме). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения праймер представлен в двух или более различных лекарственных формах (например, двух или более различных примиряющих лекарственных формах). В некоторых вариантах осуществления агента к CD47 представлен в лекарственной форме (например, терапевтически эффективной лекарственной форме). В некоторых вариантах осуществления агента к CD47 представлен в двух или более различных лекарственных формах (например, двух или более различных терапевтически эффективных дозированных формах). В контексте набора праймер и/или агент к CD47 могут поставляться в жидкой или твердой форме в любой удобной упаковке (например, в пакетиках-стиках, дозированных упаковках и т.д.).

В дополнение к вышеуказанным компонентам, наборы для субъектов могут дополнительно включать (в определенных вариантах осуществления) инструкции по применению к субъекту способов лечения. Эти инструкции могут присутствовать в наборах в различных формах, одна или более из которых могут быть в наборе. Одна из форм, в которой могут присутствовать эти инструкции, представляет собой печатную информацию на подходящем носителе или подложке, например, листе или листах бумаги, на

которых напечатана информация, в упаковке набора, вкладыше и т.п. Еще одной формой этих инструкций является машиночитаемый носитель, например дискета, компакт-диск (CD), флэш-накопитель и т.п., на котором записана информация. Еще одной формой этих инструкций, которая может присутствовать, является адрес веб-сайта, на который можно перейти через Интернет для доступа к информации на удаленном веб-сайте.

Примеры

Ниже приведены примеры конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения. Примеры приведены только в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Были предприняты усилия для обеспечения точности применяемых чисел (например, количества, температуры и т.д.), но некоторые экспериментальные ошибки и отклонения, разумеется, должны быть разрешены.

В практике настоящего изобретения будут применяться, если не указано иное, общепринятые методы белковой химии, биохимии, техники рекомбинантной ДНК и фармакологии, известные специалистам в данной области техники. Такие методы подробно описаны в литературе. См., например, T.E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook, et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd Edition, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey and Sundberg *Advanced Organic Chemistry* 3rd Ed. (Plenum Press) Vols A and B(1992).

Пример 1. Hu5F9-G4 в комбинации с азациитидином у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями.

Введение.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является распространенным гематологическим злокачественным новообразованием, частота которого возрастает с 3:100000 у молодых людей до более чем 20:100000 у пожилых людей. Для пациентов в возрасте 60 лет общая выживаемость (ОВ) составляет от 40 до 50%, но только 5% для пациентов >60 лет. Большинство вновь диагностированных пациентов с ОМЛ старше 60 лет. В этой популяции пациентов стандартная индукционная химиотерапия часто невозможна по причине повышенных показателей смертности, связанной с лечением, из-за возраста и сопутствующих заболеваний. Стандартом лечения больных ОМЛ, которым противопоказана комбинированная химиотерапия, является лечение гипометилирующими агентами (азациитидин или децитабин) или низкими дозами цитарабина. Несмотря на эти способы лечения первой линии средняя общая выживаемость (ОВ) составляет всего приблизительно 10 месяцев. При всех типах ОМЛ часто встречаются рецидивы заболевания, несмотря на первоначальный терапевтический ответ, и это представляет собой наиболее частую причину смерти. Стандартная химиотерапия и аллогенная трансплантация стволовых клеток (при их использовании) часто не могут уничтожить все опухолевые клетки и приводят к отбору устойчивых к химиотерапии субклонов, размножающихся и способствующих лейкемии. Пациентов, невосприимчивых к терапии спасения, лечат паллиативно, так как современные варианты лечения крайне ограничены. Медиана выживаемости у этих пациентов составляет 2 месяца. Кроме того, пациенты с впервые диагностированным миелодиспластическим синдромом (МДС) промежуточного или высокого риска, а также те, у кого был рецидив после стандартного лечения, имеют плохой прогноз и высокий риск прогрессирования ОМЛ. Таким образом, существует острая необходимость в новых методах лечения пациентов с рецидивирующим/рефрактерным (Р/Р) ОМЛ и МДС, пациентов с недавно диагностированным ОМЛ, которым противопоказана индукционная химиотерапия по возрасту и сопутствующим заболеваниям, а также вновь диагностированных пациентов с промежуточным/высоким/очень высоким риском МДС. Hu5F9-G4 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое блокирует антифагоцитарный сигнал CD47, который в высокой степени экспрессируется на раковых клетках, включая ОМЛ, и служит ключевым сигналом уклонения от иммунного ответа при раке. Hu5F9-G4 связывает CD47 и блокирует его взаимодействие со своим лигандом, сигнальным регуляторным белком альфа (SIRP α), на фагоцитарных клетках, что приводит к фагоцитарной элиминации раковых клеток. Лечение Hu5F9-G4 в неклинических ксенотрансплантатных моделях ОМЛ человека приводит к стойкому устранению признаков лейкемического заболевания в периферической крови и костном мозге, что приводит к длительным ремиссиям у большого процента мышей, получавших лечение. Hu5F9-G4 был исследован в ходе фазы 1 исследований солидных опухолей и ОМЛ. Отмечалось хорошая переносимость монотерапии Hu5F9-G4, а максимальная переносимая доза (MTD) не была достигнута в ходе фазы 1 исследования. На основании неклинического тестирования предполагается, что Hu5F9-G4 будет демонстрировать значительную антилейкемическую активность у пациентов с ОМЛ или МДС промежуточного/высокого/очень высокого риска. Кроме того, добавление Hu5F9-G4 к гипометилирующим агентам со стандартным лечением (азациитидином) может усиливать антилейкемическую активность. В этом испытании будет оцениваться антилейкемическая активность монотерапии Hu5F9-G4 у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ или МДС, а также будет обеспечено продолжение лечения пациентов в фазе 1 исследования ОМЛ, которые получают постоянную клиническую пользу от монотерапии Hu5F9-G4. Кроме того, безопасность и противоопухолевая активность Hu5F9-G4 в комбинации с азациитидином будут исследованы у

пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ или МДС, у пациентов с ОМЛ, ранее не получавших лечения, которым не подходит стандартная индукционная химиотерапия, и у недавно диагностированных пациентов с МДС промежуточного/высокого/очень высокого риска.

Дизайн и схема исследования.

На фиг. 1 представлена схема структуры исследования для следующего: фаза 1b исследования монотерапии Nu5F9-G4 или Nu5F9-G4 в комбинации с азациитидином у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями. В исследование включали 3 группы пациентов.

1. Когорты R/R. Пациенты с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ или МДС, которые ранее не получали Nu5F9-G4, получали монотерапию Nu5F9-G4 в вводной когорте для оценки безопасности, или Nu5F9-G4, в комбинации с азациитидином в расширенной когорте этого исследования (общее количество пациентов - до 46).

2. Когорты TN/U. Пациенты с ОМЛ, которым не подходит стандартная индукционная химиотерапия, и пациенты с МДС промежуточного/высокого/очень высокого риска по IPSS-R, ранее не получавшие лечения, которые получали Nu5F9-G4 в комбинации с азациитидином в этом исследовании, по крайней мере, 91 пациент с МДС от промежуточного до очень высокого риска, получавших лечение (общее количество пациентов - до 121). TN/U обозначает ранее не получавшего лечения пациента/пациента, несоответствующего критериям для получения лечения (для стандартной индукционной химиотерапии).

3. Когорта пролонгированного исследования. Пациенты, получавшие Nu5F9-G4 на фазе 1 исследования рецидивирующего или рефрактерного ОМЛ, которые продолжают получать монотерапию Nu5F9-G4 в этом исследовании (общее количество пациентов - до 8).

Дизайн исследования - когорта R/R.

Когорта R/R оценивалась в 2 этапа. 10 пациентов (когорта R/R для оценки безопасности) прошли вводное лечение для оценки профиля безопасности монотерапии Nu5F9-G4 в этой популяции R/R. Основываясь на совокупных клинических данных, данных по безопасности, фармакокинетике и фармакодинамических данных в когорте безопасности R/R, руководящий комитет по клиническим испытаниям (CTSC) определил, может ли регистрация начаться на стадии расширения исходной когорты R/R, в которой в общей сложности до 36 дополнительных пациентов расширенной когорты R/R получали лечение для оценки клинической активности Nu5F9-G4 в комбинации с азациитидином. В расширенной когорте R/R Nu5F9-G4 вводили в дозе 1 мг/кг два раза в неделю в течение 1 недели (день 1 и день 4); 15 мг/кг в день 8; 30 мг/кг в день 11 и день 15; и 30 мг/кг еженедельно с дня 22 до конца цикла 2, затем 30 мг/кг каждые 2 недели начиная с цикла 3 и далее, как показано в табл. 2, на основе клинических, фармакокинетических и фармакодинамических данных и для оценки более удобного режима дозирования. Если пациент получил лечение только в день 1 цикла, пациент может перейти на новый режим дозирования в этом цикле и в последующем, для баланса цикла.

При изучении повышенной дозы или частоты дозирования дополнительные когорты будут использовать стандартный дизайн 3+3. На основании новых клинических данных, в том числе данных об эффективности, расширенная когорта R/R может быть увеличена до 36 пациентов, как определено CTSC.

Таблица 2

Доза и график для когорты R/R ОМЛ/МДС

		График дозирования (день 28-дневного цикла)		
		Цикл 1	Цикл 2	Цикл 3+
R/R ОМЛ/МДС (когорта для оценки безопасности)	Nu5F9-G4 — 1 мг/кг в/в	День 1, 4	--	
	Nu5F9-G4 — 15 мг/кг в/в	День 8	--	
	Nu5F9-G4 — 30 мг/кг в/в	День 11, 15, 22	День 1, 8, 15, 22	День 1, 8, 15, и 22
R/R ОМЛ/МДС (когорта расширения)	Nu5F9-G4 — 1 мг/кг в/в	День 1, 4	--	
	Nu5F9-G4 — 15 мг/кг в/в	День 8	--	
	Nu5F9-G4 — 30 мг/кг в/в	День 11, 15, 22	День 1, 8, 15, 22	День 1 и 15
	Азациитидин — 75 мг/м ² п/к или в/в	День 1–7	День 1–7	День 1–7

Режим поддерживающей дозы Nu5F9-G4 в расширенной когорте R/R был изменен на раз в 2 недели, начиная с цикла 3. Азациитидин вводят в соответствии с маркировкой для конкретного региона: подкожно (п/к) в Великобритании или США; внутривенно (IV) только в США. Дизайн исследования - уровни дозы когорты TN/U.

Все пациенты в когорте TN/U получают Nu5F9-G4 в комбинации с азациитидином. Nu5F9-G4 вводили два раза в неделю в течение цикла 1, день 11, а затем еженедельно, начиная с цикла 1, день 15 и далее, как показано в табл. 3. Этот режим дозирования был выбран на основании новых клинических, фармакокинетических и фармакодинамических данных. Поскольку дозировка изменяется с двух раз в неделю на еженедельную (начиная с 3-й недели цикла 1 и далее), пациенты, получавшие лечение по предыдущему

режиму, перешли на новый (еженедельный) график дозирования в следующем цикле или по решению исследователя. Если пациент получил лечение только в день 1 цикла, пациент может перейти на новый режим дозирования для баланса этого или последующего цикла. Азацитидин вводили в соответствии с информацией по медицинскому применению лекарственного средства для конкретного региона, либо п/к, либо в/в, в стандартной дозе 75 мг/м² в дни 1-7 каждого 28-дневного цикла для обеих уровней дозы. Nu5F9-G4 давали по меньшей мере 1 ч после завершения инфузии/инъекции азацитидина.

Таблица 3

		График дозирования (день 28-дневного цикла)	
		Цикл 1	Цикл 2
Коэффициент оценки дозы TN/U Уровень 1	Nu5F9-G4 — 1 мг/кг в/в	День 1, 4	--
	Nu5F9-G4 — 15 мг/кг в/в	День 8	--
	Nu5F9-G4 — 30 мг/кг в/в	День 11, 15, 22	День 1, 8, 15, 22
	Азацитидин — 75 мг/м ² п/к или в/в	День 1-7	День 1-7
Когорта расширения TN/U: 30 мкг/кг, в/в	Nu5F9-G4 — 30 мг/кг в/в	День 1, 4	--
		День 8	--
		День 11, 15, 22	День 1, 8, 15, 22
	Азацитидин — 75 мг/м ² п/к или в/в	День 1-7	День 1-7

Оценка дозы Nu5F9-G4 началась с установленного уровня дозы, показанного в табл. 2. Решения, связанные с возможным повышением или снижением дозы, основывались на первых 4 неделях лечения в текущей когорте, называемых "периодом оценки дозолимитирующей токсичности (DLT)", в сочетании с текущими оценками для пациентов в предыдущих когортах, которые продолжали терапию более 4 недель. Решения относительно дополнительных когорт для дальнейшего уточнения максимально переносимой дозы (MTD) или рекомендуемой дозы и графика фазы 2 (RP2DS) принимались CTSC. CTSC может создавать дополнительные когорты доз для оценки с использованием дизайна 3+3, включая, помимо прочего, добавление дополнительных когорт доз, добавление шагов промежуточной дозы (например, дополнительный шаг повышения дозы пациента), уменьшение шагов промежуточной дозы (например, удаление шага повышения дозы пациента) или изучение схемы дозирования еженедельно или каждые 4 недели, если это подтверждается новыми фармакокинетическими и клиническими данными.

Дизайн исследования - когорта пролонгированного исследования.

