

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490942** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.07.26

(22) Дата подачи заявки
2022.10.14

(51) Int. Cl. *A61K 35/17* (2015.01)
C07K 14/71 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ХИМЕРНЫЕ АНТИГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ К STEAP2 И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **63/262,602**

(32) **2021.10.15**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2022/059885**

(87) **WO 2023/062604 2023.04.20**

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:

**Боско Эмили, Ван Дайк Дивалд, Муди
Гордон, Фэйзенбейкер Кристин, Чан
Чень-Ин (US)**

(74) Представитель:

**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) В настоящем изобретении предусмотрены химерные антигенные рецепторы и антитела, которые содержат антигенсвязывающие домены, которые специфически связывают STEAP2 человека, нуклеотиды, которые их кодируют, клетки, содержащие их, и способы их применения в лечении рака (например, рака предстательной железы).

A1

202490942

202490942

A1

ХИМЕРНЫЕ АНТИГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ К STEAP2 И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 63/262602, поданной 15 октября 2021 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ ПОСРЕДСТВОМ EFS-WEB

[0002] Содержание перечня последовательностей, представленного в электронном виде (CARTSTEAP2-100-WO-PCT.xml; размер: 144481 байт и дата создания: 13 октября 2022 года), поданного вместе с настоящей заявкой, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Иммуноterapia стала мощным инструментом в борьбе с различными типами заболеваний, включая рак. В средствах иммунотерапии используется сила собственной иммунной системы пациента для борьбы с различными типами опухолей.

[0004] Терапия с использованием Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR) представляет собой специфическую форму иммунотерапии на основе клеток, в которой для борьбы с раком применяются сконструированные Т-клетки. При терапии с использованием Т-клеток с CAR Т-клетки собирают из крови пациента, конструируют *ex vivo* для экспрессии CAR, содержащих как антигенсвязывающие домены, так и домены, активирующие Т-клетки, увеличивают количество до более крупной популяции и вводят пациенту. Т-клетки с CAR действуют как лекарственное средство на основе живых клеток, связываясь с раковыми клетками и вызывая их разрушение. В случае успеха эффекты лечения Т-клетками с CAR имеют тенденцию быть длительными, о чем свидетельствует выявление персистенции и размножения Т-клеток с CAR у пациентов спустя долгое время после клинической ремиссии.

[0005] Хотя несколько перспективных средств терапии на основе CAR были одобрены для применения, остается необходимость разработки CAR против новых мишеней для увеличения числа показаний, которые можно лечить с применением этой терапии. В данном документе описаны новые CAR, направленные на STEAP2 человека, и способы их применения в лечении рака, например, рака предстательной железы.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к полинуклеотиду, содержащему нуклеотидную последовательность, кодирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, который связывает эпитоп на эпителиальном антигене предстательной железы человека с шестью трансмембранными сегментами 2 (STEAP2), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен связывает эпитоп на внеклеточной петле STEAP2 человека.

[0007] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен предусматривает Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), одноцепочечное антитело, V_HH, vNAR, нанотело (однодоменное антитело) или любую их комбинацию. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен предусматривает scFv.

[0008] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), где VH содержит определяющую комплементарность область (CDR) VH 1, VH-CDR2, VH-CDR3; и где VL содержит VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3.

[0009] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 6, 16, 26, 36, 46 и 96. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 5, 15, 25, 35, 45 и 95. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 4, 14, 24, 34, 44 и 94. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43 и 93. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 42 и 92. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41 и 91.

[0010] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит следующее: (a) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,

SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96.

[0011] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47 и 97. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47 и 97.

[0012] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 8, 18, 28, 38, 48 и 98. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 8, 18, 28, 38, 48 и 98.

[0013] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит следующее: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере

приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98.

[0024] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит следующее: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8; (b) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18; (c) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 28; (d) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 37, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 38; (e) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 47, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 48; (f) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 57, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 58; (g) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 67, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 68; (h) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 77, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 78; или (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 87, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 88; или (j) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98.

[0025] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9. В некоторых аспектах

антигенсвязывающий домен содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 99.

[0026] В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит костимулирующий домен или его часть. В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит костимулирующий домен, выбранный из группы, состоящей из внутриклеточного домена CD3z, костимулирующего домена CD28, костимулирующего домена CD27, костимулирующего домена 4-1BB, костимулирующего домена ICOS, костимулирующего домена OX-40, костимулирующего домена GITR, костимулирующего домена CD2, костимулирующего домена IL-2R β , костимулирующего домена MyD88/CD40a CD28 и любой их комбинации. В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен CD28. В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах внутриклеточный домен CD3z содержит последовательность под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB содержит последовательность под SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах внутриклеточный домен, содержащий внутриклеточный домен CD3z, и костимулирующий домен 4-1BB, содержит последовательность под SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB.

[0027] В некоторых аспектах CAR содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 10.

[0028] В некоторых аспектах трансмембранный домен предусматривает трансмембранный домен, выбранный из трансмембранного домена CD4, CD8 α или CD28. В некоторых аспектах трансмембранный домен предусматривает трансмембранный домен CD28. В некоторых аспектах трансмембранный домен CD28 содержит последовательность под SEQ ID NO: 129.

[0029] В некоторых аспектах CAR дополнительно содержит шарнирный/спейсерный домен. В некоторых аспектах шарнирный/спейсерный домен предусматривает шарнир/спейсер иммуноглобулина. В некоторых аспектах шарнирный/спейсерный домен предусматривает шарнирный домен IgG. В некоторых аспектах шарнирный/спейсерный домен предусматривает шарнирный домен IgG1 и шарнирный домен IgG2, шарнирный домен IgG3 или шарнирный домен IgG4. В некоторых аспектах шарнирный/спейсерный домен предусматривает шарнирный домен IgG4. В некоторых аспектах шарнирный домен IgG4 содержит последовательность под SEQ ID NO: 128.

[0030] В некоторых аспектах полинуклеотид дополнительно кодирует армирующую молекулу, где армирующая молекула противодействует иммуносупрессии клетки в микроокружении опухоли при ее экспрессии на поверхности клетки. В некоторых аспектах армирующая молекула предусматривает доминантно-негативный рецептор TGF- β типа 2 (TGF β RIIDN). В некоторых аспектах армирующая молекула содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах армирующая молекула содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0031] В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, характеризуется по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под

SEQ ID NO: 101 или 103. В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 101 или 103.

[0032] В некоторых аспектах полинуклеотид дополнительно содержит вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую армирующую молекулу, где вторая нуклеотидная последовательность характеризуется по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 104. В некоторых аспектах вторая нуклеотидная последовательность предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104. В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 101, и вторая нуклеотидная последовательность предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104. В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 103, и вторая нуклеотидная последовательность предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104.

[0033] В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, и вторая нуклеотидная последовательность связаны третьей нуклеотидной последовательностью, где третья нуклеотидная последовательность кодирует расщепляемый пептидный линкер. В некоторых аспектах расщепляемый пептидный линкер представляет собой саморасщепляющийся пептидный линкер. В некоторых аспектах расщепляемый пептидный линкер содержит пептид T2A. В некоторых аспектах расщепляемый пептидный линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 126.

[0034] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере

приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 107. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 107.

[0035] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к вектору или набору векторов, содержащих полинуклеотид, раскрытый в данном документе. В некоторых аспектах вектор представляет собой вирусный вектор.

[0036] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к клетке, содержащей полинуклеотид, раскрытый в данном документе, или вектор или набор векторов, раскрытых в данном документе. В некоторых аспектах клетка представляет собой иммунную клетку. В некоторых аспектах клетка выбрана из группы, состоящей из Т-клетки, клетки, являющейся натуральным киллером (NK), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL), регуляторной Т-клетки, инфильтрирующей опухоль лимфоцита и любой их комбинации.

[0037] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к клетке, содержащей (i) полинуклеотид, кодирующий химерный антигенный рецептор (CAR), который связывает STEAP2 человека, и (ii) полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу. В некоторых аспектах клетка представляет собой иммунную клетку. В некоторых аспектах клетка выбрана из группы, состоящей из Т-клетки, клетки, являющейся натуральным киллером (NK), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL), регуляторной Т-клетки, инфильтрирующей опухоль лимфоцита и любой их комбинации. В некоторых аспектах клетка представляет собой человеческую клетку.

[0038] В некоторых аспектах CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH и VL, где VH содержит VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, и где VL содержит VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3; и где (a) VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, и VH-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; (b) VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1

VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 38; (e) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 47, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 48; (f) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 57, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 58; (g) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 67, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 68; (h) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 77, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 78; (i) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 87, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 88; или (j) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98.

[0046] В некоторых аспектах армирующая молекула предусматривает доминантно-негативный рецептор TGF- β типа 2 (TGF β RIIDN). В некоторых аспектах армирующая молекула содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах армирующая молекула содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0047] В некоторых аспектах полинуклеотид, кодирующий CAR, содержит нуклеотидную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 101 или 103. В некоторых аспектах

полинуклеотид, кодирующий CAR, содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 101 или 103.

[0048] В некоторых аспектах полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу, содержит нуклеотидную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 104. В некоторых аспектах полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу, содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104.

[0049] В некоторых аспектах полинуклеотид, кодирующий CAR, содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 101, и полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу, содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104.

[0050] В некоторых аспектах полинуклеотид, кодирующий CAR, содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 103, и полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу, содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104.

[0051] В некоторых аспектах полинуклеотид, кодирующий CAR, и полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу, функционально связаны под контролем одного промотора. В некоторых аспектах полинуклеотид, кодирующий CAR, и полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу, функционально связаны посредством IRES. В некоторых аспектах полинуклеотид, кодирующий CAR, и полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу, связаны нуклеотидной последовательностью, кодирующей расщепляемый пептидный линкер. В некоторых аспектах расщепляемый пептидный линкер представляет собой саморасщепляющийся пептидный линкер. В некоторых аспектах расщепляемый пептидный линкер содержит пептид T2A. В некоторых аспектах расщепляемый пептидный линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 126.

[0052] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к антителу или его антигенсвязывающей части, которые специфически связывают STEAP2 человека, содержащие вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой

цепи (VL), где VH содержит определяющую комплементарность область (CDR) VH 1, VH-CDR2, VH-CDR3; и где VL содержит VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, где (i) VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41 и 91; (ii) VL-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 42 и 92; (iii) VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43 и 93; (iv) VH-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 4, 14, 24, 34, 44 и 94; (v) VH-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 5, 15, 25, 35, 45 и 95; и (vi) VH-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 6, 16, 26, 36, 46 и 96.

[0053] В некоторых аспектах (a) VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, и VH-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; (b) VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, и VH-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; (c) VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, VL-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 23, VH-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 24, VH-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 25, и VH-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 26; (d) VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 31, VL-CDR2 содержит

аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 32, VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, VH-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, VH-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 35, и VH-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 36; (e) VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 41, VL-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 42, VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 43, VH-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 44, VH-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 45, и VH-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 46; или (f) VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, и VH-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96.

[0054] В некоторых аспектах VH содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87 и 97. В некоторых аспектах VH содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87 и 97.

[0055] В некоторых аспектах VL содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере

под SEQ ID NO: 87, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 88; или (j) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98.

[0058] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к фармацевтической композиции, содержащей полинуклеотид, раскрытый в данном документе, вектор, раскрытый в данном документе, клетку, раскрытую в данном документе, или антитело или антигенсвязывающую часть, раскрытые в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0059] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту полинуклеотида, раскрытого в данном документе, вектора, раскрытого в данном документе, клетки, раскрытой в данном документе, антитела или антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе, или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе. В некоторых аспектах заболевание или состояние предусматривает рак.

[0060] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту полинуклеотида, раскрытого в данном документе, вектора, раскрытого в данном документе, клетки, раскрытой в данном документе, антитела или антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе, или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе. В некоторых аспектах рак предусматривает рак предстательной железы. В некоторых аспектах рак предстательной железы является метастатическим, повторным или рецидивирующим.

[0061] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к применению полинуклеотида, раскрытого в данном документе, вектора, раскрытого в данном документе, клетки, раскрытой в данном документе, антитела или антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе, или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, в лечении заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых аспектах заболевание или состояние предусматривает рак.

[0062] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к применению полинуклеотида, раскрытого в данном документе, вектора, раскрытого в данном документе, клетки, раскрытой в данном документе, антитела или антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе, или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, в лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых аспектах рак

предусматривает рак предстательной железы. В некоторых аспектах рак предстательной железы является метастатическим, повторным или рецидивирующим.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ/ФИГУР

[0063] На фиг. 1А - 1С показана экспрессия и локализация STEAP2 в различных типах опухолей в соответствии с геномной базой данных Атлас белков человека (фиг. 1А), определением профиля экспрессии генов массива кДНК (фиг. 1В) и экспрессией белка клеточной поверхности в соответствии с иммуногистохимическим анализом (ИНС) с помощью специально полученного поликлонального антитела (фиг. 1С). ИНС на тканевых микрочипах, содержащих образцы первичного рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC) и метастазов в лимфатических узлах предстательной железы, а также декальцинированные полные срезы метастазов рака предстательной железы в костной ткани для экспрессии STEAP2 мембраны (фиг. 1D) с репрезентативными изображениями STEAP2 в CRPC (фиг. 1E) и метастазами в костной ткани (фиг. 1F). Краткое описание ИНС STEAP2 и гибридизации in-situ (ISH) в микрочипе нормальной ткани человека и критерии оценки (фиг. 1G). Пример ИНС окрашивания STEAP2 в нормальной ткани предстательной железы (фиг. 1H).

[0064] Фиг. 2А - 2F. На фиг. 2А показано, что scFv-Fc 40A3 тестировали в отношении связывания с представителями семейства STEAP человека (STEAP 1, 2, 3 и 4) и STEAP2 мыши. Аффинность scFv-Fc 40A3 рассчитывали по значениям EC50 сигмоидальной зависимости доза-ответ в Graph Pad Prism и преобразовывали в молярность. На фиг. 2В - 2F показаны результаты для нескольких scFv-Fc и полноразмерных антител IgG1, подвергнутых скринингу в отношении связывания с антиген-положительными линиями клеток: Ad293 STEAP3-2 (фиг. 2F), Ad293 STEAP3-2 мыши (фиг. 2E) и клетки LNCAP (фиг. 2C) и антиген-негативными линиями клеток: Ad293 (фиг. 2D) и LNCAP STEAP2 CRISPR (фиг. 2B). Экспрессию STEAP2 в линии клеток LNCAP "LNCAP STEAP2 CRISPR" устранили посредством нокаута CRISPR, и клетки STEAP3-2 представляют собой линию химерных клеток с внеклеточными петлями STEAP2, привитыми на остов белка STEAP3 для использования локализации клеточной поверхности STEAP3, и в тоже время запуска иммунных ответов против STEAP2. На фиг. 2В - 2F показаны кривые связывания для scFv-Fc 40A3, IgG1 40A3 и scFv 14N, известного связующего вещества для STEAP2 в качестве положительного контроля, а также не связывающего IgG1 в качестве отрицательного контроля. Конъюгированные с Alexa fluor 647 вторичные антитела к Fc человека применяли для выявления связывания scFv-Fc или IgG1 с клетками посредством проточной цитометрии.

[0065] На фиг. 3А - 3Е. На фиг. 3А показана конструкция с CAR, включая стратегию армирования. На фиг. 3В - 3D показаны нетрансдуцированные клеточные популяции (фиг. 3В), трансдуцированные клеточные популяции с помощью 40А3Вz (фиг. 3С) и dnTGFβRII 40А3Вz (фиг. 3D) в день 10. На фиг. 3Е показан вестерн-блоттинг pSMAD 2/3 и общего SMAD 2/3 в качестве индикаторов выраженной передачи сигналов ниже нативного TGFβRII в Т-клетках с CAR 40А3Вz и dnTGFβRII 40А3Вz. Подтверждали значимое прекращение опосредованной TGFβ передачи сигналов в Т-клетках с CAR DnTGFβRII (40А3Вz) по сравнению с 40А3Вz CAR или нетрансдуцированными клетками в отдельности (фиг. 3Е).

[0066] Фиг. 4А - 4N. На фиг. 4А показано устойчивое размножение CAR-Т после трансформации. На фиг. 4В - 4Е показано, что CD8⁺ Т-клетки с CAR поддерживают фенотип, подобный наивным/стволовым клеткам. На фиг. 4F - 4K показаны Т-клетки с CAR 40А3Вz к STEAP2 и Т-клетки с CAR 40А3Вz dnTGFβRII к STEAP2 из тех же донорных клеток, окрашенные в отношении фенотипических поверхностных маркеров, включая CD45RO/CD62L/CD70/CD27, и анализируемые с применением проточной цитометрии и FlowJo. Обозначения. Наивные клетки (CD45RO-CD62L⁺), клетки центральной памяти (CD45RO+CD62L⁺), эффекторные клетки памяти (CD45RO+CD62L⁻) и эффекторные клетки (CD45RO-CD62L⁻). CAR = химерный антигенный рецептор; dnTGFβRII = доминантно-негативный рецептор II трансформирующего фактора роста бета; FACS = сортировка флуоресцентно-активированных клеток; STEAP2 = эпителиальный антиген предстательной железы человека с шестью трансмембранными сегментами 2; TGFβ = трансформирующий фактор роста бета. На фиг. 4L - 4N показано, что CAR-Т 40А3Вz и Т-клетки с CAR 40А3Вz dnTGFβRII демонстрируют смешанное соотношение CD4:CD8. На фиг. 4O показано, что армирование с помощью dnTGFβRII обеспечивает активность CAR-Т в присутствии TGFβ, что продемонстрировано уничтожением опухолевых клеток С4-2. На фиг. 4P показан ряд линий опухолевых клеток, профилированных посредством FACS с конъюгатом антитела к STEAP2 с Alexa Fluor 647, для определения связывающей способности антитела с применением набора гранул Bang Quantum Simply Cellular и оценки посредством ИНС STEAP2 поверхности клеток (фиг. 4P, левая панель). Линии опухолевых клеток совместно культивировали с Т-клетками с CAR 40А3Вz dnTGFβRII при соотношении Е:Т, составляющем 1:1, и анализировали среду через 24 часа в отношении уровней IFNγ, высвобождаемого из Т-клеток с CAR. CAR-Т 40А3Вz dnTGFβRII индуцировали значительное высвобождение IFNγ в совместных культурах с линиями опухолевых клеток С4-2, LNCAP, VCAP, 22RV1 (фиг. 4P, правая панель).

[0067] Фиг. 5А - 5К. На фиг. 5А - 5В и 5D - 5Е показана экспрессия STEAP2 в LNCAP STEAP2 CRISPR (фиг. 5D - 5Е) и LNCAP (фиг. 5А - 5В) клеточных популяций, как определено посредством ИНС (фиг. 5А и 5D) и ISH (фиг. 5В и 5Е). CAR-T 40A3Bz к STEAP2 и Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII к STEAP2 совместно культивировали с антиген-положительными линиями клеток ("Ad293 STEAP3-2" и "LNCAP") и антиген-негативными линиями клеток (клетки "Ad293" и клетки "LNCAP STEAP2 CRISPR"). Было показано, что доминантно-негативные Т-клетки с CAR 40A3Bz TGFβRII STEAP2, размноженные в среде Т-клеток человека (среда AIM-V, дополненная 5% человеческой сывороткой АВ, инактивированной нагреванием, и 300 Ед/мл IL-2) в течение 10 дней, уничтожают антиген-положительные клетки-мишени аналогично Т-клеткам с CAR, неармированным с помощью STEAP2, как показано для LNCAP (фиг. 5С) и Ad293 STEAP3-2 (фиг. 5G), в отличие от клеток LNCAP STEAP2 CRISPR (фиг. 5F) и Ad293 (фиг. 5H). Уничтожение клеток-мишеней измеряли на протяжении 100 часов с применением анализа импеданса xCELLigence. На фиг. 5I - 5K показаны образцы надосадочной жидкости из тех же экспериментов при совместном культивировании, взятые через 24 часа после добавления Т-клеток с CAR и цитокинов (IFNγ, TNFα и IL-2), измеренных с применением анализа MSD ECL: TNFα (фиг. 5I), IFNγ (фиг. 5J), IL-2 (фиг. 5K).

[0068] На фиг. 6 показано, что тестируемые конструкции CAR-T STEAP2 демонстрируют минимальную внеопухолевую активность в мишени, оцененную с помощью секреции IFNγ через 24 часа совместного культивирования.

[0069] Фиг. 7А - 7R. На фиг. 7А - 7С показаны результаты *in vivo*, где Т-клетки с CAR, неармированные с помощью STEAP2, вводили при 3 уровнях дозы ($3/7/21 \times 10^6$ клеток) путем инъекции в хвостовую вену мышам NSG с имплантированными линиями клеток рака предстательной железы. Опухоли имплантировали в бок в соотношении 1:1 в Cultrex BME. Объем опухоли (фиг. 7А) измеряли в течение 35 дней после имплантации у мышей, несущих линию клеток С4-2 с высоким уровнем экспрессии STEAP2. Мышей рандомизировали, когда опухоли достигали 175 мм^3 , и вводили Т-клетки. Вес тела (фиг. 7В) мышей измеряли до дня 28 после трансплантации линии клеток С4-2. На фиг. 7С показана экспрессия STEAP2, определенная посредством ИНС в модели С4-2. На фиг. 7D - 7F показан объем опухоли, измеренный (фиг. 7D) в течение 53 дней после имплантации у мышей, несущих линию клеток 22RV1 со средним уровнем экспрессии STEAP2. Мышей рандомизировали, когда опухоли достигали 175 мм^3 , и вводили Т-клетки. Вес тела (фиг. 7E) мышей измеряли до дня 50 после трансплантации линии клеток 22RV1. На фиг. 7F показана экспрессия STEAP2, определенная посредством ИНС в ксенотрансплантатной модели 22RV1. На фиг. 7G показаны результаты, где у мышей, несущих опухоль 22RV1, проводили

забор крови в дни 4, 7, 14 и 21 после введения доз Т-клеток с CAR. Образцы сыворотки крови анализировали с применением электрохемилюминесцентного (ECL) анализа для оценки продуцирования цитокинов с течением времени *in vivo*. На фиг. 7H показан анализ Genevestigator биораспределения 40A3Bz у мыши. На фиг. 7I - 7K показана экспрессия STEAP2 через 10 дней после инфузии, оцененная посредством ISH, при этом наблюдали дозозависимую очаговую инфильтрацию и отсутствие признаков повреждения. На фиг. 7L - 7M показано отсутствие признаков инфильтрации CD3+ CAR-T в нервы в основании сердца (доза клеток $21e^6$ во время сбора в день 10 после инфузии). На фиг. 7N - 7O показано отсутствие признаков инфильтрации CD3+ CAR-T в периферические подкожные нервы (доза $21e^6$ клеток во время сбора в день 10 после инфузии). На фиг. 7P - 7R показан анализ образцов подкожной опухоли после введения Т-клеток с CAR 40A3 в концентрации, составляющей $8e^6$, и оценки при сборе в день 14 после инфузии. Наблюдают два небольших интактных и неинфильтрированных периферических нерва, захваченных в плотном инфильтрате CAR-T (фиг. 7P, стрелки). Также присутствуют несколько небольших кровеносных сосудов с окрашиванием на STEAP2 от минимальной до легкой степени (фиг. 7R, стрелки). Несмотря на очень плотный инфильтрат CD3+ CAR-T, нервы являются интактными и, по-видимому, не пораженными (фиг. 7Q).

[0070] На фиг. 8A - 8F показано, что Т-клетки с CAR, армированные с помощью STEAP2, характеризуются превосходными профилями персистенции и дифференцировки, в том числе в отношении цитолиза и продуцирования IFN- γ . На фиг. 8A показана схема из пяти раундов серийного уничтожения. На фиг. 8B показаны фенотипы Т-клеток после обработки с помощью Т-клеток с CAR, армированных с помощью dnTGF β RII 40A3Bz, неармированных с помощью 40A3Bz, и контрольных Т-клеток. На фиг. 8C показана цитолитическая активность Т-клеток с CAR, армированных с помощью dnTGF β RII 40A3Bz, неармированных с помощью 40A3Bz, и контрольных Т-клеток. На фиг. 8D показано высвобождение цитокинов у Т-клеток с CAR, армированных с помощью dnTGF β RII 40A3Bz, неармированных с помощью 40A3Bz, и контрольных Т-клеток, на фиг. 8E показаны объемы опухоли, и на фиг. 8F показан вес тела мышей, обработанных с помощью CAR-T, армированных с помощью dnTGF β RII 40A3Bz, неармированных с помощью 40A3Bz, и контрольных Т-клеток. На фиг. 8G показано высвобождение цитокинов у мышей, обработанных с помощью $2,5e^6$ Т-клеток с CAR, армированных с помощью dnTGF β RII 40A3Bz, неармированных с помощью 40A3Bz, и контрольных Т-клеток, на мышь. На фиг. 8H показаны флуоресцентные сигналы у мышей с имплантированными опухолевыми клетками, экспрессирующими люциферазу C4-2, и обработанных нетрансдуцированными Т-клетками, Т-клетками с CAR, армированными с помощью dnTGF β RII 40A3Bz, или Т-

клетками с CAR, неармированными с помощью 40A3Bz. На фиг. 8I показан вес тела мышей, измеренный до дня 22 после трансплантации клеток, экспрессирующих люциферазу C4-2.