В испытании фазы 1 Nu5F9-G4 у пациентов с R/R ОМЛ, пациенты, получавшие клинический эффект от Nu5F9-G4, непрерывно получали Nu5F9-G4. Эти пациенты могут продолжать прием терапии Nu5F9-G4 в соответствии с данным протоколом в когорте пролонгированного исследования. Пациенты в когорте пролонгированного исследования могут получать один и тот же уровень дозы и иметь график (т.е. два раза в неделю) монотерапии Nu5F9-G4, что и ранее на фазы 1 исследования ОМЛ, или могут перейти на дозу один раз в неделю по усмотрению исследователя и с одобрением спонсора. Пациенты, получающие препарат два раза в неделю, могут перейти на новый (еженедельный) режим дозирования в следующем цикле или по решению исследователя. Если пациент получил лечение только в день 1 цикла, пациент может перейти на новый режим дозирования в этом цикле и в последующем, для баланса цикла. Пациенты в когорте пролонгированного исследования, состояние которых прогрессирует на терапии, которые больше не получают клинической пользы или у которых возникает неприемлемая токсичность Nu5F9-G4, будут исключены из исследования.

Таблица 4

		График дозирования (день 28-дневного цикла)
		Все циклы
Пролонгированное исследование ОМЛ	Nu5F9-G4 — продолжать тот же уровень дозы, что и в предыдущем исследовании (до 30 мг/кг) внутривенно	График дозирования может быть два раза в неделю (день 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25), один раз в неделю (день 1, 8, 15, 22) или в соответствии с измененной рекомендуемой дозой для фазы 2 и график, установленный CTSC.

Критерии соответствия пациента.

Критерии включения. Все пациенты:

1. Соблюдены следующие критерии для соответствующей когорты:

а. все когорты R/R (соблюдено i или ii):

i. патологически подтвержденный ОМЛ (по классификации ELN 2017 г.; Döhner 2017), рецидиви-

рующий или рефрактерный к предшествующей терапии либо гипометилирующим агентом (таким как азациитидин или децитабин), неинтенсивной химиотерапией (например, низкими дозами цитарабина-рибозиды) и/или венетоклакса. Лечение ограничено 1 предшествующей линией терапии. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток пациентам в стадии ремиссии не будет считаться линией терапии ОМЛ или

ii. подтвержденные МДС, определенные в соответствии с классификацией.

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которые либо рефрактерны к гипометилирующему агенту (который определяется как прогрессирование заболевания в соответствии с критериями IWG 2006 [Cheson 2006] в любое время после начала применения гипометилирующего агента или отсутствием достижения объективного ответа по критериям IWG 2006 после 4 циклов), либо имеет рецидив или непереносимость предшествующей терапии гипометилирующим агентом, неинтенсивной химиотерапии или таргетной терапии. Лечение ограничено 1 предшествующей линией терапии гипометилирующими агентами (включая экспериментальные гипометилирующие агенты) для всех пациентов с рецидивирующим или рефрактерным МДС.

b. Все когорты TN/U (соблюдены i или ii):

i. Ранее не получавшие лечения пациенты с МДС, определенные в соответствии с классификацией ВОЗ, с категорией риска IPSS-R (Greenberg 2012) промежуточного, высокого или очень высокого риска. Допускается предшествующая и одновременная терапия гидроксимочевинной, пероральным этопозидом, эритроидными и/или миелоидными факторами роста.

ii. Ранее не получавшие лечение пациенты с гистологическим подтверждением ОМЛ согласно критериям ВОЗ, которым не подходит лечение стандартной схемой индукции цитарабином и антрациклином из-за сопутствующей патологии, возраста или других факторов или пациенты, которые отказываются от такой терапии.

c. Когорта пролонгированного исследования. Пациенты, получающие активную терапию Nu5F9-G4 в рамках фазы 1 исследования ОМЛ (SCI-CD47-002), которые, по оценке исследователя, получают клиническую пользу.

2. Количество лейкоцитов $\leq 20 \times 10^3$ /мкл перед первой дозой исследуемого препарата и перед каждой дозой Nu5F9-G4 для цикла 1. Пациентов с лейкоцитами $> 20 \times 10^3$ /мкл можно лечить гидроксимочевинной (до 4 г/сут) на протяжении всего исследования, чтобы снизить лейкоциты до $\leq 20 \times 10^3$ /мкл. Пероральный этопозид (до 200 мг перорально [перорально]/день) можно назначать в качестве альтернативы гидроксимочевине у пациентов с непереносимостью гидроксимочевины или в случае неспособности получить достаточного снижения количества лейкоцитов с помощью гидроксимочевины.

3. Пациент предоставил информированное согласие.

4. Субъект должен быть готов и способен посещать клинику и процедуры, изложенные в протоколе исследования.

Только когорты R/R и TN/U (критерии 5-9 НЕ применимы для когорты пролонгированного исследования):

5. Мужской или женский пол, возраст ≥ 18 лет.

6. Оценка эффективности Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) от 0 до 2.

7. Готовность пройти переливание крови, если это будет сочтено клинически необходимым.

8. Завершено перекрестное сопоставление крови перед лечением (как подробно описано в разделе 7.3.4).

9. Гематологические и биохимические индексы в пределах диапазонов, приведенных ниже:

a. аспаратаминотрансфераза (АСТ)/глутаминовая щавелевоуксусная трансминаза сыворотки (SGOT) и аланинаминотрансфераза (АЛТ)/сывороточная глутаминовая пировиноградная трансминаза (SGPT) $\leq 5 \times$ верхняя граница нормы (ВГН);

b. билирубин $\leq 1,5 \times$ ВГН или $3,0 \times$ ВГН и в основном неконъюгированный, если у пациента есть документально подтвержденный анамнез синдрома Жильбера или его генетический эквивалент;

c. креатинин сыворотки $\leq 1,5 \times$ ВГН или расчетная скорость уровня гломерулярной фильтрации (УГФ) ≥ 40 мл/мин/1,73 м².

10. Пациентки детородного возраста не должны кормить грудью или планировать беременность и должны иметь отрицательный результат теста мочи или сыворотки на беременность в течение 30 дней до включения в исследование и в течение 72 ч до первого введения исследуемого препарата.

11. Пациентки детородного возраста должны быть готовы использовать 1 высокоэффективный метод контрацепции во время исследования и продолжать его применение в течение 4 месяцев после последней дозы Nu5F9-G4 или азациитидина в зависимости от того, что закончится позже (раздел 4.5.1).

12. Пациенты мужского пола, которым не проводилась вазэктомия и которые ведут половую жизнь с женщинами детородного возраста, должны быть готовы использовать барьерный метод контрацепции во время исследования и в течение 4 месяцев после последней дозы Nu5F9-G4 или азациитидина, в зависимости от того, что закончится позже (раздел 4.5.2).

13. Готовность предоставить согласие на обязательную биопсию костного мозга (трефинацию) до и

во время лечения за исключением случаев, когда это невозможно по решению исследователя.

Критерии исключения.

1. Предшествующее лечение агентами, нацеленными на CD47 или SIRP α (за исключением Hu5F9-G4 для пациентов в когорте пролонгированного исследования).

2. Предшествующая противолейкемическая терапия, включая, помимо прочего, химиотерапию (за исключением гидроксимочевины или перорального этопозида), таргетную терапию, иммунотерапию или лучевую терапию в течение 4 недель до введения дозы Hu5F9-G4 в день 1.

Примечание: локальная лучевая терапия вне центральной нервной системы (вне ЦНС), предыдущая гормональная терапия агонистами люлиберина (LHRH) при раке предстательной железы и лечение бисфосфонатами и ингибиторами лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL) не являются критериями исключения.

3. Только когорты TN/U: любая предшествующая противолейкемическая терапия (за исключением гидроксимочевины или перорального этопозида), предшествующее лечение гипометилирующими агентами и/или низкими дозами цитарабина.

4. Только когорты расширения R/R и когорты TN/U: нарушение азациитидина, включая распространенные злокачественные гепатические опухоли или известную гиперчувствительность к азациитидину или манниту.

5. Острый промиелоцитарный лейкоз.

6. Известные наследственные или приобретенные нарушения гемостаза.

7. Предыдущая аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в течение 6 месяцев до включения в исследование, активная реакция "трансплантат против хозяина" (РТПХ) или необходимость иммуносупрессии, связанной с трансплантацией.

8. Клиническое подозрение на активное поражение ЦНС лейкемией.

9. Серьезные медицинские заболевания или состояния, по оценке исследователей и спонсора, которые могут существенно увеличить соотношение риска и пользы от участия в исследовании. Это включает, помимо прочего, острый инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, нестабильную стенокардию, неконтролируемый сахарный диабет, серьезные активные инфекции, класс II-IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

10. Второе злокачественное новообразование, за исключением пролеченного базальноклеточного или локализованного плоскоклеточного рака кожи, локализованного рака предстательной железы или другого злокачественного новообразования, по поводу которого пациенты не проходят активную противораковую терапию, как определено в критерии невключения № 2.

11. Наличие в анамнезе психического заболевания или злоупотребления психоактивными веществами, которые могут помешать выполнению требований протокола или предоставлению информированного согласия.

12. Беременность или активная фаза грудного вскармливания.

13. Известный активный или хронический гепатит В или С или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Цели исследования.

Основные цели.

1) Чтобы подтвердить безопасность и переносимость монотерапии Hu5F9-G4 в этой популяции R/R ОМЛ и МДС, а также Hu5F9-G4 в комбинации с азациитидином у ранее не получавших лечение пациентов с ОМЛ или МДС, и пациентов с R/R ОМЛ и МДС.

2) Оценить клиническую эффективность монотерапии Hu5F9-G4 при R/R ОМЛ/МДС и Hu5F9-G4 в комбинации с азациитидином у ранее не получавших лечение пациентов с ОМЛ/МДС или R/R МДС, измеряемую частотой полной ремиссии (ПР) у пациентов с ОМЛ, частотой ПР+частичной ремиссии (ЧР) у пациентов с МДС, продолжительностью ПР у пациентов с ОМЛ и продолжительностью ПР+ЧР у пациентов с МДС.

Вторичные цели.

1) Оценить фармакокинетический профиль (ФК) Hu5F9-G4 отдельно и в комбинации с азациитидином.

2) Оценить иммуногенность Hu5F9-G4.

3) Оценить клиническую эффективность Hu5F9-G4 отдельно или в комбинации с азациитидином, измеренным с помощью частоты объективного ответа, ПР с частичным гематологическим восстановлением, длительностью ответа (ДО) для пациентов с ОМЛ, ДО для пациентов с МДС, отсутствием потребности в трансфузии эритроцитов, выживаемостью без прогрессирования (ВБП), безрецидивной выживаемостью (БРВ) и ОВ.

4) Оценить уровень минимального остаточного заболевания (МОЗ).

Исследовательские цели.

1) Для оценки занятости рецептора CD47 (RO).

2) Оценить биомаркеры эффективности иммунных клеток и проникновения Hu5F9-G4 в костный мозг.

3) Оценить эффективность в молекулярных субтипах ОМЛ/МДС.

Конечные результаты.

Основной конечный показатель.

Основные конечные точки для этого исследования представляли собой:

1) Измерение нежелательных явлений (НЯ) в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE) версии 4.03 или индивидуальной градацией тяжести НЯ для гематоглобина и микроангиопатии, как определено ниже.

2) Частота полной ремиссии (ПР) для пациентов с ОМЛ, как определено исследователем в соответствии с указанными в протоколе критериями, приведенными ниже, которые основаны на рекомендациях при ОМЛ Европейской сети по изучению лейкозов (ELN) (Döhner 2017), частотой ПР+ЧР (полной ремиссии и частичной ремиссии) для пациентов с МДС, как определено критериями ответа МДС согласно IWG, долговременной полной ремиссии (DCR) для пациентов с ОМЛ (Cheson 2006) и продолжительностью ПР+ЧР для пациентов с МДС.

Вторичные конечные показатели.

Вторичные конечные показатели для данного исследования были следующими:

1) Измерения концентрации Nu5F9-G4 в зависимости от времени.

2) Антитела к Nu5F9-G4.

3) Объективный ответ при ОМЛ, основанный на рекомендациях по ОМЛ ELN (Döhner, 2017) и критериях ответа IWG при ОМЛ, или ЧОО (Cheson, 2003) при МДС, как определено критериями ответа IWG при МДС (Cheson, 2006); полная ремиссия с частичным гематологическим восстановлением (ПРг); ДО для пациентов с ОМЛ; ДО для пациентов с МДС; отсутствие потребности в трансфузии эритроцитов (без трансфузии эритроцитов в течение по меньшей мере 8-недельного последовательного периода); и, при необходимости, выживаемость без прогрессирования (ВБП), безрецидивная выживаемость (БРВ) и ОВ для пациентов с ОМЛ или МДС.

4) Уровень отрицательности МОЗ с использованием многопараметрического анализа на основе проточной цитометрии для пациентов, получающих терапию.

Исследовательские конечные показатели.

Результаты этого исследования были следующими.

1) Только в США дополнительное исследование RO на периферических эритроцитах, лейкоцитах и лейкозных клетках.

2) Фармакодинамические маркеры биологической активности Nu5F9-G4 потенциально включают, помимо прочего, профили циркулирующих цитокинов, секвенирование Т-клеточного рецептора на циркулирующих Т-клетках, масс-цитометрию (CyTOF)/проточную цитометрию циркулирующих лейкоцитов и исследования активации Т-клеток.

3) Насыщение опухолевых клеток Nu5F9-G4 и изменения в микроокружении опухоли, потенциально включая, помимо прочего, инфильтрацию опухоли макрофагами и Т-клетками.