[0071] На фиг. 9A - 9C показано, что усиленное продуцирование CAR-T приводит к возрастанию противоопухолевой активности. На фиг. 9A показаны Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII, полученные в соответствии со способом SMART и фенотипированные в день 4 размножения по сравнению с нетрансдуцированными Т-клетками (UT) от того же донора. На фиг. 9B показан объем опухоли (вверху) и вес тела (внизу), измеренные через 50 дней после имплантации опухолевых клеток 22Rv1, сверхэкспрессирующих TGFβ, у мышей NSG, нокаутных по MHC класса 1 и класса 2, обработанных с помощью Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII SMART, вводимых в 4 концентрациях (0,3, 1, 3, 6×10^6 CAR-положительных клеток). На фиг. 9C показан объем опухоли (вверху) и вес тела (внизу) мышей NSG, нокаутных по классу 1 и классу 2, с имплантированными фрагментами PDX из замороженных исходных культур клеток рака предстательной железы CTG-3610, рандомизированных, когда объемы опухоли варьировались от 125 до 250 мм³, и которым вводили, как в В, $0,5 \times 10^6$ или 5×10^6 Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII SMART, по сравнению с 5×10^6 UT контролей SMART. Показаны интенсивность ИНС и баллы пропорции для мембранного STEAP2 и TGFβ опухолевых клеток CTG-3610. На фиг. 9D показан объем опухоли (вверху) и вес тела (внизу) мышей NSG, нокаутных по классу 1 и классу 2, с имплантированными фрагментами PDX из замороженных исходных культур клеток рака предстательной железы CTG-2440, рандомизированных, когда объемы опухоли варьировались от 125 до 250 мм³, и которым вводили, как в В, $0,5 \times 10^6$ или 5×10^6 Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII SMART, по сравнению с 5×10^6 UT контролей SMART. Показаны интенсивность ИНС и баллы пропорции для мембранного STEAP2 и TGFβ клеток CTG-2440. На фиг. 9E показан объем опухоли (вверху) и вес тела (внизу) мышей NSG, нокаутных по классу 1 и классу 2, с имплантированными фрагментами PDX из замороженных исходных культур клеток рака предстательной железы Lucar 147, рандомизированных, когда объемы опухоли варьировались от 125 до 250 мм³, и которым вводили, как в В, $0,5 \times 10^6$ или 5×10^6 Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII SMART, по сравнению с 5×10^6 UT контролей SMART. Показаны интенсивность ИНС и баллы пропорции для мембранного STEAP2 и TGFβ клеток Lucar 147. На фиг. 9F показан объем опухоли (вверху) и вес тела (внизу) мышей NSG, нокаутных по классу 1 и классу 2, с имплантированными фрагментами PDX из замороженных исходных культур клеток рака предстательной железы Lucar 73, рандомизированных, когда объемы опухоли варьировались от 125 до 250 мм³, и которым вводили, как в В, $0,5 \times 10^6$ или 5×10^6 Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII SMART, по сравнению

с 5еб УТ контролей SMART. Показаны интенсивность ИНС и баллы пропорции для мембранного STEAP2 и TGFβ клеток Lucifer 73.

[0072] На фиг. 10А показан рост линии опухолевых клеток совместных культур опухолевых клеток LNCAP и Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII в соотношениях Е:Т, составляющих 0,3:1, или нетрансдуцированных Т-клеток в присутствии блокирующих антител к STEAP2 (0,2, 2, 20 или 200 мкг/мл). На фиг. 10В показаны уровни IFNγ, определенные посредством анализа MSD ECL в образцах надосадочной жидкости совместных культур опухолевых клеток LNCAP и Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII в соотношениях Е:Т, составляющих 0,3:1 или 1:1, или нетрансдуцированных Т-клеток в присутствии блокирующих антител к STEAP2 или антител, блокирующих изотип (0,2, 2, 20 или 200 мкг/мл). На фиг. 10С показан рост линии опухолевых клеток совместных культур опухолевых клеток LNCAP STEAP2 CRISPR и Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII в соотношениях Е:Т, составляющих 0,3:1, или нетрансдуцированных Т-клеток в присутствии блокирующих антител к STEAP2 (0,2, 2, 20 или 200 мкг/мл). На фиг. 10D показаны уровни IFNγ, определенные посредством анализа MSD ECL в образцах надосадочной жидкости совместных культур опухолевых клеток LNCAP STEAP2 CRISPR и Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII в соотношениях Е:Т, составляющих 0,3:1 или 1:1, или нетрансдуцированных Т-клеток в присутствии блокирующих антител к STEAP2 или антител, блокирующих изотип (0,2, 2, 20 или 200 мкг/мл).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0073] Настоящее изобретение относится к антигенсвязывающим функциональным единицам, которые специфически связывают эпитоп на эпителиальном антигене предстательной железы человека с шестью трансмембранными сегментами 2 (STEAP2). Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к полинуклеотидам, содержащим нуклеотидную последовательность, кодирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит антигенсвязывающий домен, который связывает эпитоп на STEAP2 человека. Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к клетке-хозяину, содержащей полинуклеотид. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителам или их антигенсвязывающим частям, которые специфически связывают эпитоп на STEAP2 человека. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен связывает эпитоп на внеклеточной петле STEAP2 человека. Дополнительные аспекты настоящего изобретения относятся к способам лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту полинуклеотида, клетки и/или антитела или его антигенсвязывающей части. В некоторых аспектах субъект страдает от рака предстательной железы или опухоли, происходящей из рака предстательной железы.

I. Термины

[0074] Для более легкого понимания настоящего изобретения сначала определены некоторые термины. Во всем подробном описании изложены дополнительные определения.

[0075] Следует отметить, что форма единственного числа объекта относится к одному или нескольким таким объектам; например, подразумевается, что "нуклеотидная последовательность" представляет собой одну или несколько нуклеотидных последовательностей. В связи с этим формы единственного числа, выражения "один или несколько" и "по меньшей мере один" можно применять в данном документе взаимозаменяемо.

[0076] Кроме того, сочетание союзов "и/или", в случае его применения в данном документе, следует рассматривать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без него. Таким образом, подразумевается, что термин "и/или", применяемый в данном документе в такой фразе, как "А и/или В", включает "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогично подразумевается, что термин "и/или", применяемый в такой фразе, как "А, В, и/или С", охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

[0077] Следует понимать, что во всех случаях, если аспекты описаны в данном документе формулировкой "содержащий", также предусмотрены в иных отношениях аналогичные аспекты, описываемые терминами "состоящий из" и/или "состоящий по существу из". Как применяется в данном документе, термины "содержать" и "включать" и их варианты (например, "содержит", "содержащий", "включает" и "включающий") следует понимать как обозначающие включение указанного компонента, признака, элемента, или стадии, или группы компонентов, признаков, элементов или стадий, но не исключение любого другого компонента, признака, элемента, или стадии, или группы компонентов, признаков, элементов или стадий. Любой из терминов "содержащий", "состоящий по существу из" и "состоящий из" могут заменяться любым из двух других терминов, сохраняя при этом их обычные значения.

[0078] Если не указано иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое общеизвестно специалисту средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Например, the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; the Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press и Oxford

Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press обеспечивают специалиста общим словарем многих терминов, применяемых в настоящем изобретении.

[0079] Единицы измерения, префиксы и символы обозначены в их форме, которая принята согласно Международной системе единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Если не указано иное, то нуклеотидные последовательности записаны слева направо в направлении 5'-3'. Аминокислотные последовательности записаны слева направо в направлении от аминоконца к карбоксиконцу. Приведенные в данном документе заголовки не ограничивают различные аспекты настоящего изобретения, которые могут быть доступны при ссылке на описание в целом. Исходя из этого, термины, определение которых приводится непосредственно ниже, более полно определяются ссылкой на описание во всей его полноте.

[0080] Термин "приблизительно" применяется в данном документе для обозначения примерно, ориентировочно, около или порядка. Если термин "приблизительно" применяется в сочетании с числовым диапазоном, то он модифицирует данный диапазон, расширяя границы выше и ниже изложенных числовых значений. В целом термин "приблизительно" может модифицировать числовое значение выше и ниже указанного значения посредством изменения, например, на 10 процентов, вверх или вниз (выше или ниже).

[0081] Термин "антитело" относится в некоторых аспектах к белку, содержащему по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (в данном документе сокращенно VH) и константной области тяжелой цепи (в данном документе сокращенно CH). В некоторых антителах, например, встречающихся в природе антителах IgG, константная область тяжелой цепи состоит из шарнира и трех доменов, CH1, CH2 и CH3. В некоторых антителах, например, встречающихся в природе антителах IgG, каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (в данном документе сокращенно VL) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена, CL (сокращенно в данном документе как CL). Области VH и VL можно дополнительно подразделить на области гипервариабельности, называемые термином "определяющие комплементарность области" (CDR), чередующиеся с более консервативными областями, называемыми термином "каркасные области" (FR). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных в направлении от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Вариабельные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который

взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторские клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента. Тяжелая цепь может содержать или не содержать C-концевой лизин. Если в данном документе не указано иное, аминокислоты в переменных областях нумеруются с применением системы нумерации по Kabat, а аминокислоты в константных областях нумеруются с применением системы EU.

[0082] Иммуноглобулин может происходить от любого из общеизвестных изотипов, включая без ограничения IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Изотип IgG у определенных видов делится на определенные подклассы: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 у человека и IgG1, IgG2a, IgG2b и IgG3 у мышей. В некоторых аспектах антитела, описанные в данном документе, относятся к подтипу IgG1. Иммуноглобулины, например, IgG1, существуют в нескольких аллотипах, которые отличаются друг от друга не более чем несколькими аминокислотами. Термин "антитело" включает в качестве примера как встречающиеся в природе, так и не встречающиеся в природе антитела; моноклональные и поликлональные антитела; химерные и гуманизированные антитела; человеческие антитела или отличные от человеческих антитела; и полностью синтетические антитела.

[0083] Термин "антигенсвязывающая часть" антитела, применяемый в данном документе, относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность к специфическому связыванию с антигеном (например, STEAP2 человека). Антигенсвязывающая функция антитела может быть реализована фрагментами полноразмерного антитела. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых выражением "антигенсвязывающая часть" антитела, например, антитела к STEAP2, описанного в данном документе, включают (i) Fab-фрагмент (фрагмент, полученный вследствие расщепления папаином) или сходный моновалентный фрагмент, состоящий из доменов V_L , V_H , LC и CH1; (ii) F(ab')₂-фрагмент (фрагмент, полученный вследствие расщепления пепсином) или сходный бивалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из доменов V_H и CH1; (iv) Fv-фрагмент, состоящий из доменов V_L и V_H одного плеча антитела, (v) dAb-фрагмент (Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341:544-546), который состоит из домена V_H ; (vi) выделенную определяющую комплементарность область (CDR) и (vii) комбинацию двух или более выделенных CDR, которые необязательно могут быть соединены посредством синтетического линкера. Более того, несмотря на то, что два домена Fv-фрагмента, V_L и V_H , кодируются отдельными генами, их можно соединить с применением рекомбинантных способов с помощью синтетического линкера, который

позволяет получить их в виде единой белковой цепи, в которой области V_L и V_H соединяются попарно с образованием моновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv), см., например, Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426; и Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883). Подразумевается, что такие одноцепочечные антитела также охвачены термином "антигенсвязывающая часть" антитела. Такие фрагменты антител получают с применением традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, и фрагменты подвергают скринингу в отношении пригодности таким же образом, как и интактные антитела. Антигенсвязывающие части могут быть получены посредством методик рекомбинантной ДНК или с помощью ферментативного или химического расщепления интактных иммуноглобулинов.

[0084] Термин "химерный антигенный рецептор" или "CAR", применяемый в данном документе, относится к сконструированному антигенсвязывающему полипептиду, содержащему антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. Экспрессия CAR на поверхности клетки, например, иммунной клетки, позволяет клетке нацеливаться и связываться с конкретным антигеном. В некоторых аспектах CAR экспрессируется иммунной клеткой, например, Т-клеткой. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), одноцепочечное антитело, V_HH, vNAR, нанотело (однодоменное антитело) или любую их комбинацию. В некоторых аспектах трансмембранный домен предусматривает трансмембранный домен, выбранный из трансмембранного домена CD4, CD8 α или CD28. В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит костимулирующий домен или его часть. В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит костимулирующий домен, выбранный из группы, состоящей из внутриклеточного домена CD3z, костимулирующего домена CD28, костимулирующего домена CD27, костимулирующего домена 4-1BB, костимулирующего домена ICOS, костимулирующего домена OX-40, костимулирующего домена GITR, костимулирующего домена CD2, костимулирующего домена IL-2R β , костимулирующего домена MyD88/CD40a CD28 и любой их комбинации. CAR может дополнительно содержать "шарнирный" или "спейсерный" домен. Неограничивающие примеры шарнирных/спейсерных доменов включают шарнирные/спейсерные домены иммуноглобулина, такие как шарнирный домен IgG1, шарнирный домен IgG2, шарнирный домен IgG3 или шарнирный домен IgG4.