4) Корреляция ответа на молекулярные подтипы ОМЛ/МДС, потенциально включая, помимо прочего, цитогенетический и мутационный профиль и иммунофенотип лейкемии/диспластической дисплазии.

5) Воздействие Nu5F9-G4 на целлюлярность костного мозга и популяцию лейкозных стволовых клеток.

Степень тяжести НЯ для гематоглобина и микроангиопатии.

Степень 1. Признаки гематоглобина и/или микроангиопатии в мазке периферической крови, а также сопутствующие клинические бессимптомные или легкие последствия, не требующие медицинского вмешательства.

Степень 2. Признаки гематоглобина и/или микроангиопатии в мазке периферической крови, а также связанные с ними клинические последствия, требующие медицинского вмешательства.

Степень 3. Признаки гематоглобина и/или микроангиопатии в мазке периферической крови, а также связанные с ними клинические значимые с медицинской точки зрения последствия, включающие госпитализацию или продление текущей госпитализации, потерю трудоспособности или ограничения при элементарных действиях по самообслуживанию.

Степень 4. Признаки гематоглобина и/или микроангиопатии в мазке периферической крови, а также сопутствующие клинические последствия, угрожающие жизни или требующие срочного медицинского вмешательства.

Степень 5. Признаки гематоглобина и/или микроангиопатии в мазке периферической крови, а также связанные с ними клинические последствия, которые приводят к летальному исходу и вмешательству в способ разрешения.

Оценка реакции на заболевание на основе критериев Европейской сети по изучению лейкозов и Международной рабочей группы.

Оценка ответа лейкоза у пациентов с ОМЛ проводилась в основном с использованием рекомендаций Европейской сети по изучению лейкозов при ОМЛ (ELN) 2017 (Döhner 2017) и критериев Международной рабочей группы (IWG) 2003г. (Cheson 2003). Классификация ответа включает: полную ремиссию

(ПР), полную ремиссию без минимального остаточного заболевания (ПРБМОБ-), полную цитогенетическую ремиссию (цПР), полную молекулярную ремиссию (мПР), полную ремиссию с неполным гематологическим восстановлением (ПРн), частичную ремиссию (ЧР) и стабильное заболевание (СЗ).

Кроме того, оценивали ПР с частичным гематологическим восстановлением для ОМЛ и МДС, определяя ее как пациент с ПР в соответствии с рекомендациями при ОМЛ ELN 2017 (Döhner 2017) или критериями при МДС IWG 2006 (Cheson 2006), за исключением требования частичного гематологического восстановления, что определяется количеством тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютным числом нейтрофилов $>500/\text{мкл}$.

Кроме того, гематологическое улучшение (ГУ) оценивалось по критериям IWG 2006 г. (Cheson 2006) для сравнения с ответом на заболевание, оцениваемым по критериям ELN 2017 (Döhner 2017) и критериям IWG 2003 (Cheson 2003).

Ответ у пациентов с МДС оценивался с использованием критериев IWG 2006 (Cheson, 2006) с дополнительной оговоркой о том, что влияние анемии следует рассматривать как связанное с заболеванием, а не обусловленное исследуемым лечением.

Информация об исследуемом лекарственном средстве. Hu5F9-G4.

Активным фармацевтическим ингредиентом (АФИ) был Hu5F9-G4, гуманизированное моноклональное антитело IgG4 каппа-изотипа IgG4, содержащее замену Ser-Pro (S-P) в шарнирной области (положение 228) тяжелой цепи для снижения обмена Fab-фрагментами. Он содержит гликозилированный тетрамер с дисульфидной связью, состоящий из двух идентичных тяжелых гамма-цепей из 444 аминокислот и двух идентичных легких каппа-цепей из 219 аминокислот. Hu5F9-G4 нацелен на человеческий антиген CD47. Препарат Hu5F9-G4 представляет собой стерильную прозрачную бесцветную жидкость без консервантов, предназначенную для внутривенного вливания. АФИ Hu5F9-G4 был произведен в соответствии с действующими принципами Надлежащей производственной практики. Hu5F9-G4 поставлялся в одноразовых флаконах объемом 10 мл, содержащих 200 мг антитела в составе 10 мМ ацетата натрия, 5% (мас./об.) сорбита, 0,01% (мас./об.) полисорбата 20 при pH 5,0. Маркировка соответствовала требованиям применимых регулирующих органов.

Азациитидин.

Азациитидин представляет собой ингибитор метаболизма нуклеозидов. Азациитидин представляет собой твердое вещество от белого до почти белого цвета, поставляемое в стерильной форме для разведения в виде суспензии для подкожной инъекции или (только в США) раствора с дальнейшим разведением для внутривенной инфузии.

Одноразовые флаконы с азациитидином содержали 100 мг азациитидина и 100 мг маннита в виде стерильного лиофилизированного порошка.

Продолжительность вмешательства и оценка.

Исследуемый препарат (Hu5F9-G4 и/или азациитидин) вводили непрерывно до прогрессирования заболевания, потери клинической пользы или неприемлемой токсичности. Следует отметить, что в рамках лечения азациитидином в качестве монотерапии рекомендуется проводить не менее 6 циклов. Все пациенты в когорте TN/U без признаков неэффективности лечения, рецидива после ПР/ПРн (полной ремиссии/полной ремиссии с неполным восстановлением состава крови) или неприемлемой токсичности продолжали исследуемое лечение в течение как минимум 6 циклов. Пациенты прекращали лечение по усмотрению исследователя до достижения рекомендуемых минимальных циклов по любой из этих причин, подробно описанных ниже: Причины прекращения лечения исследуемого лекарственного средства включали, но не ограничиваясь ими: (i) прогрессирование заболевания с подтверждением при последующей оценке с интервалом не менее 4 недель (т.е. ухудшение заболевания по сравнению с предыдущей оценкой), (ii) неприемлемую токсичность, (iii) клинически значимое изменение состояния пациента, препятствующее дальнейшему лечению (например, беременность или другое НЯ), (iv) по просьбе пациента с или без указания причины, (v) трансплантацию костного мозга или (vi) решение исследователя или лечащего врача при отсутствии любого из вышеперечисленного.

Количество пациентов.

Общее количество пациентов, включенных в это исследование клинической эффективности, составило до 193 пациентов:

когорты R/R для оценки безопасности: 10 пациентов.

когорты расширения R/R: до 36 пациентов.

коэффициент оценки дозы TN/U до 18 пациентов.

когорты расширения TN/U: до 121 пациента, включая по меньшей мере 91 пациента с МДС.

когорты пролонгированного исследования: до 8 пациентов.

Статистические способы.

Данные о времени до события анализировали методом Каплана-Мейера. Непрерывные переменные суммировались с помощью описательной статистики (n, среднее, стандартное отклонение, диапазон и медиана). Для категориальных данных были предоставлены подсчеты частоты и процент пациентов в каждой категории.

Анализ безопасности и клинической эффективности проводился для всех включенных в исследова-

ние пациентов, получивших по крайней мере 1 дозу Nu5F9-G4. Поддающийся оценке анализ клинической эффективности пациентов также проводили для всех пациентов, которые получили по меньшей мере 1 дозу Nu5F9-G4 и прошли по меньшей мере 1 оценку ответа заболевания или которые умерли до первой оценки ответа заболевания.

Группу ФК-анализа (PAS), включающую всех получавших лечение пациентов с, по крайней мере, 1 образцом крови, по которому можно оценить данные ФК, использовали для сводки данных о концентрации ФК и ее параметров.

Оценивали скорость и величину положительности антител к Nu5F9-G4. На образцах пациентов были проведены фармакодинамические и корреляционные исследования, а образцы тканей и крови были сохранены в биобанках для будущих анализов.

Расчеты размера образца.

Всего было включено до 193 пациентов, поддающихся оценке эффективности. В когорту R/R для оценки безопасности и когорту расширения было включено в общей сложности 46 пациентов, в том числе 10 пациентов, получавших лечение в вводной когорте для оценки безопасности, и 36 пациентов, получавших лечение в когорте расширения.

В когорту TN/U для оценки дозы было включено до 18 пациентов на основе схемы снижения дозы 3+3, предполагающей наличие 3 потенциальных когорт дозы с максимум 6 пациентами, получающими лечение в каждой когорте. Для когорты расширения TN/U был предложен первоначальный размер выборки 30 пациентов, чтобы 95% доверительный интервал требуемой частоты полного ответа 35% или выше исключал известную частоту полного ответа 17,85% отдельно для азацитидина. На основании поправки 5 и отзывов Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в отношении исследования с одной группой для поддержки потенциального ускоренного утверждения размер выборки когорты расширения TN/U для ранее не получавших лечение пациентов с МДС высокого риска был дополнительно увеличен, чтобы включить по крайней мере 91 пациента с МДС (включая пациентов, ранее получавших лечение в когортах оценки и расширения). Размер выборки из 91 пациента обеспечил 80%-ную статистическую мощность исследования, чтобы отвергнуть нулевую гипотезу о том, что частота ПР+ЧР составляет 23,5% или ниже при двустороннем значимом уровне 0,05, предполагая, что истинная частота ПР+ЧР составляет не менее 36,5% (т.е. улучшение на 13%). Нулевая частота ПР+ЧР, равная 23,5%, основана на опорном рандомизированном исследовании, которое привело к одобрению азацитидина при МДС, где верхняя граница одностороннего 95% доверительного интервала для уровня ПР+ЧР азацитидина составляет 23,5%, с точечной оценкой 15,7%.

В когорту пролонгированного исследования было включено не более 8 пациентов, так как ожидалось, что на момент начала этого исследования только 8 соответствующих пациентов из предыдущего исследования фазы 1 будут продолжать участие.

Пример 2. Результаты для применения у человека.

Безопасность Nu5F9-G4+азацитидина.

43 пациента получали лечение Nu5F9-G4+азацитидин; 18 пациентов с МДС и 25 пациентов с ОМЛ. 1 пациент (1/43: 2%) досрочно выбыл из исследования из-за нежелательных явлений (НЯ) Nu5F9-G4+азацитидина (1 событие ДЛТ: гемагглютинация G4). Наиболее частые нежелательные явления, связанные с лечением (НЯСЛ) составили >15%: анемия (37%), нейтропении (26%), тромбоцитопении (26%). НЯСЛ: у 1 пациента наблюдали фебрильную нейтропению наблюдали (2%). Инфекций, связанных с лечением, не наблюдалось.

Эффективность Nu5F9-G4+азацитидин.

В табл. 5 представлены параметры эффективности МДС и число пациентов, ответивших на лечение по каждому параметру в когорте, поддающейся оценке эффективности, и общее количество пациентов, получавших лечение.

Таблица 5

Параметр	Субъекты с МДС (N=13) Оценка эффективности	Субъекты с МДС (N=16) Всего пациентов, получавших лечение
Объективная скорость ответа (ORR)	13 (100%)	13 (81%)
Полная ремиссия (ПР)	7 (54%)	7 (44%)
Частичная ремиссия (ЧР)	0	0
ПР костного мозга	5 (39%) 3 с ПР+ГУ костного мозга	5 (31%) 3 с ПР+ГУ костного мозга
гематологическое улучшение (ГУ)	1 (9%)	1 (6%)
Стабильное заболевание (СЗ)	0	0
Прогрессирующее заболевания (ПЗ)	0	0

В табл. 6 представлены параметры эффективности при ОМЛ и число пациентов, ответивших на ле-

чение по каждому параметру в когорте, поддающейся оценке эффективности.

Таблица 6

Параметр	Субъекты с ОМЛ (N=16) Оценка эффективности	Субъекты с ОМЛ (N=19) Всего пациентов, получавших лечение
Объективная скорость ответа (ORR)	11 (69%)	11 (58%)
Полная ремиссия (ПР)	6 (38%)	6 (32%)
ПР с неполным восстановлением состава крови (ПРн)	2 (13%)	2 (11%)
Частичная ремиссия (ЧР)	2 (13%)	2 (11%)
Морфологическое безлейкозное состояние (MLFS)	1 (6%)	1 (5%)
Стабильное заболевание (СЗ)	5 (31%)	5 (26%)
Прогрессирующее заболевания (ПЗ)	0	0

В табл. 7 представлена длительность ответа (ДО) у пациентов, поддающихся оценке эффективности.

Таблица 7

Параметр	1L ОМЛ, N=16	1L МДС, N=13
Отсутствие потребности в трансфузии эритроцитов	11/16 (69%)	–
Полный цитогенетический ответ у ответивших на лечение пациентов*	4/9 (44%)	4/10 (40%)
Уровень отрицательности МОЗ у ответивших на лечение пациентов	4/8 (50%) При ПР/ПРн	2/13 (17%) При ПР/ПР костного мозга
Медианное время ответа (месяцы)	Н/Р	Н/Р
Средняя продолжительность последующего наблюдения [диапазон] (месяцы)	5,8 (1,9–9,5)	4,9 (3,1–8,8)

Параметры ответа были одинаковыми как для когорт ОМЛ, так и для когорт МДС. Кроме того, частота негативных результатов МОЗ при лечении Nu5F9-G4+азациитидин была лучше (50%), чем при лечении азациитидином/децитабином и венетоклаком у пациентов с ОМЛ. Уровень отрицательности МОЗ у ответивших на лечение пациентов (ПР/ПРн) для азациитидина/децитабина и венетоклакса составляет 29% (Diardo et al., blood 2019).

Ответ у пациентов с мутацией TP53.

Дальнейший анализ ответивших на лечение пациентов показал высокую скорость ответа в подгруппе пациентов с ОМЛ и МДС с мутацией TP53. В табл. 8 показаны показатели ответа пациентов с мутациями TP53 на лечение Nu5F9-G4 и азациитидином.