[0085] Применяемый в данном документе термин "армирование" относится к молекулярным манипуляциям с клеткой, экспрессирующей CAR (например, Т клеткой с

CAR), для дополнительной экспрессии одной или нескольких "армирующих молекул", которые могут противодействовать иммуносупрессии. Например, исследователи недавно сообщили о модификации Т-клеток с CAR для секреции блокирующих PD-1 одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv), которые улучшали противоопухолевую активность Т-клеток с CAR в мышинных моделях PD-L1+ гематологических и солидных опухолей (Rafiq, S., Yeku, O., Jackson, H. et al. Targeted delivery of a PD-1-blocking scFv by CAR-T cells enhances anti-tumor efficacy in vivo. *Nat Biotechnol* 36, 847–856 (2018)). Другие исследования демонстрировали эффективность армирования Т-клеток с помощью армирующей молекулы, представляющей собой доминантно-негативный рецептор TGF- β типа 2 (TGF β RIIDN), для нейтрализации подавляющих эффектов TGF- β в отношении Т-клеток (Bollard et al., Tumor-Specific T-Cells Engineered to Overcome Tumor Immune Evasion Induce Clinical Responses in Patients With Relapsed Hodgkin Lymphoma, *J Clin Oncol* 36(11):1128-1139 (2018)). В настоящее время в по меньшей мере одном клиническом исследовании изучается эффективность армирования Т-клеток с CAR к PSMA с помощью армирующей молекулы TGF β RIIDN для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы (NCT03089203).

[0086] Применяемый в данном документе термин "аффинность" относится к мере силы связывания антигена или мишени (такой как эпитоп) с его когнатным связывающим доменом (таким как паратоп). Применяемый в данном документе термин "авидность" относится к общей стабильности комплекса между популяцией эпитопов и паратопов (т. е. антигенов и антигенсвязывающих доменов).

[0087] Термин "эпитоп" относится к сайту на антигене (например, STEAP2), с которым специфически связывается химерный антигенный рецептор, иммуноглобулин или антитело, например, определяемому с помощью конкретного способа, применяемого для его идентификации. Эпитопы могут быть образованы как смежными аминокислотами (обычно линейный эпитоп), так и несмежными аминокислотами, расположенными рядом благодаря сворачиванию белка в третичную структуру (обычно конформационный эпитоп). Эпитопы, образованные смежными аминокислотами, как правило, но не всегда, сохраняются при воздействии денатурирующих растворителей, тогда как эпитопы, образованные благодаря сворачиванию белка в третичную структуру, как правило, утрачиваются при обработке денатурирующими растворителями. Эпитоп, как правило, содержит по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислот в уникальной пространственной конформации.

[0088] Термин "связывается с тем же самым эпитопом" применительно к двум или более антигенсвязывающим функциональным единицам означает, что антигенсвязывающие

функциональные единицы связываются с одним и тем же сегментом аминокислотных остатков. Антигенсвязывающие функциональные единицы, которые "конкурируют с другим антителом за связывание с мишенью", относятся к антигенсвязывающим функциональным единицам, которые ингибируют (частично или полностью) связывание другого антитела с мишенью.

[0089] Применяемые в данном документе термины "специфическое связывание", "селективное связывание", "селективно связывается" и "специфически связывается" относятся к антигенсвязывающей функциональной единице (например, CAR или антителу), связывающейся с эпитопом на предварительно определенном антигене. Как правило, антигенсвязывающая функциональная единица (например, CAR или антитело) (i) связывается с равновесной константой диссоциации (K_D), составляющей примерно менее 10^{-7} М, например, примерно менее 10^{-8} М, 10^{-9} М или 10^{-10} М или даже ниже, при определении, например, посредством технологии поверхностного плазмонного резонанса (SPR) в инструменте BIACORE[®] 2000 с применением предварительно определенного антигена, например STEAP2 человека, в качестве анализата и антитела в качестве лиганда или анализа Скэтчарда связывания антитела с антиген-положительными клетками, и (ii) связывается с предварительно определенным антигеном с аффинностью, которая по меньшей мере в два раза превышает его аффинность в отношении связывания с неспецифическим антигеном (например, BSA, казеином), отличным от предварительно определенного антигена или близкородственного антигена. Соответственно, антигенсвязывающая функциональная единица (например, CAR или антитело), которая "специфически связывается с STEAP2 человека", относится к антигенсвязывающей функциональной единицы (например, CAR или антителу), которая связывается с STEAP2 человека с K_D , составляющей 10^{-7} М или меньше, например, примерно менее 10^{-8} М, 10^{-9} М или 10^{-10} М или даже меньше.

[0090] Термин "полипептид" относится к цепи, содержащей по меньшей мере два последовательно связанных аминокислотных остатка, без верхнего предела длины цепи. Один или несколько аминокислотных остатков в белке могут содержать модификацию, такую как без ограничения гликозилирование, фосфорилирование или образование дисульфидной связи. Термин "белок" может предусматривать один или несколько полипептидов.

[0091] Подразумевается, что термин "молекула нуклеиновой кислоты", применяемый в данном документе, включает молекулы ДНК и молекулы РНК. Молекула нуклеиновой кислоты может быть одонитевой или двухнитевой, и может представлять собой кДНК.

[0092] "Консервативные аминокислотные замены" относятся к заменам аминокислотного остатка аминокислотным остатком, имеющим сходную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, которые имеют сходные боковые цепи, были определены в уровне техники. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислотными боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин, триптофан), неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин), бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). В некоторых аспектах прогнозируемый заменимый аминокислотный остаток в STEAP2-связывающей функциональной единице (например, CAR или антителе к STEAP2) заменен другим аминокислотным остатком из того же семейства боковых цепей.

[0093] Процент идентичности двух последовательностей является функцией числа идентичных положений, общих для последовательностей (т.е. % гомологии = число идентичных положений/общее число положений x 100), принимая во внимание число гэпов и длину каждого гэпа, которые необходимо внести для оптимального выравнивания этих двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности двух последовательностей можно выполнить с применением математического алгоритма, который описан ниже в неограничивающих примерах.

[0094] Процент идентичности двух нуклеотидных последовательностей может быть определен с применением программы GAP в пакете программного обеспечения GCG (доступного по адресу worldwideweb.gcg.com) с применением матрицы NWSgapdna.CMP и штрафа за гэп, составляющего 40, 50, 60, 70 или 80, и штрафа за продолжение гэпа, составляющего 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Процент идентичности между двумя нуклеотидными или аминокислотными последовательностями может быть определен с применением алгоритма по E. Meyers и W. Miller (*CABIOS*, 4: 11-17 (1989)), который был включен в программу ALIGN (версия 2.0), с применением таблицы весов остатков PAM120, со штрафом за продолжение гэпа, составляющим 12, и штрафом за гэп, составляющим 4. Кроме того, процент идентичности двух аминокислотных последовательностей может быть определен с применением алгоритма по Needleman и Wunsch (*J. Mol. Biol.* (48):444-453 (1970)), который был включен в программу GAP в пакете программного обеспечения GCG (доступных на сайте <http://www.gcg.com>), с применением либо матрицы Blossum 62, либо

матрицы PAM250 и штрафа за гэп, составляющего 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4, и штрафа за продолжение гэпа, составляющего 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

[0095] Последовательности нуклеиновой кислоты и белка, описанные в данном документе, можно дополнительно применять в качестве "запрашиваемой последовательности" для выполнения поиска в общедоступных базах данных, например, для определения родственных последовательностей. Такой поиск может быть выполнен с применением программ NBLAST и XBLAST (версия 2.0) Altschul, *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10. Поиск нуклеотидов посредством BLAST может быть выполнен с помощью программы NBLAST, балл = 100, длина слова = 12, с получением нуклеотидных последовательностей, гомологичных молекулам нуклеиновой кислоты, описанным в данном документе. Поиск белка посредством BLAST может быть выполнен с помощью программы XBLAST, балл = 50, длина слова = 3, с получением аминокислотных последовательностей, гомологичных молекулам белка, описанным в данном документе. Для получения выравниваний с гэпами в целях сравнения можно использовать Gapped BLAST, описанную в Altschul *et al.*, (1997) *Nucleic Acids Res.* 25(17):3389-3402. При использовании программ BLAST и Gapped BLAST могут быть применены параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST). См. worldwideweb.ncbi.nlm.nih.gov.

[0096] Термин "вектор", применяемый в данном документе, предназначен для обозначения молекулы нуклеиновой кислоты, которая может транспортировать другую нуклеиновую кислоту, с которой она была связана. Одним из типов векторов является "плазмида," которая относится к петле кольцевой двухнитевой ДНК, в которую могут быть лигированы дополнительные сегменты ДНК. Другой тип вектора представляет собой вирусный вектор, где дополнительные сегменты ДНК могут быть лигированы в вирусный геном. Определенные векторы способны автономно реплицироваться в клетке-хозяине, в которую они введены (например, бактериальные векторы, имеющие бактериальную точку начала репликации, и эписомальные векторы млекопитающих). Другие векторы (например, неэписомальные векторы млекопитающих) могут быть интегрированы в геном клетки-хозяина при введении в клетку-хозяина, и таким образом реплицируются вместе с геномом хозяина. Более того, определенные векторы способны управлять экспрессией генов, с которыми они функционально связаны. Такие векторы упоминаются в данном документе как "рекомбинантные векторы экспрессии" (или просто "векторы экспрессии"). В целом векторы экспрессии, используемые в методиках рекомбинантной ДНК, часто находятся в форме плазмид. В настоящем изобретении термины "плазмида" и "вектор" могут применяться взаимозаменяемо, поскольку плазмида является наиболее часто применяемой

формой вектора. Тем не менее, также включены другие формы векторов экспрессии, такие как вирусные векторы (например, ретровирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы, дефектные по репликации), которые выполняют эквивалентные функции.

[0097] Термин "рекомбинантная клетка-хозяин" (или просто "клетка-хозяин"), применяемый в данном документе, предназначен для обозначения клетки, которая содержит нуклеиновую кислоту, которая не присутствует в этой клетке в природных условиях, и может представлять собой клетку, в которую был введен рекомбинантный вектор экспрессии. Следует понимать, что такие термины предназначены для обозначения не только конкретной рассматриваемой клетки, но и потомства такой клетки. Поскольку в последующих поколениях могут произойти определенные изменения вследствие как мутаций, так и воздействий окружающей среды, то такое потомство может фактически быть не идентичным родительской клетке, но по-прежнему включено в объем термина "клетка-хозяин", применяемого в данном документе.

[0098] Термин "иммунный ответ" является таким, как понимается в данной области техники, и обычно относится к биологическому ответу у позвоночного против чужеродных агентов или аномальных, например, раковых клеток, ответ которых защищает организм от этих агентов и вызываемых ими заболеваний. Иммунный ответ опосредуется действием одной или нескольких клеток иммунной системы (например, Т-лимфоцита, В-лимфоцита, клетки, являющейся натуральным киллером (NK), макрофага, эозинофила, тучной клетки, дендритной клетки и нейтрофила) и растворимых макромолекул, продуцируемых любой из этих клеток или печенью (включая антитела, цитокины и комплемент), что приводит к селективному нацеливанию, связыванию, повреждению, уничтожению и/или устранению из организма позвоночного инвазирующих патогенов, клеток или тканей, инфицированных патогенами, раковых или других аномальных клеток или, в случае аутоиммунитета или патологического воспаления, нормальных клеток или тканей человека. Иммунная реакция включает, например, активацию или подавление Т-клетки, например, эффекторной Т-клетки, Th-клетки, CD4⁺ клетки, CD8⁺ Т-клетки или Treg-клетки, или активацию или подавление любой другой клетки иммунной системы, например, NK-клетки.

[0099] Термин "иммунотерапия" относится к лечению субъекта, страдающему или подверженному риску поражения или страдающего рецидивом заболевания, посредством способа, включающего индуцирование, усиление, подавление или иную модификацию иммунной системы или иммунного ответа.

[0100] Применяемый в данном документе термин "связанный" относится к ассоциации двух или более молекул. Связь может быть ковалентной или нековалентной. Связь также может быть генетической (т. е. слитой рекомбинантным путем). Такие связи могут быть

достигнуты с применением широкого спектра признанных в данной области техники методик, таких как химическая конъюгация и продуцирование рекомбинантного белка.

[0101] Применяемые в данном документе термины "лечить", "лечение" или "лечение чего-либо" при применении в контексте лечения рака относятся к ослаблению патологических изменений при заболевании, ослаблению или устранению симптомов заболевания, способствованию увеличению показателей выживаемости и/или снижению дискомфорта. Например, лечение может относиться к способности средства терапии при введении субъекту ослаблять симптомы, признаки или сокращать причины заболевания. Лечение также относится к смягчению или уменьшению интенсивности по меньшей мере одного клинического симптома, и/или к подавлению либо задержке прогрессирования состояния, и/или к предупреждению либо задержке начала проявления заболевания или болезни.

[0102] Применяемый в данном документе термин "рак" относится к обширной группе заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. В результате нерегулируемого деления могут образовываться злокачественные опухоли или клетки, которые могут инвазировать соседние ткани, а также могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровоток.

[0103] Применяемый в данном документе термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" вводимого терапевтического вещества, такого как Т-клетки с CAR, представляет собой количество, достаточное для достижения конкретно заявленной или предполагаемой цели, такой как осуществление лечения или лечение рака. "Эффективное количество" в отношении поставленной задачи может быть определена эмпирически обычным способом.

[0104] Применяемые в данном документе термины "субъект", "индивидуум" или "пациент" относятся к любому субъекту, в частности, к субъекту-млекопитающему, для которого требуются диагноз, прогноз или терапия. Субъекты-млекопитающие включают, например, людей, приматов, отличных от человека, собак, кошек, морских свинок, кроликов, крыс, мышей, лошадей, крупный рогатый скот, медведей и т. д.

[0105] Применяемые в данном документе термины "мкг" и "мкМ" применяются взаимозаменяемо с "мкг" и "мкМ" соответственно.

[0106] Различные аспекты, описанные в данном документе, более подробно описаны в следующих подразделах.

I. Полинуклеотиды по настоящему изобретению

[0107] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к полинуклеотидам, содержащим нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, который специфически связывается с STEAP2 человека. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, который связывает эпитоп на STEAP2, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В некоторых аспектах CAR дополнительно содержит шарнирный/спейсерный домен. В некоторых аспектах шарнирный/спейсерный домен расположен между антигенсвязывающим доменом и трансмембранным доменом.

[0108] В некоторых аспектах полинуклеотид дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую армирующую молекулу. В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, и нуклеотидная последовательность, кодирующая армирующую функциональную единицу, экспрессируются под контролем одинакового промотора. В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, и нуклеотидная последовательность, кодирующая армирующую функциональную единицу, экспрессируются под контролем двух промоторов. В некоторых аспектах два промотора представляют собой разные промоторы. В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, и нуклеотидная последовательность, кодирующая армирующую функциональную единицу, экспрессируются в виде одного непрерывного полипептида. В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, и нуклеотидная последовательность, кодирующая армирующую функциональную единицу, экспрессируются в виде двух отдельных полипептидов. В некоторых аспектах CAR и нуклеотидная последовательность, кодирующая армирующую функциональную единицу, связаны нуклеотидной последовательностью, кодирующей линкер. В некоторых аспектах линкер представляет собой пептидный линкер. В некоторых аспектах линкер представляет собой расщепляемый линкер. В некоторых аспектах линкер представляет собой саморасщепляющийся пептидный линкер, например, содержащий пептид T2A.

I.A. Антигенсвязывающий домен

[0109] В данном документе раскрыты полинуклеотиды, содержащие нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, который связывает эпитоп на STEAP2 человека, (ii) внутриклеточный сигнальный домен и (iii) трансмембранный домен. В композициях, раскрытых в данном документе, может быть применен любой антигенсвязывающий домен. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен предусматривает Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, одноцепочечный вариабельный фрагмент

(scFv), одноцепочечное антитело, VHH, vNAR, нанотело (однодоменное антитело) или любую их комбинацию. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен предусматривает scFv.

[0110] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен CAR содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), где VH содержит определяющую комплементарность область (CDR) VH 1, VH-CDR2, VH-CDR3; и где VL содержит VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 6, 16, 26, 36, 46 и 96. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 5, 15, 25, 35, 45 и 95. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 4, 14, 24, 34, 44 и 94.

[0111] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43 и 93. В некоторых аспектах, где антигенсвязывающий домен содержит VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 42 и 92. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41 и 91.

[0112] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6.

[0113] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную

CDR3, присутствующие в области VH, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 67.

[0119] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, присутствующие в области VL, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 78, и VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, присутствующие в области VH, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 77.

[0120] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, присутствующие в области VL, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 88, и VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, присутствующие в области VH, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 87.

[0121] В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, присутствующие в области VL, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98, и VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, присутствующие в области VH, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97.

[0122] В некоторых аспектах CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87 и 97. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87 и 97.

[0123] В некоторых аспектах CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере

приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 8, 18, 28, 38, 48, 58, 68, 78, 88 и 98. В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 8, 18, 28, 38, 48, 58, 68, 78, 88 и 98.

[0124] В некоторых аспектах CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8. В некоторых аспектах CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8.

[0125] В некоторых аспектах CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере

приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 99. В некоторых аспектах CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 99.

I.B. Внутриклеточный домен

[0136] В данном документе раскрыты полинуклеотиды, содержащие нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, который связывает эпитоп на STEAP2 человека, (ii) внутриклеточный сигнальный домен и (iii) трансмембранный домен. В композициях, раскрытых в данном документе, может быть применен любой внутриклеточный домен. В некоторых аспектах внутриклеточный сигнальный домен содержит костимулирующий домен или его часть.

[0137] В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит костимулирующий домен, выбранный из группы, состоящей из внутриклеточного домена CD3z, костимулирующего домена CD28, костимулирующего домена CD27, костимулирующего домена 4-1BB, костимулирующего домена ICOS, костимулирующего домена OX-40, костимулирующего домена GITR, костимулирующего домена CD2, костимулирующего домена IL-2R β , костимулирующего домена MyD88/CD40a CD28 и любой их комбинации.

[0138] В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6, и (ii) костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере

приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; и (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8; и (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130.

[0139] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9; и (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере

мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 9; и (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130.

[0140] В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под

SEQ ID NO: 8; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133.

[0141] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере

приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 9; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133.

[0142] В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере

приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130.

[0143] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью

последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 9; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130.

[0144] В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере

SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130.

[0145] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере

приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 9; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130.

[0146] В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16, и (ii) костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной

последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18; и (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130.

[0147] В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере

приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133.

[0148] В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную

под SEQ ID NO: 18; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130.

[0149] В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере

приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130.

[0150] В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность,

представленную под SEQ ID NO: 96, и (ii) костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98, и (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98; и (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130.

[0151] В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93,

VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; и (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под

SEQ ID NO: 133. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133.

[0152] В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; и (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по

меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130.

[0153] В некоторых аспектах внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере

приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по

меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98; и (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130.

[0154] В некоторых аспектах CAR содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере

I.C. Трансмембранный домен

[0166] В данном документе раскрыты полинуклеотиды, содержащие нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, который связывает эпитоп на STEAP2 человека, (ii) внутриклеточный сигнальный домен и (iii) трансмембранный домен. В композициях, раскрытых в данном документе, может быть применен любой трансмембранный домен. В некоторых аспектах трансмембранный домен предусматривает трансмембранный домен, выбранный из трансмембранного домена CD4, CD8 α или CD28. В некоторых аспектах трансмембранный домен предусматривает трансмембранный домен CD28.

[0167] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; (ii) костимулирующий домен 4-1BB и (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной

последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8; (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0168] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9; (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере

приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 9; (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0169] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен CD28 и (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере

приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под

SEQ ID NO: 133; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0170] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133; и (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 9; (ii)

внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0171] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB и (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере

приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0172] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную

последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO:130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 9; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0173] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под

SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; (ii) внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB и (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную

последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0174] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере

приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 9; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0175] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; (ii) костимулирующий домен 4-1BB и (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по

меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18; (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0176] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен CD28 и (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере

приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO:131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0177] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB и (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере

мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0178] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; (ii) внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB и (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по

последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0179] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; (ii) костимулирующий домен 4-1BB и (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под

SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98; (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0180] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94,

VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен CD28 и (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под

SEQ ID NO: 133; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0181] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB и (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую

аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий

аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0182] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; (ii) внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB и (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28.

приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; и (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129.

[0183] В некоторых аспектах CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 10. В некоторых аспектах CAR содержит

аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 108. В некоторых аспектах CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 109. В некоторых аспектах CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 110. В некоторых аспектах CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 111. В некоторых аспектах CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 112. В некоторых аспектах CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 113. В некоторых аспектах CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 114. В некоторых аспектах CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 115. В некоторых аспектах CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 116. В некоторых аспектах CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 118. В некоторых аспектах CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 119.

I.D. Спейсерный/шарнирный домен

[0184] В данном документе раскрыты полинуклеотиды, содержащие нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, который связывает эпитоп на STEAP2 человека, (ii) внутриклеточный сигнальный домен, (iii) трансмембранный домен и (iv) шарнирный/спейсерный домен. В композициях, раскрытых в данном документе, может быть применен любой шарнирный/спейсерный домен. В некоторых аспектах шарнирный/спейсерный домен предусматривает шарнирный/спейсерный домен иммуноглобулина человека. В некоторых аспектах шарнирный/спейсерный домен предусматривает шарнирный домен IgG. В некоторых аспектах шарнирный/спейсерный домен предусматривает шарнирный домен IgG1 и шарнирный домен IgG2, шарнирный домен IgG3 или шарнирный домен IgG4. В некоторых аспектах шарнирный/спейсерный домен предусматривает шарнирный домен IgG4. В некоторых аспектах шарнирный домен IgG представляет собой шарнирный домен варианта. В некоторых аспектах шарнирный домен IgG4 представляет собой шарнирный домен варианта IgG4. В некоторых аспектах шарнирный домен варианта IgG4 предусматривает мутацию S228P. В некоторых аспектах шарнирный домен IgG4 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 128.

[0185] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность,

представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; (ii) костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28, и (iv) шарнирный домен IgG. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере

приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8; (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 128.

[0186] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9; (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной

последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 9; (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 128.

[0187] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен CD28; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по

последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133; (iii) трансмембранный, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 128.

[0188] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере

приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 9; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен CD28; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG.

[0189] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG. В некоторых аспектах CAR содержит (i)

приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG.

[0190] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере

приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO:130; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 9; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG.

[0191] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; (ii) внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH,

приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8; (ii) внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG.

[0192] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере

приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 9; (ii) внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG.

[0193] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; (ii) костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28, и (iv) шарнирный домен IgG. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере

приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18; (ii) костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 128.

[0194] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; (ii) внутриклеточный домен CD3z и

костимулирующий домен CD28; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере

мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 128.

[0195] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере

содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO:128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG.

[0196] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; (ii) внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере

содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; (iii) трансмембранный, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 128.

[0197] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; (ii) костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28, и (iv) шарнирный домен IgG. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере

приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98, (ii) и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98; (ii)

костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 128.

[0198] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен CD28; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере

приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под

SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 128.

[0199] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; (ii) внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98.

последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 128.

[0200] В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; (ii) внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере

приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 130; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 129; и (iv) шарнирный домен IgG, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98; (ii) внутриклеточный домен CD3z, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 131, костимулирующий домен CD28, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 133, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 130; (iii) трансмембранный домен, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 129;

и (iv) шарнирный домен IgG, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:128. В некоторых аспектах CAR содержит (i) антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98; (ii) внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB; (iii) трансмембранный домен, предусматривающий трансмембранный домен CD28; и (iv) шарнирный домен IgG.

[0201] В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, характеризуется по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 101. В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 101.

[0202] В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, характеризуется по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 102. В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 102.

[0203] В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, характеризуется по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере

приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 103. В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 103.

I.E. Армирующая молекула

[0204] В данном документе раскрыты полинуклеотиды, содержащие (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, который связывает эпитоп на STEAP2 человека, и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую армирующую молекулу. Один подход к получению Т-клеток с CAR, которые являются более устойчивыми к опухолиассоциированной иммуносупрессии, называется "армированием". Армирование представляет собой молекулярную манипуляцию в отношении Т-клетки с CAR с экспрессированием одной или нескольких "армирующих молекул", которые могут противодействовать иммуносупрессии. Например, исследователи сообщили о модификации Т-клеток с CAR для секреции блокирующих PD-1 одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv), которые улучшали противоопухолевую активность Т-клеток с CAR в мышинных моделях PD-L1+ гематологических и солидных опухолей (Rafiq, S., Yeku, O., Jackson, H. et al. Targeted delivery of a PD-1-blocking scFv by CAR-T cells enhances anti-tumor efficacy in vivo. *Nat Biotechnol* 36, 847–856 (2018)). Другие исследования демонстрировали эффективность армирования Т-клеток с помощью армирующей молекулы, представляющей собой доминантно-негативный рецептор TGF- β типа 2 (TGF β RIIDN), для нейтрализации подавляющих эффектов TGF- β в отношении Т-клеток (Bollard et al., Tumor-Specific T-Cells Engineered to Overcome Tumor Immune Evasion Induce Clinical Responses in Patients With Relapsed Hodgkin Lymphoma, *J Clin Oncol* 36(11):1128-1139 (2018)). В настоящее время в по меньшей мере одном клиническом исследовании изучается эффективность армирования Т-клеток с CAR к PSMA с помощью армирующей молекулы TGF β RIIDN для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы (NCT03089203).