Таблица 8

Мутационный анализ и ответ у пациентов с мутацией TP53

Мутация TP53	1L ОМЛ, (N=6)	1L МДС, (N=2)	Объединенные ОМЛ/МДС (N=8)	Аза/децитабин и венетоклакс
Коэффициент наилучшего общего ответа	5/6 (83%)	2/2 (100%)	7/8 (88%)	17 (47%)
ДО/общая выживаемость	Н/Д	Н/Д	Н/Д	5,6 мес/7,2 мес

В табл. 8 показаны показатели ответа всех пациентов на лечение Nu5F9-G4 и азациитидином.

Таблица 9

Мутационный анализ и ответ у всех пациентов

	1L ОМЛ, (N=16)	1L МДС, (N=13)	Объединенные ОМЛ/МДС (N=29)	Аза/децитабин+ венетоклакс
Коэффициент наилучшего общего ответа	11/16 (69%) 8 ПР/ПРн	13/13 (100%) 7 ПР	24/29 (83%)	17 (47%)
ДО/общая выживаемость	Н/Д	Н/Д	Н/Д	5,6 мес/7,2 мес

Как пациенты с ОМЛ, так и пациенты с МДС с мутацией TP53 продемонстрировали высокий уровень ответа на комбинированное лечение Nu5F9-G4 и азациитидином (83% для пациентов с ОМЛ и 100% для пациентов с МДС). Напротив, пациенты с ОМЛ с мутациями TP53 плохо реагировали на лечение азациитидином/децитабином и венетоцлаксом (ответ 47%, DiNardo et al., Blood 2019). Кроме того, только 69% всех пациентов с ОМЛ достигли высокой степени ответа на комбинированное лечение Nu5F9-G4 и азациитидином.

На фиг. 2А показан график частоты вариантного аллеля и количества бластных клеток костного мозга до лечения и на 57-й день лечения у пациента с DNMT3a 2577DUPA и фенотипом TP53 559+1G>A. Лечение комбинацией Nu5F9-G4 и азациитидина значительно снижало процент клеток с вариантными мутантными аллелями DNMTa и TP53. Лечение также значительно уменьшило количество бластных клеток костного мозга у пациента.

На фиг. 2В представлен дополнительный репрезентативный пациент в исследовании. 77-летний пациент с МДС очень высокого риска, сложным кариотипом и двумя мутациями TP53 (584 T>C и 672+1G>T) лечился Nu5F9-G4 и азациитидином. Количество бластов костного мозга и мутационная нагрузка TP53 показаны с течением времени после трех циклов лечения. На фиг. 2В показан график частоты вариантного аллеля и количества бластных клеток в костном мозге до лечения и в конце цикла 3. Также отмечены ПР, СуСг и клиренс мутаций TP53.

Выводы.

Лечение Nu5F9-G4+азациитидин у ранее не получавших лечение пациентов с МДС от среднего до очень высокого риска согласно IPSS-R и у ранее не получавших лечение пациентов с ОМЛ (индукционная химиотерапия не подходит) проводили, как описано в примере 1. Для снижения целевого уровня анемии применяли схему первичного введения/повышения дозы Nu5F9-G4 у одного и того же пациента (1-30 мг/кг еженедельно). Дозирование азациитидина составляло 75 мг/м² в дни 1-7 на 28-дневный цикл. Ответы оценивались по критериям IWG 2006 и ELN 2017 для пациентов с МДС и ОМЛ соответственно.

43 пациента (18 с МДС и 25 с ОМЛ) со средним возрастом 73 года получали лечение Nu5F9-G4+азациитидин. 19% имели промежуточный цитогенетический риск, 63% - низкий риск (19% неизвестны). 28% пациентов имели мутацию TP53. Nu5F9-G4+азациитидин хорошо переносился с профилем безопасности, сходным с монотерапией AZA. Нежелательными явлениями, связанными с лечением (>15% пациентов) для Nu5F9-G4 плюс азациитидин, были анемия (37%), нейтропения (26%) и тромбоцитопения (26%). Связанная с лечением фебрильная нейтропения возникла только у 1 (2%) пациента. Только 1 пациент досрочно выбыл из исследования из-за НЯ. 29 пациентов подлежали оценке эффективности на момент прекращения сбора данных. У 13 из 13 (100%) ранее не получавших лечение пациентов с МДС был объективный ответ: у 7 пациентов (54%) была достигнута ПР, у 5 (39%) - ПР костного мозга (3/5 также имели гематологическое улучшение (HI)) и у 1 (7%) - только ГУ 11 пациентов с ОМЛ из 16 (69%) дали объективный ответ; 8 из 16 пациентов (50%) с ПР или ПРн, 2 (13%) с ЧР, 1 (6%) с MLFS и 5 (31%) со стабильным заболеванием. Время до ответа было более быстрым (медиана 1,9 мес), чем ожидалось при применении только AZA. Для пациентов с аномальной цитогенетикой на исходном уровне 40% и 44% пациентов с МДС и ОМЛ достигли цитогенетического полного ответа соответственно. У 4 из 8 (50%) пациентов с ОМЛ с ПР/ПРн и 2 из 12 (17%) пациентов с МДС с ПР или ПР костного мозга имели отрицательный уровень МОЗ при проточной цитометрии. 11 из 16 пациентов с ОМЛ (69%) не требовалась трансфузия эритроцитов, а 11 из 13 (85%) пациентов с МДС имели гематологические улучшения.

Учитывая, что CD47 является маркером LSC на лейкозных клетках, предполагаемая частота CD34+CD38-LSC была измерена с помощью проточной цитометрии в костном мозге у пациентов с ОМЛ/МДС, получавших 5F9+AZA. Согласно данным, доступным для анализа, LSC были полностью устранены у 10 из 16 (63%) пациентов с ОМЛ/МДС, у которых наблюдался клинический ответ. Наконец, продолжается мутационный анализ, чтобы соотнести подгруппы с реакцией. У 7 из 8 (88%) поддающихся оценке пациентов с мутацией TP53 (5 из 6 пациентов с ОМЛ [5 ПР/ПРн], 2 из 2 пациентов с МДС [1 ПР, 1 ПР костного мозга]) достигли объективного ответа, что подчеркивает эффективность в популяции с плохим прогнозом и резистентной к терапии популяции. Медианная продолжительность ответа или общая выживаемость не были достигнуты ни для пациентов с МДС, ни для пациентов с ОМЛ, при этом медиана наблюдения составила 4,9 месяца (диапазон 3,1-8,8 месяцев) для МДС и 5,8 месяцев (диапазон 1,9-9,5 месяцев) для ОМЛ.

Nu5F9-G4+азациитидин - это новый режим иммунотерапии, который блокирует ключевую контрольную точку макрофагов. Комбинированная терапия по-прежнему хорошо переносится с устойчивой активностью у пациентов с МДС и ОМЛ с ЧОО 100 и 69% соответственно. Высокие показатели предполагаемой эрадикации LSC свидетельствуют о потенциально длительном ответе, при этом медиана продолжительности ответа еще не достигнута. Первоначальные данные показывают, что Nu5F9-G4 в сочетании с азациитидином могут быть особенно эффективны у пациентов с мутацией TP53, подгруппы, резистентной к лечению.

Пример 3. Nu5F9-G4 и азациитидин снижают проявления болезни у пациентов с ОМЛ с мутацией TP53.

Клиническая эффективность показана у 9 ранее не получавших лечение пациентов с ОМЛ и мута-

цией TP53 при лечении Nu5F9-G4 и азациитидином. Общий показатель ответа составил 78%, при этом 44% достигли ПР и 33% достигли ПРН. Кроме того, наблюдались выраженные ответы, о чем свидетельствует частота цитогенетического полного ответа 67%, и 57% пациентов достигли минимального негативного остаточного заболевания по данным проточной цитометрии. Медиана продолжительности ответа не была достигнута при медиане наблюдения 6,9 месяцев. Были идентифицированы дополнительные 3 пациента с ОМЛ с мутациями TP53 при лечении Nu5F9-G4 и азациитидином. Клиническая эффективность также показана у этих 12 ранее не леченных пациентов с ОМЛ с мутацией TP53. Общая частота ответа для n=12 пациентов с ОМЛ с мутацией TP53 составила 78%, при этом 44% достигли ПР и 33% достигли ПРН.

Клиническая эффективность также показана у 4 пациентов с МДС с мутацией TP53 при лечении Nu5F9-G4 и азациитидином. Общая частота ответа для пациентов с МДС с мутацией TP53, n=4, составила 75%, при этом 50% достигли ПР и 25% достигли ПРН. Вероятность выживания через 6 месяцев для n=12 пациентов с ОМЛ и пациентов с МДС составляет 91% (ОМЛ) и 100% (МДС). В табл. 10 представлены дополнительные данные об эффективности комбинации Nu5F9-G4 и азациитидина у пациентов с ОМЛ и МДС с мутациями TP53.

Таблица 10

Параметр	Субъекты с ОМЛ и TP53 (N=9)	ОМЛ с мутацией TP53 (N=12)	МДС с мутацией TP53 (N=4)
Объективная скорость ответа (ORR)	7 (78%)	9 (75%)	3 (75%)
Полная ремиссия (ПР)	4 (44%)	5 (42%)	2 (50%)
ПР с неполным восстановлением состава крови (ПРН)	3 (33%)	4 (33%)	1 (25%)
Полный цитогенетический ответ у ответивших на лечение пациентов (CCyR)*	4/6 (67%)	4/8 (50%)	3/3 (100%)
Матрицы отрицательного уровня МОЗ	4/7 (57%)	4/9 (44%)	0
Медианное время ответа (месяцы)	Н/Д (0,03±15,1+)	Н/Д (0,03±15,1+)	Н/Д (0,03±5,2+)
Медиана общей выживаемости (месяцы)	Н/Д (3,8±16,9+)	Н/Д	Н/Д
Средняя продолжительность последующего наблюдения [диапазон] (месяцы)	6,9 [1,9–16,9]	8,8 (1,9–16,9)	7 (4,2–12,2)
наблюдения [диапазон] (месяцы)			

*CCyR относится к пациентам с аномальной цитогенетикой на исходном уровне. Общая клиническая эффективность у пациентов с ОМЛ и МДС, независимо от мутационного статуса p53, показана в табл. 11. Лечение Nu5F9-G4 и азациитидином индуцировало ЧОО 91% (42% ПО) у пациентов с МДС и 64% ЧОО (56% ПО/ПО) у пациентов с ОМЛ. Ответы углублялись с течением времени с частотой 56% ПР у пациентов с МДС с последующим наблюдением не менее 6 месяцев, а среднее время ответа составило 1,9 месяца, что быстрее, чем при применении только азациитидина.

Таблица 11

Параметр	1L МДС, N=33	1L ОМЛ, N=25
ЧОО	30 (91%)	16 (64%)
ПР	14 (42%)	10 (40%)
ПРн	Н/Д	4 (16%)
PR	1 (3%)	1 (4%)
MLFS/ПР костного мозга	8 (24%) 4 с ПР + ГУ	1 (4%)
Гематологическое улучшение (ГУ)	3 (9%)	Н/Д
SD	3 (9%)	8 (32%)
PD	0	1 (4%)
Отсутствие потребности в трансфузии эритроцитов*	11/19 (58%)	9/14 (64%)
Полный цитогенетический ответ†	9/26 (35%)	6/12 (50%)
Уровень отрицательности МОЗ у ответивших на лечение пациентов	6/30 (20%)	8/16 (50%)
Медианное время ответа (месяцы)	Н/Д (0,03±10,4+)	Н/Д (0,03±15,1+)
Средняя продолжительность последующего наблюдения [диапазон] (месяцы)	5,8 [2,0–15,0]	9,4 [1,9–16,9]

На фиг. 3А показано бремя мутаций TP53 у 9 пациентов с ОМЛ, на фиг. 3В показано бремя мутаций TP53 у дополнительных 3 пациентов из общего количества 12 пациентов с ОМЛ. Частота встречаемости аллеля мутации TP53 показана до лечения и как наилучший общий ответ на терапию. Лечение Ну5F9 и азациитидином существенно снижало или устраняло мутационную нагрузку TP53 у пациентов. У шести пациентов была одна мутация TP53, и мутационная нагрузка была устранена у всех шести пациентов. У трех пациентов было две мутации TP53, и мутационная нагрузка была устранена у двух пациентов с двумя мутациями TP53. Анализ трех дополнительных пациентов показал, что в общей сложности семь пациентов имели по меньшей мере одну обнаруженную мутацию TP53, и мутационная нагрузка была уменьшена или устранена у всех семи пациентов; и что у пяти пациентов было по крайней мере две обнаруженные мутации TP53, и мутационная нагрузка была устранена у трех пациентов с по крайней мере двумя мутациями TP53. Таким образом, Ну5F9-G4 и азациитидин характеризовались высокой частотой ответа и уровнем отрицательности МОЗ у пациентов с ОМЛ с мутацией TP53, а мутационная нагрузка TP53 была резко снижена у пациентов с ОМЛ, получавших терапию. Кроме того, средняя продолжительность и выживаемость не были достигнуты, что выгодно отличается от современных методов лечения, таких как венетоклаке и азациитидин (ЧОО 47%, ДО 5,6 мес, ОВ 7,2 мес).

Диаграмма гена TP53, показывающая различные домены и мутации TP53, наблюдаемые у испытуемых, показана на фиг. 4. В табл. 12 также представлены сводные данные о мутациях нуклеиновых кислот, мутациях аминокислот, участках-мишенях генов и белковых доменах наблюдаемых мутаций p53 у испытуемых пациентов.