[0205] В некоторых аспектах армирующая молекула предусматривает доминантно-негативный рецептор TGF- β типа 2 (TGF β RIIDN). В некоторых аспектах армирующая молекула содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере

приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах армирующая молекула содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0206] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен,

содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0207] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью

последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0208] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере

приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0209] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную

приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0210] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGFβRIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере

приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0212] В некоторых аспектах армирующая молекула предусматривает доминантно-негативный рецептор TGF- β типа 2 (TGF β RIIDN). В некоторых аспектах армирующая молекула содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах армирующая молекула содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0213] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0214] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под

SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0215] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере

приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0216] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере

приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах

полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0217] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 99; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGFβRIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере

приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 99; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 99; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0218] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 10; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере

приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 119; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 119; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0230] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, предусматривающую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 101; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую армирующую молекулу, предусматривающую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104.

[0231] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, предусматривающую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 102; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую армирующую молекулу, предусматривающую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104.

[0232] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, предусматривающую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 103; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую армирующую молекулу, предусматривающую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104.

[0233] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, предусматривающую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 101; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0234] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, предусматривающую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 102; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0235] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, предусматривающую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 103; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0236] В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, и нуклеотидная последовательность, кодирующая армирующую молекулу, связаны третьей нуклеотидной последовательностью, где третья нуклеотидная последовательность кодирует расщепляемый пептидный линкер. В некоторых аспектах расщепляемый пептидный линкер содержит пептид T2A. В некоторых аспектах расщепляемый пептидный линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 126.

[0237] В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 107. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 107.

II. Антитела к STEAP2 по настоящему изобретению

[0238] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к антителам или их антигенсвязывающим частям, которые специфически связывают STEAP2 человека. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), где VH содержит определяющую комплементарность область (CDR) VH 1, VH-CDR2, VH-CDR3; и где VL содержит VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 6, 16, 26, 36, 46 и 96. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 5, 15, 25, 35, 45 и 95. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 4, 14, 24, 34, и 44 и 94.

[0239] В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43 и 93. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 42 и 92. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41 и 91.

[0240] В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6.

[0241] В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под

[0245] В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, присутствующие в области VL, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 58, и VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, присутствующие в области VH, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 57.

[0246] В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, присутствующие в области VL, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 68, и VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, присутствующие в области VH, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 67.

[0247] В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, присутствующие в области VL, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 78, и VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, присутствующие в области VH, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 77.

[0248] В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, присутствующие в области VL, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 88, и VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, присутствующие в области VH, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 87.

[0249] В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, присутствующие в области VL, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98, и VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, присутствующие в области VH, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97.

[0250] В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87 и 97. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VH, содержащую

аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87 и 97.

[0251] В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 8, 18, 28, 38, 48, 58, 68, 78, 88 и 98. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VL, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 8, 18, 28, 38, 48, 58, 68, 78, 88 и 98.

[0252] В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8.

[0253] В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере

приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 9.

[0263] В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 99. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть содержат аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 99.

[0264] В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурирует за связывание с STEAP2 человека с антителом или его антигенсвязывающей частью, раскрытыми в данном документе. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть связывают тот же самый эпитоп на STEAP2 человека, что и антитело или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающая часть связывают перекрывающийся эпитоп на STEAP2 человека, как антитело или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе.

III. Клетки по настоящему изобретению

[0265] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к клеткам, содержащим полинуклеотид или полипептид, раскрытые в данном документе. Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к клетке, содержащей (i) полинуклеотид, кодирующий химерный антигенный рецептор (CAR), который связывает STEAP2 человека. В некоторых аспектах клетка дополнительно содержит (ii) полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу. В некоторых аспектах клетка представляет собой иммунную клетку. В некоторых аспектах клетка выбрана из группы, состоящей из Т-клетки, клетки, являющейся натуральным киллером (NK), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL), регуляторной Т-клетки, инфильтрирующего опухоль лимфоцита и любой их комбинации. В некоторых

аспектах клетка представляет собой клетку млекопитающего. В некоторых аспектах клетка представляет собой человеческую клетку.

[0266] Клетка по настоящему изобретению может быть получена из любого источника. Например, Т-клетки могут быть дифференцированы *in vitro* из популяции гемопоэтических стволовых клеток, или Т-клетки могут быть получены от субъекта. Т-клетки могут быть получены, например, из мононуклеарных клеток периферической крови, костного мозга, ткани лимфатических узлов, пуповинной крови, ткани вилочковой железы, ткани из очага инфекции, асцита, плеврального выпота, ткани селезенки и опухолей. Кроме того, Т-клетки могут быть получены из одной или нескольких линий Т-клеток, доступных в данной области техники. Т-клетки также могут быть получены из единицы крови, собранной у субъекта, с применением любого числа методик, известных квалифицированному специалисту, таких как разделение и/или аферез посредством FICOLL™. В определенных аспектах клетки, собранные посредством афереза, промывают с удалением фракции плазмы крови и помещают в соответствующий буфер или среду для последующей обработки. В некоторых аспектах клетки промывают с помощью PBS. Следует понимать, что может быть применена стадия промывки, например, с применением полуавтоматической проточной центрифуги, например, клеточного процессора COBE™ 2991, Baxter CYTOMATE™ или т. п. В некоторых аспектах промытые клетки ресуспендируют в одном или нескольких биосовместимых буферах или другом солевом растворе с буфером или без него. В определенных аспектах нежелательные компоненты образца для афереза удаляют. Дополнительные способы выделения Т-клеток для Т-клеточной терапии описаны в публикации патента США № 2013/0287748, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0267] В определенных аспектах Т-клетки выделяют из PBMC посредством лизиса эритроцитов и истощения моноцитов, например, посредством центрифугирования в градиенте PERCOLL™. В некоторых аспектах специфическую субпопуляцию Т-клеток, таких как CD28+, CD4+, CD8+, CD45RA+ и CD45RO+ Т-клетки, дополнительно выделяют посредством методик положительного или отрицательного отбора, известных в данной области техники. Например, обогащение популяции Т-клеток посредством отрицательного отбора может быть осуществлено с помощью комбинации антител, направленных на поверхностные маркеры, уникальные для клеток, отобранных отрицательным образом. В некоторых аспектах может быть применена сортировка и/или отбор клеток посредством отрицательной магнитной иммуноадгезии или проточной цитометрии, в которой применяется смесь моноклональных антител, направленных на маркеры клеточной поверхности, присутствующие на клетках, отобранных отрицательным образом. Например,

для обогащения CD4⁺ клеток посредством отрицательной селекции смесь моноклональных антител как правило включает в себя антитела к CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR и CD8. В определенных аспектах проточную цитометрию и сортировку клеток применяют для выделения популяций клеток, представляющих интерес, для применения в настоящем изобретении.

[0268] В некоторых аспектах РВМС применяют непосредственно для генетической модификации с иммунными клетками (такими как CAR) с применением способов, описанных в данном документе. В некоторых аспектах после выделения РВМС Т-лимфоциты дополнительно выделяют, и как цитотоксические, так и хелперные Т-лимфоциты сортируют на субпопуляции наивных Т-клеток, Т-клеток памяти и эффекторных Т-клеток до или после генетической модификации и/или размножения.

[0269] В некоторых аспектах CD8⁺ клетки дополнительно сортируют на наивные, клетки центральной памяти и эффекторные клетки посредством идентификации антигенов клеточной поверхности, которые ассоциированы с каждым из этих типов CD8⁺ клеток. В некоторых аспектах экспрессия фенотипических маркеров Т-клеток центральной памяти включает CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3 и CD127 и является отрицательной для гранзима В. В некоторых аспектах Т-клетки центральной памяти представляют собой CD45RO⁺, CD62L⁺, CD8⁺ Т-клетки. В некоторых аспектах эффекторные Т-клетки являются отрицательными по CD62L, CCR7, CD28 и CD127 и положительными по гранзиму В и перфорину. В определенных аспектах CD4⁺ Т-клетки дополнительно сортируют на субпопуляции. Например, CD4⁺ Т-хелперные клетки могут быть отсортированы в наивные, клетки центральной памяти и эффекторные клетки посредством идентификации популяций клеток, которые имеют антигены клеточной поверхности.

[0270] В некоторых аспектах иммунные клетки, например, Т-клетки, генетически модифицируют после выделения с применением известных способов или обеспечивают активацию и размножение иммунных клеток (или обеспечивают их дифференциацию в случае предшественников) *in vitro* перед генетической модификацией. В другом аспекте иммунные клетки, например, Т-клетки, генетически модифицируют с помощью CAR, описанных в данном документе (например, трансдуцируют вирусным вектором, содержащим одну или несколько нуклеотидных последовательностей, кодирующих CAR), и затем обеспечивают их активацию и/или размножение *in vitro*. Способы активации и размножения Т-клеток известны в данной области техники и описаны, например, в патентах США №№ 6905874; 6867041 и 6797514 и публикации согласно РСТ № WO 2012/079000, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Обычно такие способы включают приведение РВМС или выделенных Т-клеток в

контакт со стимулирующим средством и костимулирующим средством, таким как антитела к CD3 и антитела к CD28, обычно прикрепленные к гранулам или другой поверхности, в культуральной среде с соответствующими цитокинами, такими как IL-2. Антитела к CD3 и антитела к CD28, прикрепленные к одной и той же грануле, выступают в качестве "имитатора" антигенпрезентирующей клетки (APC). Одним из примеров является система Dynabeads®, система активатора/стимулятора CD3/CD28 для физиологической активации Т-клеток человека. В других аспектах Т-клетки активируют и стимулируют к пролиферации с питающими клетками и соответствующими антителами и цитокинами с применением способов, таких как описанные в патентах США №№ 6040177 и 5827642 и публикации согласно PCT № WO 2012/129514, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0271] В определенных аспектах Т-клетки получают от субъекта-донора. В некоторых аспектах субъект-донор представляет собой пациента-человека, страдающего от рака или опухоли. В других аспектах субъект-донор представляет собой пациента-человека, страдающего от рака или опухоли.

[0272] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR,

приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8.

[0276] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере

приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18.

[0277] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере

аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98.

[0278] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную

содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96.

[0281] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере

приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8.

[0282] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере

приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18.

[0283] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере

последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98.

[0284] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1,

содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0285] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность,

представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0286] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под

SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0287] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере

приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной

последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0288] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN.

приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0289] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере

приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGFβRIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную

последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; и (b) армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

[0290] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,

представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (b) армирующую молекулу, предусматривающую последовательность нуклеиновой кислоты, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с последовательностью нуклеиновой кислоты, представленной под SEQ ID NO: 104. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6; и (b) армирующую молекулу, предусматривающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную под SEQ ID NO: 104.

[0291] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3,

содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (b) армирующую молекулу, предусматривающую последовательность нуклеиновой кислоты, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с последовательностью нуклеиновой кислоты, представленной под SEQ ID NO: 104. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16; и (b) армирующую молекулу, предусматривающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную под SEQ ID NO: 104.

[0292] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит

антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; и (b) армирующую молекулу, предусматривающую последовательность нуклеиновой кислоты, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 104. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96; и (b) армирующую молекулу, предусматривающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную под SEQ ID NO: 104.

[0293] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной

последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; и (b) армирующую молекулу, предусматривающую последовательность нуклеиновой кислоты, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 104. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен,

содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8; и (b) армирующую молекулу, предусматривающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную под SEQ ID NO: 104.

[0294] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGF β RIIDN. В

некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (b) армирующую молекулу, предусматривающую последовательность нуклеиновой кислоты, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с последовательностью нуклеиновой кислоты, представленной под SEQ ID NO: 104. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере

приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 18; и (b) армирующую молекулу, предусматривающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную под SEQ ID NO: 104.

[0295] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; и (b) нуклеотидную последовательность, кодирующую TGFβRIIDN. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под

SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; и (b) армирующую молекулу, предусматривающую последовательность нуклеиновой кислоты, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с последовательностью нуклеиновой кислоты, представленной под SEQ ID NO: 104. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит (a) нуклеотидную последовательность, кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98; и (b) армирующую молекулу, предусматривающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную под SEQ ID NO: 104.