Таблица 12

Параметр	Когорта	Объективный ответ	Продолжительность выживаемости (месяцы)	Мутация (вариант Freq)	Целевая область генов	Мутация AA	Домен белка	Наличие мутационной «горячей точки» в опухолях
ОМЛ	TN/U	ПР	12,8	c.559+1G>A (86%)	Интрон 5	–	–	–
ОМЛ	TN/U	SD	8,2	c.673-1G>T (49%); c.659A>G (43%)	Интрон 6; Экзон 6	Tyr220Cys	DBD	Да
ОМЛ	TN/U	ПР _н	16,9+	c.517G>A (90%)	Экзон 5	Val173Met	DBD	Да
ОМЛ	TN/U	ПР	13,6+	c.658T>G (40%)	Экзон 6	Tyr220Asp	DBD	Да
ОМЛ	TN/U	ПР	7,9+	c.405C>G (99%)	Экзон 5	Cys135Trp	DBD	Да
ОМЛ	TN/U	ПР	8,3+	c.298C>T (70%)	Экзон 4	Gln100Ter	DBD	–
ОМЛ	TN/U	PD	2,6	c.993+1G>A (85%)	Интрон 9	–	–	–
МДС	TN/U	ПР костного мозга	10,6+	c.736A>C (30%); c.824G>A (29%)	Экзон 7; Экзон 8	Met246Leu; Cys275Tyr	DBD	Да
МДС	TN/U	ПР	9,8	c.672+1G>T (41%); c.584T>C (40%)	Интрон 6; Экзон 6	Ile195Thr	DBD	–
МДС	TN/U	ПР	1,0+	c.710T>A (39%); c.1024delC (40%)	Экзон 7; Экзон 10	Met237Lys; Arg342Glu fsTer3	DBD; Тетра	–

Пример 4. Nu5F9-G4 и азациитидин истощают стволовые клетки лейкоза.

Предполагаемую частоту CD34⁺CD38⁻LSC оценивали у пациентов с ОМЛ/МДС, получавших Nu5F9-G4 и азациитидин, с помощью проточной цитометрии. Показана средняя частота и диапазон клеток до лечения и наилучший ответ на лечение. Как показано на фиг. 5А, лечение Nu5F9-G4 и азациитидином истощало CD34⁺CD38⁻ стволовые клетки лейкоза в костном мозге отвечающих на лечение пациентов с МДС/ОМЛ, независимо от статуса мутации TP53. CD34⁺CD38⁻ были элиминированы у 40% ответивших на лечение пациентов с МДС/ОМЛ.

Лечение Nu5F9-G4 и азациитидином также приводило к истощению CD34⁺CD38⁻ стволовых клеток лейкоза и бластоцитов костного мозга в костном мозге репрезентативного пациента с мутацией TP53. Репрезентативный пациент в исследовании показан на фиг. 5В. 65-летний пациент с ОМЛ с высоким цитогенетическим риском и мутацией TP53 лечился Nu5F9-G4 и азациитидином. Количество бластов костного мозга и мутационная нагрузка TP53 показаны с течением терапии. 5 месяцев после лечения пациент достиг полной ремиссии (ПР) и полной цитогенетической ремиссии (CCyR) с исчезновением бластов костного мозга, мутационной нагрузки TP53 и LSCs (фиг. 5В). Пациент остается в глубокой ПР с продолжающимся клиренсом бластов и мутации TP53 в течение 280 дней, и это состояние сохраняется.

Пример 5. Nu5F9-G4 и азациитидин изменяют Т-клеточную инфильтрацию в костном мозге. Осадок костного мозга собирали у пациентов, включенных в исследование 5F9005 на исходном уровне (BL), цикл 3 дня 1 (C3), цикл 5 дня 1 (C5) и цикл 7 дня 1 (C7). Жизнеспособные ядерные клетки отделяли центрифугированием с градиентом и криоконсервировали. Экспрессия регуляторных или маркерных белков иммунной системы оценивается с помощью масс-цитометрии (временноточная цитометрия, CyTOF). Оцениваемые регуляторные или маркерные белки включали CD45, CD8a, TIGIT, CD86, CD4, CD163, ICOS, OX40, PD-L1, CD3, TIM-3, CD86, PD-1, VISTA, FoxP3, LILRB1, CTLA-4, PD-L2, HLA-DR, CD11c, CD24, CD117, CD123, CD33, CD38, CD99, BCL2, CD47, CD206, SIRP α , CD56, MCL1, CD34, CLEC12A, FTL3, SIGLEC и CD14. Подсчитывали общее количество Т-клеток (CD45⁺ CD3⁺), хелперных Т-клеток (CD45⁺ CD3⁺ CD4⁺), цитотоксических Т-клеток (CD45⁺ CD3⁺ CD8⁺) и регуляторных Т-клеток (Tregs; CD45⁺ CD3⁺ CD4⁺ FOXP3). Значимость оценивали с помощью одностороннего дисперсионного анализа во всех случаях.

Значительное увеличение общего количества Т-клеток в C3, C5 и C7 по сравнению с исходным уровнем наблюдали во всех образцах пациентов с ОМЛ (фиг. 6А). Количество CD4⁺ Т-клеток было значительно увеличено на уровне C5 и C7 по сравнению с исходным уровнем (фиг. 6В). Количество CD8⁺ Т-клеток было значительно увеличено на уровне C7 по сравнению с исходным уровнем (фиг. 6С). Эти изменения в популяциях Т-клеток сильно поддерживают индуцированный лечением противораковый адаптивный иммунный ответ и возможность комбинации с ингибиторами контрольных точек. При разделении по категории клинического ответа на пациентов с объективным ответом (фиг. 6D) и пациентов со стабильным заболеванием (фиг. 6E) у пациентов с объективным ответом не наблюдалось значительных изменений в популяциях Treg. Однако у пациентов со стабильным заболеванием наблюдалось значительное увеличение популяций Treg на уровне C5 и C7 по сравнению с исходным уровнем.

Пример 6. Занятость рецептора антитела в режиме дозирования Q1W по сравнению с Q2W.

Занятость рецептора антитела (RO) оценивали в режиме дозирования один раз в неделю (Q1W) и один раз в две недели (Q2W). Пациентам вводили дозу Hu5F9-G4 один раз в неделю для всех циклов (Q1W в течение всего цикла) или один раз в неделю для циклов 1 и 2, а затем один раз каждые две недели (Q2W) в цикле 3 и далее. Занятость рецептора антитела к CD47 (RO) оценивали в периферической крови и костном мозге и сравнивали с введением Q1W по сравнению с введением Q2W. Первичные клетки крови или костного мозга пациента окрашивали Hu5F9-реактивным флуоресцентным антителом к IgG4 с последующим количественным определением с помощью проточной цитометрии. Уровни занятости рассчитывали как процент от максимального сигнала, определяемого для соответствующего образца пациента с насыщающим количеством немеченого Hu5F9-G4, добавленным до окрашивания антителом к IgG4. Данные для дозирования Q2W были нормализованы относительно уровней RO Q1W.

Уровни занятости рецепторов у пациентов быстро достигли максимального значения во время цикла 1 и цикла 2 (дозировка Q1W, не показана). Сходная RO антитела к CD47 наблюдалась как в периферической крови (фиг. 7A), так и в костном мозге (фиг. 7B) после изменения дозы каждые 2 недели в цикле 3 и далее. На обеих фигурах точки указывают уровень занятости антителами в образцах пациентов, взятых с течением времени из цикла 3 и далее, нормализованный к уровням RO пациента Q1W, в то время как средняя линия указывает на наиболее подходящую линейную регрессию, а верхняя и нижняя линии указывают на ДИ 95%. Таким образом, дозирование Hu5F9-G4 Q2W (т.е. введение дозы один раз в две недели) приводило к такой же занятости рецептора CD47, что и дозирование Q1W (т.е. введение дозы один раз в неделю).

Хотя изобретение было конкретно показано и описано со ссылкой на предпочтительный вариант осуществления и различные альтернативные варианты осуществления, специалистам в соответствующей области техники будет понятно, что в него могут быть внесены различные изменения в форме и деталях, не отступая от сущности и объема настоящего изобретения.

Все ссылки, выданные патенты и патентные заявки, цитируемые в тексте настоящего описания, настоящим включены посредством ссылки во всей их полноте для всех целей.

Последовательности

SEQ ID NO	ИД	Последовательность
1	1H9 CDR-H1	SYWIT
2	1H9 CDR-H2	DIYPGSGSTNHIEKFKS
3	1H9 CDR-H3	GYGSSYGYFDY
4	1H9 CDR-L1	RASENIYSYLA
5	1H9 CDR-L2	TAKTLAE
6	1H9 CDR-L3	QHGYGPPFT
7	Гуманизированное 1H9 V _H	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYWITWVKQA PGQGLEWIGD IYPGSGSTNH IEKFKSKATL TVDTSISTAY MELSRRLSDD TAVYYCATGY GSSYGYFDYW GQGLTLTVSS
8	Гуманизированное 1H9 V _L	DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASENIY SYLAWYQQKPK GKAPKLLIYT AKTLAEGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQH QYGPFFTFGQ GTKLEIK
9	3C2 CDR-H1	SYWMIH
10	3C2 CDR-H2	NIDPSDSDTHYNQKFKD
11	3C2 CDR-H3	GYSKYYAMDY
12	3C2 CDR-L1	RSSQSIVHSYGNITYLE
13	3C2 CDR-L2	KVSNRFS
14	3C2 CDR-L3	FQGSHPVPT
15	Гуманизированное 3C2 V _H	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYWMHWVRQA PGQGLEWMGN IDPSDSDTHY NQKFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARGY SKYYAMDYWG QGLTLTVSS
16	Гуманизированное 3C2 V _L	DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCRSSQIV HSYGNITYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNR FSGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSHPV YTFGQGTKLE IK
17	Гуманизированное 1H9 HC (полноразмерное)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYWITWVKQAPG QGLEWIGDIYPGSGSTNHIEKFKSKATLTVDTSISTAYMELSRRL RSDDTAVYYCATGYGSSYGYFDYWGQGLTLTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPVAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
18	Гуманизированное 1H9 LC (полноразмерное)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASENIYSYLA WYQQKPKGAPKLLIYTAKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QHGYGPPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
19	Гуманизированное 3C2 HC (полноразмерное)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYWMHWVRQAP GQGLEWMGNIDPSDSDTHYNQKFKDRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARGYSKYYAMDYWGQGLTLTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPVAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTK

		VDKKVEPKSCDKTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEV ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKLSLSPG
20	Гуманизированное 3C2 LC (полноразмерное)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSIVHSYGNTYLEWYLQK PGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCFQGSHVPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
21	9B11 CDR-H1	DYYIH
22	9B11 CDR-H2	RIDPEDGETKYAPKFQG
23	9B11 CDR-H3	GGFAY
24	9B11 CDR-L1	ASSVSSSYLY
25	9B11 CDR-L2	STSNLAS
26	9B11 CDR-L3	HQWSSHPYT
27	9B11 V _H	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDYIHWVKQRTE QGLEWIGRIDPEDGETKYAPKFQKATITADTSSNTAYLQNSL TSEDNAVYSCAKGGFAYWGQGLVTVSA
28	9B11 V _L	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCSASSVSSSYLYWYQKPGSS PKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAASYF CHQWSSHPYTFGGGTKLEIK
29	7E11 CDR-H1	SYWMH
30	7E11 CDR-H2	NIDPSDSDTHYNQKFKD
31	7E11 CDR-H3	SYGNYGENAMDY
32	7E11 CDR-L1	RSSQSIVHSYGNTYLE
33	7E11 CDR-L2	KVSNRFS
34	7E11 CDR-L3	FQGSHPFT
35	7E11 V _H	QVKLQESGAELVRPGSSVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPI QGLEWIGNIDPSDSDTHYNQKFKDKATLTVDNSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCASYGNYGENAMDYWGQGTSVTVSS
36	7E11 V _L	DILMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSYGNTYLEWYLQK PGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDL GVYYCFQGSHVPFTFGSGTKLEIK
37	Гуманизированная нуклеиновая кислота тяжелой цепи 1H9	CAGGTTCAAGTTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACC TGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGCTACA CCTTTACCAGCTACTGGATCACCTGGGTCAAGCAGGCTCCTG GACAGGGACTCGAGTGGATCGGCGATATCTATCCTGGCTCC GGCTCCACCAACCACATCGAGAAGTTCAAGTCCAAGGCTAC CCTGACCGTGGACACCTCCATCTCCACCGCTACATGGAAC GTCCCGGCTGAGATCTGACGACACCGCGTGTACTATTGCG CTACCGGCTACGGCTCCTCCTACGGCTACTTTGATTATTGGG GCCAGGGCACCTGGTCACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGG GACCCAGCGTGTCCCTCTGGCTCCTCCAGCAAGTCTACCT CTGGCGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCAGGCGCTCTG ACATCTGGCGTGCACACATTCCCTGCTGTGCTGCAGTCTCC GGCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGACCGTGCCTTCCAGC

		TCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAA GCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGT CCTGCGACAAGACCCACACCTGTCTCCATGTCTGCTCCAG AACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCAAAGC CTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACC TGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGACCCAGAAGTGAA GTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCA AGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACGCCTCCACCTACAGA GTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAA CGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGC CTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAG CCTAGGGAACCCAGGTTTACACCCTGCCACTAGCCGGGA AGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTGA AGGGCTTCTACCCTCCGATATCGCTGTGGAATGGGAGAGC AACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACAACCCCTCTGT GCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGTACTCCAAGCTGAC TGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCT GCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACACAG AAGTCTCTGTCTCTGAGCCCCGGC
38	Гуманизированная нуклеиновая кислота легкой цепи 1Н9	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCTCT GTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCTGGGCTCCGAGAA CATCTACTCCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCA AGGCTCCCAAGTCTGCTGATCTACACCGTAAGCACTGGCC GAGGGCGTGCCCTCTAGATTTTCTGGCTCTGGAAGCGGCAC CGACTTTACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTT CGCCACCTACTACTGCCAGCACCAGTACGGCCCTCATTAC CTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGGACAGTGG CCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCACCTTCCGACGAGCAGC TGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGTGAACAAT TCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAAT GCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGGACA GGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGTCTCCACACTGA CCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCC TGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAA GTCTTTCAACCGGGGCGAGTGC
39	Гуманизированная нуклеиновая кислота тяжелой цепи 3С2	CAGGTTCAAGTTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACC TGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCTGCAAGGCTTCCGGCTACA CCTTTACCAGCTACTGGATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCA GGACAAGGCTTGGAGTGGATGGGCAACATCGACCCCTCTGA CAGCGACACCCACTACAACCAGAAATCAAGGACCGCGTGA CCATGACCAGAGACACCTCCACCAGCACCGTGTACATGGAA CTGTCCAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTG TGCCAGAGGCTACTCCAAGTACTACGCCATGGACTACTGGG GCCAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTCTGCTTCCACCAAG GGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTCCAGCAAGTCTACC TCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCT GACATCTGGCGTGCACACATTCCCTGTGTGCTGCAGTCTCT CGGCCTGACTCTCTGTCTCTGTCTGTGACCGTGCCTTCCAG CTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACA AGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAA GTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCTCCATGTCTGCTCC AGAAGTGTCTCGGCGGACCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAA GCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGA CCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAAGTCCAGAAGTG AAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACGCCTCCACCTACA GAGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTG AACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCC

		TGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGC CAGCCTAGGGAACCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCG GGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCG TGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG AGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACACTACAAGACAACCCCTCC TGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTTCTGTACTCCAAGCT GACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCT CCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTATAACC CAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCCTGGC
40	Гуманизированная нуклеиновая кислота легкой цепи 3С2	GACATCGTGATGACCCAGACACCTCTGAGCCTGAGCGTGAC ACCTGGACAGCCTGCCTCCATCTCCTGCAGATCCTCTCAGTC CATCGTGCATCCTACGGCAACACCTACCTGGAATGGTATCT GCAGAAAGCCCGCCAGTCTCCTCAGCTGCTGATCTACAAGG TGTCCAACCGTTCTCTGGCGTGGCCGACAGATTTTCCGGCT CTGGCTTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCAGAGTG GAAGCCGAGGACGTGGCGTGTACTACTGTCTTCCAAGGCTC TCACGTGCCCTACACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAA TCAAGCGGACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTTATCTTCCCAC CTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCTGTG TGCTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAG AGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGC CTGTCCAGCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAA GCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGT CTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGC
41	Нуклеиновая кислота VH 9B11	GAGGTTCACTGTCAGCAGTCTGGGGCAGAGCTTGTGAAGCC AGGGCCCTCAGTCAAGTTGTCTGCACAGCTTCTGGCTTCAA CATTAAAGACTACTATATACACTGGGTGAAGCAGAGGACTG AACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGAGGAT GGTGAAACTAAATATGCCCCGAAATTCAGGGCAAGGCCAC TATAACAGCAGACACATCCTCCAACACAGCCTACCTGCAGC TCAACAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTCTGTG CTAAGGGGGGGTTTGTCTACTGGGGCAAGGGACTCTGGTC ACTGTCTCTGCA
42	Нуклеиновая кислота VL 9B11	CAAAATGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCT CCTGGGGAGAAGGTCACCTTGACCTGCAGTGCCAGTTCAAG TGTAAGTTCCAGTACTTGTACTGGTACCAGCAGAAGCCAG GATCCTCCCCCAAACCTCTGGATTTATAGCACATCCAACCTGG CTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGCTGGGA CCTCTTACTCTCTACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGAT GCTGCCTCTTATTTCTGCCATCAGTGGAGTAGTACCCCGTAC ACGTTCCGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA
43	Нуклеиновая кислота VH 7E11	CAGGTCAAGCTGCAGGAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCC TGGGTCTTCAAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACAC CTTACCAGTACTGGATGCATTGGGTGAAGCAGAGGCCTA TACAAGGCCTGAATGGATTGGTAACATTGACCCTTCTGATA GTGATACTCACTACAATCAAAGTTCAAGGACAAGGCCACA TTGACTGTGGACAACCTCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCT CAGCAGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGC AAGCTATGGTAACTACGGGGAGAATGCTATGGACTACTGGG GTCAAGGAACCTCAGTACCCGTCTCTCA
44	Нуклеиновая кислота VL 7E11	GATATTTTATGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCA CTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGC ATTGTACATAGTTATGGAACACCTATTTAGAATGGTACCTG CAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAACCTCTGATCTACAAAGT TTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAAGTGGCA GTGGATCAGGTACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTG

		GAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTCA CATGTTCCATTACGTTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAAT AAAA
45	SIRPa	EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPQWFRGAGP GRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIKRNITPADAGT YYCVKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRA
46	KWar VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNKDYIHWVQQAPG KGLEWIGRIDPEDGETKYAPKFQDRATITADTSTDTAYMELSSL RSEDVAVYYCARWGWYWGQGLVTVSS
47	Kwar VL	QIVLTQSPPTLSLSPGERVTLTCSASSVSSSYLYWYQQKPGQA PKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSSTYTLTISSLPEDFAVYFC HQWSSYPRTFGAGTKLEIK
48	SIRPa V1	EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPQWFRGAGP GRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIKRNITPADAGT YYCVKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRA
49	SIRPa V2	EEELQVIQPKSVSVAAGESAILHCTVTLIPVGPQWFRGAGP ARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTY YCVKFRKGGPDTEFKSGAGTELSVRA
50	Тяжелая цепь антитела Hu5f9-G4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTN NYMH HWVRQAP GQRLEWMGT TIYPGNDDTSYNQKFKD RVITITADTSASTAYME LSSLRSEDVAVYYCAR GGYRAMDY WGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHDKPNTKV DKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDPEDEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKLSLSLGLK
51	Легкая цепь антитела Hu5f9-G4	DIVMTQSPSLPVTGPGEASISCR SSQSIVYSNGNTYLG WYLQK PGQSPQLLIY KVSNRFS GVDPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCF FGSHVPY TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
52	Hu5f9-G4 CDR1 VH	NYMH
53	Hu5f9-G4 CDR2 VH	TIYPGNDDTSYNQKFKD
54	Hu5f9-G4 CDR3 VH	GGYRAMDY
133	Hu5f9-G4 CDR1 VL	RSSQSIVYSNGNTYLG
56	Hu5f9-G4 CDR2 VL	KVSNRFS
57	Hu5f9-G4 CDR3 VL	FGSHVPY
58	5F9 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVMMSCASGYTFTN NYMH HWVKQTP GQGLEWIGTIYPGNDDTSY NQKFKDKATLTADKSSSAAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGGYR AMDYWGQTSVTVSS
59	5F9 VL	DVLMTQTPLSLPVSLGDAQASISCR SSQSIVYSNGNTYLG WYLQ KPGQSPKLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLGVYHCFQGSHPYTFG GGTKVEIK
60	HuB6H12 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYGMSWVRQAPG KGLEWVATITSGGTYYTY PDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDVAVYYCARSLAG NAMDYWGQGLVTVSS
61	HuB6H12 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQTISDYLHWYQQKPGQAP RLLIKFASQSIGIPA

		RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQNGHGFPRTFGQGTKV EIK
62	8B6 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPG KGLEWVANIKQDGSEKYY VDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGQ GTLVTVSS
63	8B6 VL	DIVMTQSPATLSVTPGDRVLSLSCRASQNFSDYLHWYQKSHES PRLLIKYSVSHSISGIPS RFSGSGSGSDFTLINSVPEPEDVGVYYCQNGHSFPPTFGGGTKL EIK
64	C3 VH	QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTNYYIFWVKERPG QGLEWIGDINPSNGDTNF NEKFKIKATLTVDKSSSTTYMQLNSLTSEDSAVYFCTRGGYTM DYWGQGTSVTVSS
65	C3 VL	DVVMVTQTPSLPVS LGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYFHWYVQ KPGQSPKLLIYKVS YRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFG GGTKLEIK
66	HuC3 VH (A)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIFWVRQAPG QGLEWIGDINPSNGDTNF NEKFKIKATLTVDKSTSTTYMELSSLRSED TAVYYCTRGGYTM DYWGQGLVTVSS
67	HuC3 VH (B)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIFWVRQAPG QGLEWMDINPSNGDTNF NEKFKIRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCTRGGYTM DYWGQGLVTVSS
68	HuC3 VL (C)	DVVMVTQTPLSL SVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYFHWYLQ KPGQPPKLLIYKVS YRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFG QGTKVEIK
69	HuC3 VL (D)	DIVMTQTPLSL SVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYFHWYLQK PGQPPQLLIYKVS YRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFG QGTKVEIK
70	Анти-CD47 VH	EVQLQQSGAELVRS GASVKLSCTASGFNIKDYLLHWVKQRPE QGLEWIGWIDPDNGDTEF APKFQGKATMTADTSSNTAYLQLSSLTSED TAVYYCNAAYGS SSYPMDYWGQTSVTV
71	Анти-CD47 VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIDYLLHWVQQAPG KGLEWMDWIDPDNGDTEY AEKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSED TAVYYCNAAYGS SSYPMDYWGQTTVTV
72	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAP GQALEWMDWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSED TAMYCNAAYGS SSYPMDYWGQTTVTV
73	Анти-CD47 VH	EVQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPG QALEWMDWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSED TAMYCNAAYGS SSYPMDYWGQTTVTV
74	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAP GQALEWMDWIDPDNGDTEY AQKFQGRVTMTADTSSNTAYMELSSLRSED TAMYCNAAYG SSYPMDYWGQTTVTV
75	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAP GQALEWMDWIDPDNGDTEY AQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSED TAMYCNAAYGS SSYPMDYWGQTTVTV

76	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDQGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
77	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDYGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
78	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDSGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
79	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDNADTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
80	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDNTDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
81	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGS SPYPMDYWGQGTDTV
82	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGYTFTYYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
83	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFTFTYYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
84	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGYNFTYYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
85	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGYTITYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
86	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGYTFKYYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
87	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGYFTDYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
88	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFTFDYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
89	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFTITDYLLHWVRQAPG QALEWMGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
90	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGYTFKDYYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDNGDTEY

		AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYICNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
91	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCASGFTFKDYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYICNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
92	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYLQLSSLRSEDTAMYICNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
93	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQAP GQALEWMGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLTSEDTAVYYCNAAYGSS SYPMDYWGQGTDTV
94	Анти-CD47 VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIDYLLHWVRQAPG QALEWMGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYICNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
95	Анти-CD47 VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIDYLLHWVQQAPG KGLEWMGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYICNAAYGS SSYPMDYWGQGTDTV
96	Анти-CD47 VL	DIKMTQSPSSLYASLGERVTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKSP KILYRANRLVDGVPS RFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKL EMK
97	Анти-CD47 VL	DIKMTQSPSSLYASLGERVTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKSP KILYRANRLVDGVPS RFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKL EIK
98	Анти-CD47 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWYQQKPGKA PKLLIYRANRLVDGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVE IK
99	Анти-CD47 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKAP KSLIYRANRLVDGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKV EIK
100	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKV PKHLIYRANRLVDGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKV EIK
101	Анти-CD47 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWYQQKPGKA PKRLIYRANRLVDGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKV EIK
102	Анти-CD47 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLAWYQQKPGKV PKLLIYRANRLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLQYDEFPYTFGQGTKV EIK
103	Анти-CD47 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDIHRYLAWYQQKPGQAP RLLIYRANRRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCLQYDEFPYTFGQGTRL EIK
104	Анти-CD47 VL	DIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKV PKHLIYRANRLVDGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKV EIK

105	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRTITCRARQGIHRYLSWFQKPGKV PKHLYRANRLVDGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKV EIK
106	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKV PKILYRANRLVDGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKV EIK
107	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKV PKHLYRANRLVSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKV EIK
108	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRTITCRARQGIHRYLSWFQKPGKV PKILYRANRLVDGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKV EIK
109	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRTITCRARQGIHRYLSWFQKPGKV PKHLYRANRLVSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKV EIK
110	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKV PKLLYRANRLVDGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKV EIK
111	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKV PKLLYRANRLVSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKV EIK
112	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRTITCRARQGIHRYLSWFQKPGKV PKLLYRANRLVSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKV EIK
113	Анти-CD47 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYNMHWVRQAP GQGLEWIGTIYPGNDTTSY NQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCARGGYR AMDYWGQGLTVTVSS
114	Анти-CD47 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYNMHWVRQAP GQRLEWMGTIYPGNDTTSY NQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDТАVYYCARGGYR AMDYWGQGLTVTVSS
115	Анти-CD47 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYNMHWVRQAP GQRLEWIGTIYPGNDTTSY NQKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDТАVYYCARGGYR AMDYWGQGLTVTVSS
116	Анти-CD47 VL	DVVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQK PGQSPKLLIYKVSНRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYHCFQGSHPYTF GGGTKVEIK
117	Анти-CD47 VL	DVVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQK PGQSPQLLIYKVSНRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYHCFQGSHPYTF GQGTKLEIK
118	Анти-CD47 VL	DVVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQK PGQSPQLLIYKVSНRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYHCFQGSHPYTF GQGTKLEIK
119	Анти-SIRPa VH	QVQLQQPGAELVRPGSSVKLSCKASGYTFTSYWVHWVKQRPI QGLEWIGNIDPSDSDTHY

		NQKFKDKASLTVDKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYYCVRGGTG TMAWFAYWGQGLTVSA
120	Анти-SIRPa VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASGYTFTSYVWHVVRQMPG KGLEWIGNIDPSDSPTY NQKFKDHVTLVVDKSISTAYLQSSLKASDTAMYYCVRGGTG TMAWFAYWGQGLTVSS
121	Анти-SIRPa VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASGYSFTSYVWHVVRQMPG KGLEWMGNIDPSDSPTY NQKFKDHVTLVVDKSISTAYLQSSLKASDTAMYYCVRGGTG TMAWFAYWGQGLTVSS
122	Анти-SIRPa VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASGYSFTSYVWHVVRQMPG KGLEWMGNIDPSDSPTY SPSFQGHVTLVVDKSISTAYLQSSLKASDTAMYYCVRGGTGT MAWFAYWGQGLTVSS
123	Анти-SIRPa VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASGYSFTSYVWHVVRQMPG KGLEWMGNIDPSDSPTY SPSFQGHVTLVVDKSISTAYLQSSLKASDTAMYYCVRGGTGT LAWFAYWGQGLTVSS
124	Анти-SIRPa VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASGYSFTSYVWHVVRQMPG KGLEWMGNIDPSDSPTY SPSFQGHVTLVVDKSISTAYLQSSLKASDTAMYYCVRGGTGT MAYFAYWGQGLTVSS
125	Анти-SIRPa VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASGYSFTSYVWHVVRQMPG KGLEWMGNIDPSDSPTY SPSFQGHVTLVVDKSISTAYLQSSLKASDTAMYYCVRGGTGT LAYFAYWGQGLTVSS
126	Анти-SIRPa VL	DVVMTQTPSLPVLGQASISCRSSQSLVHSYGNTYLYWYLQ KPGQSPKLLIYRVSNR SGVPDRFSGSGSDFTLTKISRVEAEDLVGYFCFQGTHVPYTFG SGTKLEIK
127	Анти-SIRPa VL	DVVMTQSPSLPVLGQASISCRSSQSLVHSYGNTYLYWYQQ RPGQSPRLLIYRVSNR SGVPDRFSGSGSDFTLTKISRVEAEDLVGYFCFQGTHVPYTFG GGTKVEIK
128	Анти-SIRPa VL	DVVMTQSPSLPVLGQASISCRSSQSLVHSYGNTYLYWFQQ RPGQSPRLLIYRVSNRSGVPDRFSGSGSDFTLTKISRVEAEDV GVYFCFQGTHVPYTFGGGKVEIK
129	Аминокислотная последовательность P53	MEEPQSDPSVEPPLSQETFSDLWKLLENVLSPLPSQAMDDL MLSPDDIEQWFTEDPGPDEAPRMPEAAPPVAPAPAAPTPAAPA PAPSWPLSSSVPSQKTYQGSYGFRLGFLHSGTAKSVTCTYSPAL NKMFCQLAKTQCPVQLWVDSTPPPGTRVRAMAIYKQSQHMT VVRRCPHHERCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDNRNTRFRH SVVVPYEPPEVGSDDCTTIHYNMCMNSMGMNRRPILITITL DSSGNLLGRNSFEVRVCACPRDRRTEENLRKKGEPHHELPP GSTRKRALPNNTSSSPQPKKPLDGEYFTLQIRGRERFEMFRELN EALCLKDAQAGKEPGGSRASHSLKSKKGQSTSRHKKLMFKT EGPDS
130	Изоформа P53, последовательность ДНК NM_000546.6	CTCAAAAGTCTAGAGCCACCGTCCAGGAGCAGGTAGCTGC TGGGCTCCGGGACACTTTGCGTTCCGGCTGGGAGCGTGCT TTCCACGACGGTGACACGCTTCCCTGGATTGGCAGCCAGAC TGCTTCCGGGCTACTGCCATGGAGGAGCCGACGTCAGATC CTAGCGTCGAGCCCCCTGAGTCAGGAAACATTTTCAGAC CTATGGAAACTACTTCCCTGAAAACAACGTTCTGTCCCCCTG CCGTCCAAGCAATGGATGATTTGATGCTGTCCCCGACGA TATTGAACAATGGTTCCTACTGAAGACCCAGGTCCAGATGAAG CTCCAGAAATGCCAGAGGCTGCTCCCCCGTGGCCCTGCA CCAGCAGCTCCTACACGGCGGCCCTGCACCAGCCCCCTC CTGGCCCTGTATCTTCTGTCCCTTCCAGAAAACCTACCA GGCAGCTACGGTTTCCGTCTGGGCTTCTTGCATTCTGGGAC AGCCAAGTCTGTGACTTGCACGTACTCCCTGCCCTCAACAA

		GATGTTTTGCCAACTGGCCAAGACCTGCCCTGTGCAGCTGTG GGTTGATTCCACACCCCGCCCGGCACCCGCGTCCGCGCCA TGGCCATCTACAAGCAGTCACAGCACATGACGGAGGTTGTG AGGCGCTGCCCCACCATGAGCGCTGCTCAGATAGCGATGG TCTGGCCCTTCTCAGCATCTTATCCGAGTGGAAGGAAATTT GCGTGTGGAGTATTTGGATGACAGAAACACTTTTCGACATA GTGTGGTGGTGCCTATGAGCCGCTGAGGTTGGCTCTGACT GTACCACCATCCACTACAACACTACATGTGTAACAGTTCTGCA TGGGCGGCATGAACCGGAGGCCATCCTCACCATCATCACA CTGGAAGACTCCAGTGGTAATCTACTGGGACGGAACAGCTT TGAGGTGCGTGTGTTGTGCCTGTCTGGGAGAGACCGGCGCA CAGAGGAAGAGAATCTCCGCAAGAAAGGGGAGCCTCACCA CGAGCTGCCCCAGGGAGCACTAAGCGGAGCACTGCCAACAA ACACCAGCTCCTCCTCCCCAGCCAAAGAAGAAACCACTGGAT GGAGAATATTTACCCTTCAGATCCGTGGGCGTGAGCGCTT CGAGATGTTCCGAGAGCTGAATGAGGCCTTGGAACTCAAGG ATGCCAGGCTGGGAAGGAGCCAGGGGGGAGCAGGGCTCA CTCCAGCCACCTGAAGTCCAAAAAGGGTCAGTCTACCTCCC GCCATAAAAAACTCATGTTCAAGACAGAAGGGCCTGACTCA GACTGACATTCTCCACTTCTGTTCCCACTGACAGCTCCCC ACCCCATCTCTCCCTCCCTGCCATTTGGGTTTTGGGTCTT TGAACCCTTGCTTGAATAGGTGTGCGTCAGAAGCACCCAG GACTTCCATTTGCTTTGTCCCGGGGCTCCACTGAACAAGTTG GCCTGCACTGGTGTGTTGTGTTGGGAGGAGGATGGGGAGT AGGACATACCAGCTTAGATTTTAAGGTTTTACTGTGAGGG ATGTTTGGGAGATGTAAGAAATGTTCTTGCAAGTTAAGGGTT AGTTTACAATCAGCCACATTCTAGGTAGGGGCCACTTCAC CGTACTAACCGGAAGCTGTCCCTCACTGTTGAATTTCTC TAACTTCAAGGCCATATCTGTGAAATGCTGGCATTGTCACC TACCTCACAGAGTGCATTGTGAGGGTTAATGAAATAATGTA CATCTGGCCTTGAAACCACCTTTTATTACATGGGGTCTAGAA CTTGACCCCTTGAGGGTGCTTGTCCCTCTCCCTGTTGGTC GGTGGGTTGGTAGTTTCTACAGTTGGGCAGCTGGTTAGGTA GAGGGAGTTGTCAAGTCTCTGCTGGCCAGCCAAACCCTGT CTGACAACCTTGGTGAACCTTAGTACCTAAAAGGAAATC TCACCCATCCCACACCCTGGAGGATTTTATCTCTTGTATAT GATGATCTGGATCCACCAAGACTTGTGTTTATGCTCAGGGTCA ATTTCTTTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCTTTTCTTTGAGAC TGGGTCTCGTTTGTGCCCAGGCTGGAGTGGAGTGGCGTG ATCTTGCTTACTGCAGCCTTTCCTCCCCGGCTCGAGCAGT CCTGCCTCAGCCTCCGGAGTAGCTGGGACCACAGGTTTATG CCACCATGGCCAGCCAACCTTTGTCATGTTTTGTAGAGATGGG GTCTCACAGTGTGCCCAGGCTGGTCTCAAACCTCTGGGTC AGGCGATCCACCTGTCTCAGCCTCCCAGAGTGTGGGATTA CAATTGTGAGCCACCACGTCCAGCTGGAAGGGTCAACATCT TTTACATTCTGCAAGCACATCTGCATTTTACCCACCCCTTC CCCTCCTTCTCCCTTTTTATATCCCATTTTTATATCGATCTCT TATTTTACAATAAAACTTTGCTGCCA
131	Hu5f9-G4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTN Y NMHWVRQAP GQRLEWMGTTI P GNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGLVTVSS
132	Hu5f9-G4 VL	DIVMTQSPLSLPVPTEPAPISCRSSQ S IVYSNGNTYLGWYLQK PGQSPQLLIYK V SNRFSGV P DRFSGSGSDFTLTKISRVEAEDV GVYYCFQ G SHV P YTFGQGTKLEIK
133	Hu5f9-G4 CDR1 VL	RSSQSIVYSNGNTYLG
134	Hu5f9-G4 CDR1 VH	GYTFTNYN
135	Hu5f9-G4 CDR2 VH	IYPGNDDT
136	Hu5f9-G4 CDR3 VH	ARGGYRAMDY
137	Hu5f9-G4 CDR1 VL	QSIVYSNGNTY
138	Hu5f9-G4 CDR2 VL	KVS

139	Hu5f9-G4 CDR3 VL	FQGSHPVYT
140	Hu5f9-G4 CDR1 VH	GYTFTNY
141	Hu5f9-G4 CDR2 VH	PGND
142	Hu5f9-G4 CDR3 VH	GYRAMD
143	Hu5f9-G4 CDR1 VL	SQSIVYSNGNTY
144	Hu5f9-G4 CDR2 VL	KVS
145	Hu5f9-G4 CDR3 VL	GSHVPY
146	Hu5f9-G4 CDR1 VH	ASGYTFTNYN
147	Hu5f9-G4 CDR2 VH	IYPGNDDTSYNQKFKDR
148	Hu5f9-G4 CDR3 VH	GGYRAMD
149	Hu5f9-G4 CDR1 VL	SSQSIVYSNGNTY
150	Hu5f9-G4 CDR2 VL	KVSNRFSGVPDR
151	Hu5f9-G4 CDR3 VL	GSHVPY

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения гематопозитического расстройства у субъекта, включающий:
 - a. последующее или предваряющее определение наличия по меньшей мере одной мутации p53 у субъекта;
 - b. выбор субъекта, который имеет по меньшей мере одну мутацию p53; и
 - c. введение субъекту (i) маглолимаба и (ii) азациитидина, причем гематопозитическое расстройство представляет собой миелодиспластический синдром (МДС) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что определение наличия по меньшей мере одной мутации p53 включает анализ ДНК, анализ РНК или анализ белка.
3. Способ по любому из вышеуказанных пунктов, отличающийся тем, что маглолимаб вводят субъекту в дозе, превышающей или равной 10 мг антитела на кг массы тела.
4. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что мутация p53 содержит миссенс-мутацию, нонсенс-мутацию, мутацию со сдвигом рамки, интронную мутацию, усеченную мутацию, мутацию в ДНК-связывающем домене или мутацию в домене тетрамеризации.
5. Способ по п.4, в котором мутация p53 содержит мутацию в связывающем домене ДНК.
6. Способ по п.4 или 5, отличающийся тем, что мутация p53 содержит одну или более мутаций нуклеиновой кислоты, выбранных из мутации 559+1G>A, мутации 589T>C, мутации 672+1G>T, мутации 673+1G>T, мутации 659A>G, мутации 517G>A, мутации 658T>G, мутации 405C>G, мутации 298C>T, мутации 993+1G>A, мутации 736A>C, мутации 824G>A, мутации 584T>C, мутации 710T>A и мутации 1024delC, и любой их комбинации, где положения нуклеиновой кислоты приведены относительно SEQ ID NO: 130.
7. Способ по любому из пп.4-6, отличающийся тем, что мутация p53 содержит по меньшей мере две мутации, включая одну или более из мутации 673+1G>T и мутации 659A>C; мутации 736A>C и мутации 824G>A; мутации 672+1G>T и мутации 584T>C; и мутации 710T>A и мутации 1024delC или любые их комбинации, где положения нуклеиновой кислоты приведены относительно SEQ ID NO: 130.
8. Способ по любому из пп.4-7, отличающийся тем, что мутация p53 содержит по меньшей мере одну аминокислотную мутацию, включая одну или более из Tyr220Cys, Val173Met, Tyr220Cys, Tyr220Asp, Cys135Trp, Gln100Ter (терминация), Met248Leu, Cys275Tyr, Ile195Thr, Met237Lys и Arg342Glu fsTer3, или любую их комбинацию, причем положения аминокислот приведены относительно SEQ ID NO: 129.
9. Способ по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность по меньшей мере к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более чем 10 предшествующим линиям противораковой терапии.
10. Способ по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что маглолимаб вводят в дозе по меньшей мере 10-60, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 10, 15, 20, 30, 40, 50 или 60 мг антитела на кг массы тела.
11. Способ по любому из пп.1-10, в котором маглолимаб вводят внутривенно.
12. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что азациитидин вводят в дозе по меньшей мере 75 мг/м².
13. Способ по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что азациитидин вводят внутривенно, подкожно или перорально.
14. Способ по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что маглолимаб вводят субъекту в первом цикле, включающем примирующую дозу по меньшей мере 1 мг маглолимаба на кг массы тела в дни 1 и 4, с последующим введением дозы по меньшей мере 15 мг антитела на кг массы тела в день 8 и с последующим введением дозы по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела в день 15 и 22.
15. Способ по п.14, отличающийся тем, что маглолимаб вводят субъекту во втором цикле, содержащем дозу по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые две недели.
16. Способ по любому из пп.1-15, отличающийся тем, что маглолимаб вводят субъекту в третьем цикле, содержащем дозу по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые две недели.