60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 107. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 107.

[0303] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 106. В некоторых аспектах полипептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 106.

[0304] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 117. В некоторых аспектах полипептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 117.

[0305] В некоторых аспектах клетка содержит полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность,

содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах клетка содержит CAR, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 111, и армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах клетка содержит CAR, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 112, и армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах клетка содержит CAR, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 113, и армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах клетка содержит CAR, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 114, и армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах клетка содержит CAR, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 115, и армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105. В некоторых аспектах клетка содержит CAR, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 116, и армирующую молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

IV. Векторы, клетки-хозяева и фармацевтические композиции по настоящему изобретению

[0318] В некоторых аспектах полинуклеотид по настоящему изобретению присутствует в векторе. Таким образом, в данном документе предусмотрены векторы, содержащие полинуклеотид по настоящему изобретению. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к вектору или набору векторов, содержащих полинуклеотид, кодирующий CAR, описанный в данном документе. В других аспектах настоящее изобретение относится к вектору или набору векторов, содержащих полинуклеотид, кодирующий антитело или его антигенсвязывающую молекулу на его основе, которые специфически связываются с STEAP2, как раскрыто в данном документе.

[0319] В некоторых аспектах набор векторов содержит первый вектор и второй вектор, где первый вектор содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR, раскрытый в данном документе, и второй вектор содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую армирующую молекулу, раскрытую в данном документе.

[0320] Любой вектор, известный в данной области техники, может быть подходящим для настоящего изобретения. В некоторых аспектах вектор представляет собой вирусный вектор. В некоторых аспектах вектор представляет собой ретровирусный вектор, ДНК-вектор, вектор на основе вируса лейкоза мышей, SFG-вектор, плазмиду, РНК-вектор, аденовирусный вектор, бакуловирусный вектор, вектор на основе вируса Эпштейна-Барра, паповавирусный вектор, вектор на основе вируса осповакцины, вектор на основе вируса простого герпеса, аденовирусный вектор (AAV), лентивирусный вектор или любую их комбинацию.

[0321] В других аспектах в данном документе предусмотрены клетки-хозяева, содержащие полинуклеотид или вектор по настоящему изобретению. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к клеткам-хозяевам, например, клеткам *in vitro*, содержащим полинуклеотид, кодирующий CAR или TCR, описанные в данном документе. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к клеткам-хозяевам, например, клеткам *in vitro*, содержащим полинуклеотид, кодирующий антитело или антигенсвязывающую молекулу на его основе, которые специфично связываются с STEAP2, как раскрыто в данном документе. В других аспектах настоящее изобретение относится к клеткам *in vitro*, содержащим полипептид, кодируемый полинуклеотидом, кодирующим CAR, который специфично связывается с STEAP2. В других аспектах настоящее изобретение относится к клеткам, клеткам *in vitro*, содержащим полипептид, кодируемый полинуклеотидом, кодирующим антитело или антигенсвязывающую молекулу на его основе, которые специфично связываются с STEAP2, как раскрыто в данном документе.

[0322] Любая клетка может быть применена в качестве клетки-хозяина для полинуклеотидов, векторов или полипептидов по настоящему изобретению. В некоторых аспектах клетка может представлять собой прокариотическую клетку, клетку гриба, клетку дрожжей или клетки высших эукариот, такие как клетка млекопитающего. Подходящие прокариотические клетки включают без ограничения клетки эубактерий, таких как грамотрицательные или грамположительные организмы, например, Enterobacteriaceae, такие как Escherichia, например, E. coli; Enterobacter; Erwinia; Klebsiella; Proteus; Salmonella, например, Salmonella typhimurium; Serratia, например, Serratia marcescans и Shigella; Bacilli, такие как B. subtilis и B. licheniformis; Pseudomonas, такие как P. aeruginosa; и Streptomyces. В некоторых аспектах клетка представляет собой человеческую клетку.

[0323] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к композициям, содержащим полинуклеотид, описанный в данном документе, вектор, описанный в данном документе, полипептид, описанный в данном документе, или клетку, описанную в данном документе.

В некоторых аспектах композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, солюбилизатор, эмульгатор, консервант и/или адъювант. В некоторых аспектах композиция содержит вспомогательное вещество. В одном аспекте композиция содержит полинуклеотид, кодирующий CAR, где CAR содержит антигенсвязывающую молекулу, которая специфически связывается с STEAP2. В другом аспекте композиция содержит CAR, кодируемый полинуклеотидом по настоящему изобретению, где CAR содержит антигенсвязывающую молекулу, которая специфически связывается с STEAP2. В другом аспекте композиция содержит Т-клетку, содержащую полинуклеотид, кодирующий CAR, где CAR содержит антигенсвязывающую молекулу, которая специфически связывается с STEAP2. В другом аспекте композиция содержит антитело или антигенсвязывающую молекулу на его основе, которые специфически связывают STEAP2, как описано в данном документе. В другом аспекте композиция содержит клетку (например, Т-клетку, например, Т-клетку с CAR), содержащую полинуклеотид, кодирующий CAR, содержащий антигенсвязывающий домен, который специфически связывает STEAP2, как раскрыто в данном документе.

[0324] В других аспектах композиция составлена для парентеральной доставки, для ингаляции или для доставки посредством пищеварительного тракта, например, перорально. Получение таких фармацевтически приемлемых композиций находится в компетенции специалиста в данной области техники. В определенных аспектах буферы применяют для поддержания композиции при физиологическом значении рН или при немного более низком значении рН, как правило, в диапазоне значений рН, составляющем от приблизительно 5 до приблизительно 8. В определенных аспектах, когда рассматривается парентеральное введение, композиция находится в форме апиrogenного приемлемого для парентерального применения водного раствора, содержащего требуемую антигенсвязывающую молекулу к ВСМА, с дополнительными терапевтическими средствами или без них, в фармацевтически приемлемой среде-носителе. В определенных аспектах средой-носителем для парентеральной инъекции является стерильная дистиллированная вода, в которой антигенсвязывающая молекула к ВСМА, по меньшей мере, с одним дополнительным терапевтическим средством или без него, составлена в виде стерильного изотонического раствора, сохраненного надлежащим образом. В определенных аспектах получение включает составление требуемой молекулы с полимерными соединениями (такими как полимолочная кислота или полигликолевая кислота), гранулами или липосомами, которые обеспечивают контролируемое или замедленное высвобождение продукта, который затем доставляется посредством депо-

инъекции. В определенных аспектах для введения требуемой молекулы применяют имплантируемые устройства для доставки лекарственных средств.

VI. Способы по настоящему изобретению

[0325] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к способам лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту композиции, раскрытой в данном документе. В некоторых аспектах заболевание или состояние предусматривает рак. В некоторых аспектах рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых аспектах рак предусматривает опухоль, происходящую из рака предстательной железы (например, опухоль, возникающую в результате метастазирования рака предстательной железы). В некоторых аспектах рак (например, рак предстательной железы) является местнопрогрессирующим. В некоторых аспектах рак (например, рак предстательной железы) является метастатическим. В некоторых аспектах рак (например, рак предстательной железы) является повторным. В некоторых аспектах рак (например, рак предстательной железы) является рецидивирующим.

[0326] Композиции, раскрытые в данном документе, например, Т-клетку, содержащую полинуклеотид, кодирующий CAR, раскрытый в данном документе, можно применять в комбинации с другими средствами противораковой терапии, включая одно или несколько дополнительных средств иммунотерапии. В некоторых аспектах композиции, раскрытые в данном документе, вводят одновременно с дополнительным противораковым средством. В некоторых аспектах композиции, раскрытые в данном документе, и дополнительное противораковое средство вводят последовательно (например, в один и тот же день или в разные дни).

[0327] В некоторых аспектах дополнительное противораковое средство предусматривает антиметаболиты (включая без ограничения антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы). В некоторых аспектах дополнительное противораковое средство предусматривает метотрексат, 5-фторурацил, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, пентостатин, гемцитабин и любую их комбинацию.

[0328] В некоторых аспектах дополнительное противораковое средство предусматривает таксан, паклитаксел (например, TAXOL™), доцетаксел, дискодермолид (DDM), диктиостатин (DCT), пелорузид А, эпотилоны, эпотилон А, эпотилон В, эпотилон С, эпотилон D, эпотилон Е, эпотилон F, фураноэпотилон D, дезоксиэпотилон В1, [17]-дегидродезоксипотилон В, [18]дегидродезоксипотилоны В, С12,13-

циклопропилэпотилон А, мостиковый С6-С8эпотилон А, транс-9,10-дегидроэпотилон D, цис-9,10-дегидроэпотилон D, 16-десметилэпотилон В, эпотилон ВЮ, дискодермолид, патупилон (ЕРО-906), KOS-862, KOS-1584, ZK-ЕРО, АВJ-789, ХАА296А (дискодермолид), TZT-1027 (соблидотин), ILX-651 (тасидотина гидрохлорид), галихондрин В, эрибулина мезилат (Е-7389), гемиастерлин (НТИ-286), Е-7974, цирптофицины, LY-355703, иммуноконъюгаты майтанзиноида (DM-1), МКС-1, АВТ-751, Т1-38067, Т-900607, SB-715992 (испинесиb), SB-743921, МК-0731, СТА-5312, элеутеробин, 17-бета-ацетокси-2-этокси-6-оксо-В-гомоэстра-1,3,5(10)-триен-3-ол, циклостептин, изолаулмалид, лаулималид, 4-эпи-7-дегидрокси-14,16-дидеметил-(+)-дискодермолиды и криптотилон 1, средство, стабилизирующее микротубулины, и любую их комбинацию.

Таблица 1. Последовательности.

SEQ ID	Описание	Последовательности
1	CDR1 VL STEAP2 (40A3)	RASQSVNSNLA
2	CDR2 VL STEAP2	GASTRAT
3	CDR3 VL STEAP2	QQYNNWPFT
4	CDR1 VH STEAP2	RNSAVWN
5	CDR2 VH STEAP2	RTYYRSKWYNDYAVSVKS
6	CDR3 VH STEAP2	GLLQNNFYYYMDV
7	VH STEAP2	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAVWNW IRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPD TSKNQFSLQVNSVTPEDTAVYYCARGLLQNNFYYYMD VWGKGTTVTVSS
8	VL STEAP2	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSL QSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIK

SEQ ID	Описание	Последовательности
9	Аминокислотная последовательность scFv к STEAP2	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAVWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQVNSVTPEDTAVYYCARGLLQNNFYYYMDVWGKGTITVTVSS
10	Аминокислотная последовательность CAR BZ к STEAP2	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAVWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQVNSVTPEDTAVYYCARGLLQNNFYYYMDVWGKGTITVTVSSGSESKYGPPCPPFWLVVVGGLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
11	CDR1 VL к STEAP2-3 (40A3GL-LO7)	RASQSVSSNLA
12	CDR2 VL к STEAP2-3	GASTRAT
13	CDR3 VL к STEAP2-3	QQYNNWPFT
14	CDR1 VH к STEAP2-3	RNSAVWN
15	CDR2 VH к STEAP2-3	RTYYRSKWYNDYAVSVKS

SEQ ID	Описание	Последовательности
16	CDR3 VH κ STEAP2-3	GLLQNFYYYMDV
17	VH κ STEAP2-3	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAVWNW IRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWyNDYAVSVKSRITINPD TSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGLLQNFYYYMD VWGKGTTVTVSS
18	VL κ STEAP2-3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSL QSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIK
21	CDR1 VL κ STEAP2-2 (mm30D12)	RSSQSVVHSNGNTYLE
22	CDR2 VL κ STEAP2-2	KVSNRFS
23	CDR3 VL κ STEAP2-2	FQGSHPYT
24	CDR1 VH κ STEAP2-2	SYGMS
25	CDR2 VH κ STEAP2-2	TISSGGSYTFYDPDIMKG
26	CDR3 VH κ STEAP2-2	RGYGTIYTFSFDS
27	VH κ STEAP2-2	EVQLVESGGDLVPGGSLKLSCAASGFSYSSYGMWVR QTPDKRLEWVATISSGGSYTFYDPDIMKGRFTISRDNAM NTLYLQMSSLKSEDSAMYYCARRGYGTIYTFSFDSWG QGTTLTVSS
28	VL κ STEAP2-2	DVLMTQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSVVHSNGNTYLE WYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDLGVYYCFQGSHPYTFGGGTKLEIK
31	Гуманизиро ванная	RSSQSVVHSNANTYLE