17. Способ по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что маглолимаб вводят субъекту в первом цикле, включающем примирующую дозу по меньшей мере 1 мг антитела на кг массы тела в день 1, с последующим введением дозы по меньшей мере 30 мг антитела на кг массы тела в дни 8, 15 и 22.

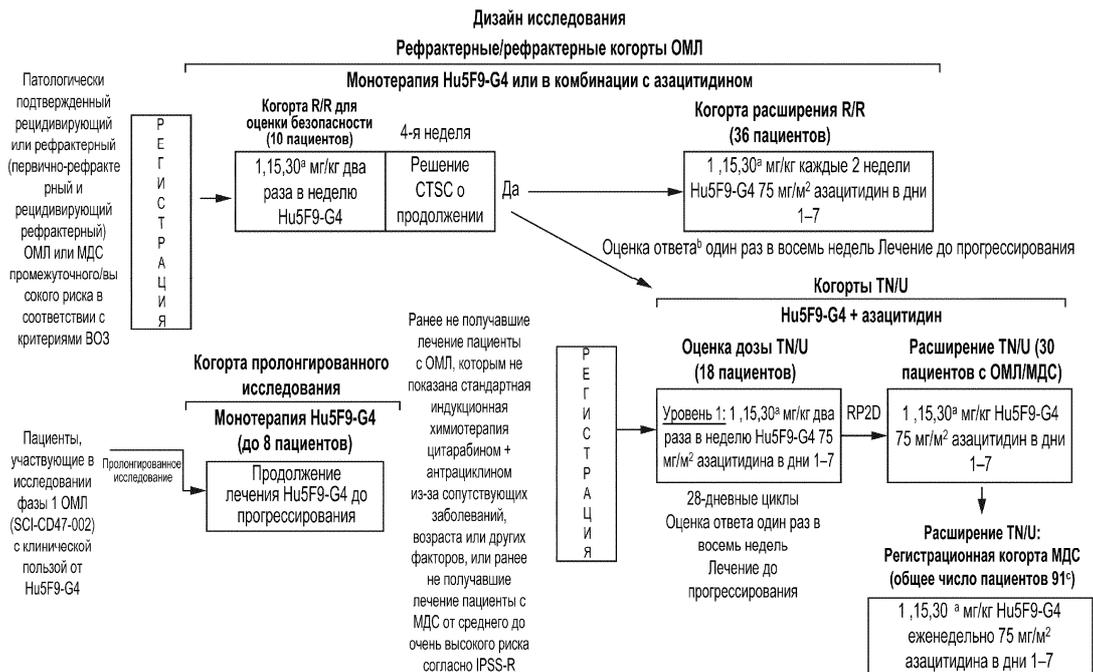
18. Способ по любому из пп.1-17, отличающийся тем, что субъект является или был определен как рефрактерный к азациитидину, децитабину или цитарабину перед введением антитела, и способ приводит к обращению рефрактерности к азациитидину, децитабину или цитарабину.

19. Способ по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что введение маглолимаба и азациитидина снижает мутационную нагрузку p53 у субъекта по сравнению с мутационной нагрузкой p53, имевшейся у субъекта до введения.

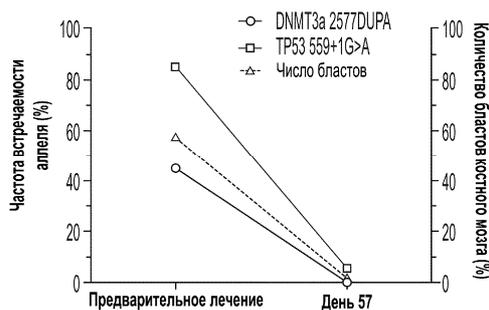
20. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что введение маглолимаба и азациитидина снижает уровень стволовых клеток лейкоза, присутствующих в костном мозге субъекта, по сравнению с уровнем стволовых клеток лейкоза, присутствующих в костном мозге субъекта перед введением.

21. Способ по любому из пп.1-20, дополнительно включающий оценку уровня стволовых клеток лейкоза, присутствующих в костном мозге субъекта после по меньшей мере одного цикла введения антитела и гипометилирующего агента.

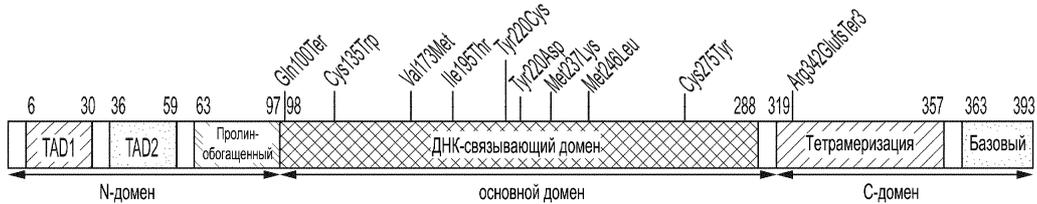
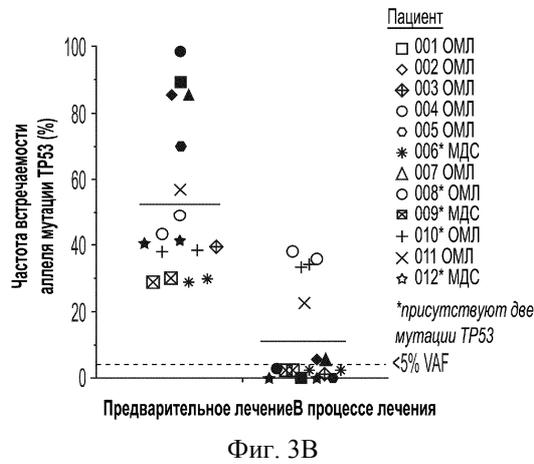
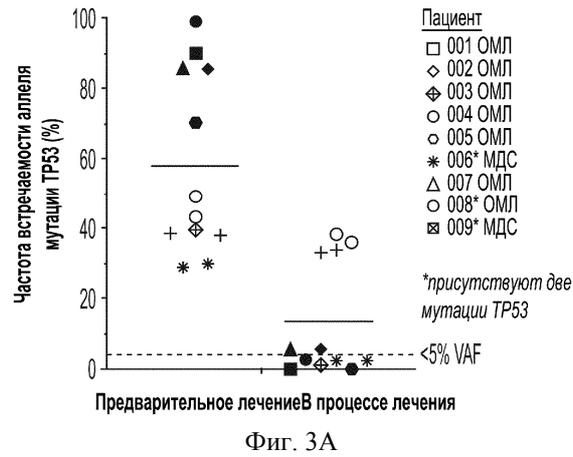
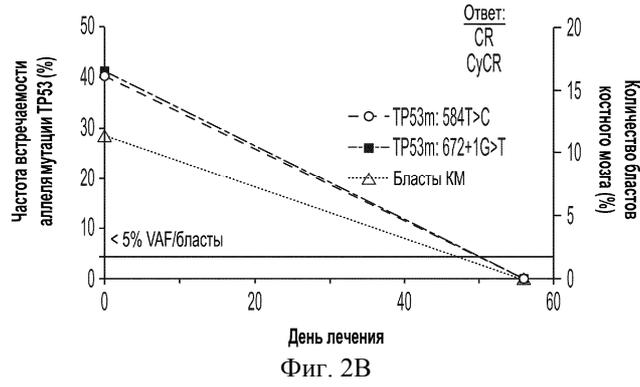
22. Способ по любому из пп.1-21, отличающийся тем, что субъект представляет собой человека, и способ включает введение субъекту маглолимаба и азациитидина в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы маглолимаба в диапазоне от 1 до 10 мг антитела на кг массы тела в день 1 и 4, (2) введение дозы по меньшей мере 15 мг маглолимаба на кг массы тела в день 8, (3) введение дозы по меньшей мере 30 мг маглолимаба на кг массы тела в дни 11, 15 и 22 и (4) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг маглолимаба на кг массы тела один раз в неделю в дни 1, 8, 15 и 22, и (2) введение дозы по меньшей мере 75 мг/м² азациитидина в каждый из дней 1-7.

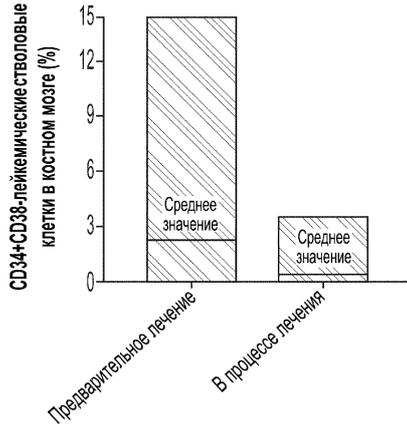


Фиг. 1

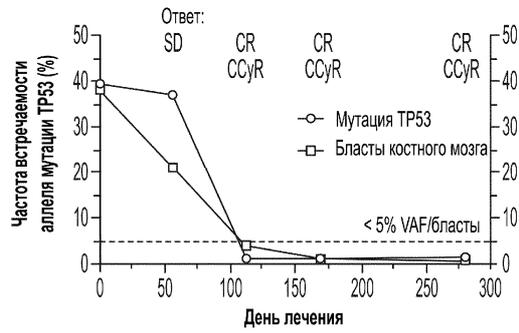


Фиг. 2А

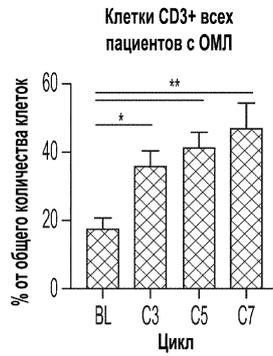




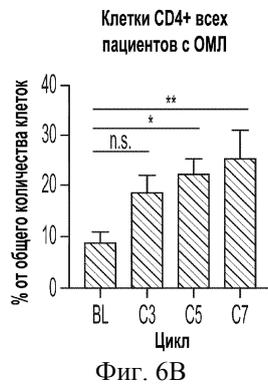
Фиг. 5А



Фиг. 5В

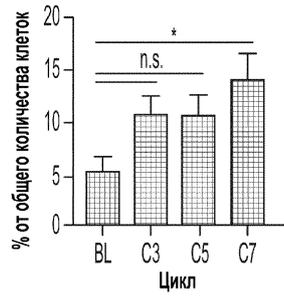


Фиг. 6А



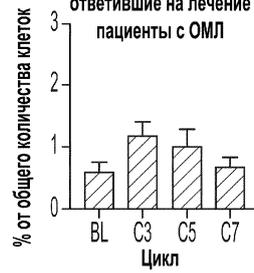
Фиг. 6В

Клетки CD8+ всех пациентов с ОМЛ



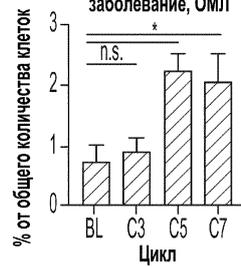
Фиг. 6С

Трег-клетки Объективные ответившие на лечение пациенты с ОМЛ



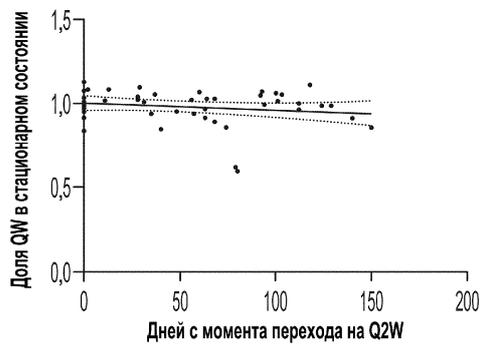
Фиг. 6D

Трег-клетки Стабильное заболевание, ОМЛ



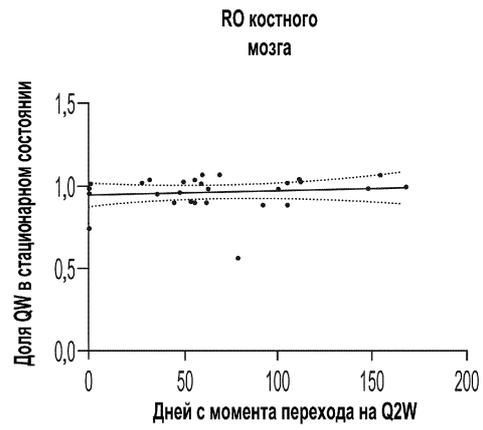
Фиг. 6E

RO периферической крови



Фиг. 7А

048183



Фиг. 7В