SEQ ID	Описание	Последовательности
	CDR1 VL 1 к STEAP2-2	
32	Гуманизованная CDR2 VL 1 к STEAP2-2	KVSNRFS
33	Гуманизованная CDR3 VL 1 к STEAP2-2	FQGSHVPYT
34	Гуманизованная CDR1 VH 1 к STEAP2-2	SYGMS
35	Гуманизованная CDR2 VH 1 к STEAP2-2	TISSGGSYTFYPDIMKG
36	Гуманизованная CDR3 VH 1 к STEAP2-2	RGYGTIYTFSFDA
37	Гуманизованная VH 1 к STEAP2-2	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVR QAPGKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGYGTIYTFSFDAWGQ GTTLTVSS
38	Гуманизованная VL 1 к STEAP2-2	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSVVHSNANTYLE WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGQGTKLEIK
41	Гуманизованная	RSSQSVVHSNANTYLE

SEQ ID	Описание	Последовательности
	CDR1 VL 2 к STEAP2-2	
42	Гуманизованная CDR2 VL 2 к STEAP2-2	KVSNRFS
43	Гуманизованная CDR3 VL 2 к STEAP2-2	FQGSHVPYT
44	Гуманизованная CDR1 VH 2 к STEAP2-2	SYGMS
45	Гуманизованная CDR2 VH 2 к STEAP2-2	TISSGGSYTFYDPIMKG
46	Гуманизованная CDR3 VH 2 к STEAP2-2	RGYGTIYTFSFDA
47	Гуманизованная VH 2 к STEAP2-2	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVR QAPGKRLEWVSTISSGGSYTFYDPIMKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGYGTIYTFSFDAWGQ GTTLTVSS
48	Гуманизованная VL 2 к STEAP2-2	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSVVHSNANTYLE WYLQKPGQSPQLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGQGTKLEIK
57	VH к STEAP2-4 (40A1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMTWVR QAPGKGLEWVSVITYSGGRYYADSVKGRFTISRDN SK

SEQ ID	Описание	Последовательности
		NTRYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDRIA AVGPFDYWGQGT TLVTVSS
58	VL К STEAP2-4	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISVYLAWYQQE PGKAPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQ PEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIK
67	VH К STEAP2-5 (34C1)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYGISWV RQAPGQGLEWMGWISGYTGNTNYAQKLQGRVTMTAD TSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGGSYFDYWGQGT LVTVSS
68	VL К STEAP2-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISRWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISL QPDDFATYYCQFNSFSPITFGQGTTRLEIK
77	VH К STEAP2-6 (6E10)	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMEW VKQRPGQGLEWIGMIHPNSGITNYNERFKNKATLTVDK SSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDHYIILAYWGQGT LVTVSA
78	VL К STEAP2-6	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSVVHSNGNTYLE WYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDLG VYYCFQGSHPVPTFGGGTKLEIK
87	VH К STEAP2-7 (22F3)	QVQLQQPGADLVKPGASVKMSCKASGHTFTNYWVTW VKQRPGQGLEWIGNFYPGSGI IKNENFRSKATLTVDIS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSKLGDSFYFDYWGQ GTTLTVSS
88	VL К STEAP2-7	DVVMTQTPLSLPVSLGNQASISCRSSQSLVHSNGNTYL HWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLG VYFCSQSTHVPLTFGAGTKLEIK
91	STEAP2-8 CDR1 VL 40A3GL- LO14)	RASQSVASNLA

SEQ ID	Описание	Последовательности
92	CDR2 VL κ STEAP2-8	GASTRAT
93	CDR3 VL κ STEAP2-8	QQYNNWPFT
94	CDR1 VH κ STEAP2-8	RNSAVWN
95	CDR2 VH κ STEAP2-8	RTYYRSKWYNDYAPSVKS
96	CDR3 VH κ STEAP2-8	GLRQNQFYYMDV
97	VH κ STEAP2-8	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAVWNW IRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAPSVKSRITINPDT SKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGLRQNQFYYMDV WGKGTTVTVSS
98	VL κ STEAP2-8	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVASNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISL QSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIK
99	scFv κ STEAP2-8	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVASNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISL QSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSRNSAVWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYND YAPSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAR GLRQNQFYYMDVWGKGTTVTVSS
101	Последовательность нуклеиновой кислоты scFv κ STEAP2	GAGATTGTGATGACCCAGAGCCCTGCAACTCTGAGC GTGTCACCCGGAGAAAGGGCCACTCTGTCGTGTCGA GCATCGCAGTCCGTGAACCTCCAATCTCGCCTGGTACC AGCAGAAGCCTGGGCAGGCCCCGAGGCTGCTCATCT ACGGTGCCTCCACGAGAGCCACGGGAATTCCAGCGC GCTTTAGCGGATCCGGCTCGGGAACCGAGTTCACCCT TACCATCTCATCGCTGCAATCCGAAGATTCGCCGTG TATTACTGTCAACAGTACAACAACCTGGCCGTTACCT

SEQ ID	Описание	Последовательности
		<p>TTGGCCCGGGAAC TAAGGTCGACATCAAGGGCGGGC GGGGCTCTGGGGGTGGCGGAAGCGGCGGGCGGCGGAT CCGGTGGCGGGCGGAAGCCAAGTGCAGCTGCAGCAGT CCGGACCCGGACTCGTGAAGCCGTCCCAGACTCTGTC CCTGACTTGCGCGATTTCCGGCGATTCCGTGTCCCGC AACTCCGCTGTGTGGA ACTGGATCCGGCAGTCGCCTT CGAGAGGACTGGAGTGGCTGGGACGGACCTACTACC GCTCAAAATGGTATAACGACTATGCTGTGTCCGTCAA GAGCCGCATCACCATTAACCCCGATACCTCCAAGAA CCAGTTCAGTCTGCAAGTCAACAGCGTGACTCCTGAG GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGGGTCTGCTGC AAAACA ACTTCTACTACTACATGGACGTCTGGGGAA AGGGA ACTACTGTGACCGTGTCTCTCC</p>
102	<p>Последовательность нуклеиновой кислоты CAR BZ к STEAP2</p>	<p>ATGCTGCTCCTTGTCACATCACTGCTGCTCTGCGAAC TGCCCCACCCTGCATTCCCTCCTGATCCCCGAGATTGT GATGACCCAGAGCCCTGCAACTCTGAGCGTGTCAACC CGGAGAAAGGGCCACTCTGTCGTGTCGAGCATCGCA GTCCGTGAACTCCAATCTCGCCTGGTACCAGCAGAA GCCTGGGCAGGCCCCCGAGGCTGCTCATCTACGGTGC CTCCACGAGAGCCACGGGAATTCCAGCGCGCTTTAG CGGATCCGGCTCGGGAACCGAGTTCACCCTTACCATC TCATCGCTGCAATCCGAAGATTTCCGCCGTGTATTACT GTCAACAGTACAACA ACTGGCCGTTACCTTTGGCCC GGGA ACTAAGGTCGACATCAAGGGCGGCGGGGGCTC TGGGGGTGGCGGAAGCGGCGGGCGGCGGATCCGGTGG CGGCGGAAGCCAAGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGACC CGGACTCGTGAAGCCGTCCCAGACTCTGTCCCTGACT TGCGCGATTTCCGGCGATTCCGTGTCCCGCAACTCCG CTGTGTGGA ACTGGATCCGGCAGTCGCCTTCGAGAG GACTGGAGTGGCTGGGACGGACCTACTACCGCTCAA AATGGTATAACGACTATGCTGTGTCCGTCAAGAGCC GCATCACCATTAACCCCGATACCTCCAAGA ACCAGTT</p>

SEQ ID	Описание	Последовательности
		<p>CAGTCTGCAAGTCAACAGCGTGACTCCTGAGGACAC CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGGGTCTGCTGCAAAAC AACTTCTACTACTACATGGACGTCTGGGGAAAGGGA ACTACTGTGACCGTGTCTCCGGCTCCGAATCAAAAT ACGGTCCGCCATGCCACCGTGCCCCTTCTGGGTGCT CGTGGTCGTCGGAGGGGTTCTGGCCTGCTACTCCCTG CTGGTCACCGTGGCGTTTATCATCTTCTGGGTGAAGC GGGGAAGGAAGAAGCTACTGTACATTTTCAAGCAGC CTTTCATGCGGCCTGTGCAGACCACCCAGGAAGAGG ACGGCTGTTCTGCCGGTTCCTCCGAGGAAGAGGAAG GGGGTTGCGAGCTGCGCGTGAAGTTCAGCAGGAGCG CTGATGCCCCAGCGTACCAACAGGGGCAAACCCAGT TGTACAACGAACTGAACCTTGGTCGGCGCGAAGAGT ACGACGTGCTTGACAAGCGCCGCGGCAGAGATCCCG AGATGGGTGGAAAGCCGCGGCGGAAGAATCCGCAG GAAGGGCTCTACAACGAGCTCCAGAAGGACAAGATG GCCGAAGCCTACAGCGAAATCGGGATGAAGGGCGAA AGACGCCGGGGAAAAGGACACGACGGACTGTACCA GGGGTTGTGACCGCGACCAAGGACACCTACGACGC CCTGCATATGCAAGCCTTGCCGCCGAGATGA</p>
103	<p>Последовательность нуклеиновой кислоты scFv к STEAP2-2</p>	<p>GATGTTTTGATGACCCAAACTCCTCTCTCCCTGCCTG TCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATC TAGTCAGAGTGTTGTACATAGTAATGGAAACACCTAT TTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCA AAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTG GGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGA CAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTG AGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTCAAGGTTCACA TGTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACCAAGCTGGA AATAAAAGGAGGCGGAGGATCTGGTGGTGGTGGATC TGCGCGCGGAGGAAGTGGTGGCGGAGGCTCTGAGGT GCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTAGTGAAGCC</p>

SEQ ID	Описание	Последовательности
		<p>TGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCCGCTCTGGA TTCTCTTTCTCCTCTTATGGCATGTCTTGGGTTCCGCA GACTCCAGACAAGAGGCTGGAATGGGTCGCAACCAT TAGTAGTGGTGGTAGTTACACCTTCTATCCCGACATT ATGAAGGGGCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCC ATGAACACCCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAG TCTGAGGACTCAGCCATGTATTACTGTGCAAGACGG GGCTACGGTACTATCTACACGTTTTCTTTGACTCCT GGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCAGC</p>
104	<p>Последоват ельность нуклеиново й кислоты доминантно - негативног о рецептора TGF-β типа 2</p>	<p>ATGGGACGCGGGCTGCTTCGAGGACTCTGGCCACTTC ATATCGTGTTGTGGACTCGCATCGCTTCAACCATTCC GCCGCACGTGCAGAAGTCCGTGAACAATGACATGAT CGTGACCGACAACAACGGTGCAGTGAAGTTCCACA GCTGTGCAAGTTCTGCGATGTCAGATTCAGCACTTGC GACAACCAGAAGTCCTGCATGTCAAACCTGCTCCATC ACCTCCATCTGCGAGAAGCCTCAAGAGGTCTGCGTG GCCGTGTGGCGGAAGAACGACGAGAACATCACCTG GAAACCGTGTGCCACGATCCGAAGCTGCCTTATCAC GACTTCATTCTGGAAGATGCCGCCTCGCCCAAGTGTA TCATGAAAGAAAAGAAAAGCCCGGAGAAACGTTCT TCATGTGCTCGTGTAGCTCCGACGAGTGCAACGACA ACATTATCTTTAGCGAAGAGTACAACACTTCCAACCC TGACCTCCTGCTCGTGATTTTTCAAGTCACCGGCATT TCCCTGCTGCCCCCGCTGGGCGTGGCGATCTCGGTGA TCATTATCTTCTACTGTTACCGGGTCAATAGGCAG</p>
105	<p>Аминокисл отная последоват ельность доминантно - негативног</p>	<p>MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIV TDNNGAVKFPQLCKFCDFSTCDNQKSCMSNCSITSIC EKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYN TSNPDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIIFYCYRVNRQ</p>

SEQ ID	Описание	Последовательности
	о рецептора TGF-β типа 2	
106	Аминокислотная последовательность CAR-T2A BZ для STEAP2 и доминантно - негативного рецептора TGF-β типа 2	<p>MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEIVMTQSPATLSVSPGER ATLSCRASQSVNSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWP FTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLQ QSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAVWNWIRQSPS RGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQF SLQVNSVTPEDTAVYYCARGLLQNNFYYYMDVWGKG TTVTVSSGSESKYGPPCPPCFWLVVVGGVLACYSLL VTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQUALPPRGSSEGRGSLTTCGDVEENPGPMG RGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTD NNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEK PQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAA SPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSN PDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIIFYCYRVNRQ</p>
107	Последовательность нуклеиновой кислоты CAR-T2A BZ для STEAP2 и доминантно - негативного рецептора	<p>ATGCTGCTCCTTGTCACATCACTGCTGCTCTGCGAAC TGCCCCACCCTGCATTCCTCCTGATCCCCGAGATTGT GATGACCCAGAGCCCTGCAACTCTGAGCGTGTCAACC CGGAGAAAGGGCCACTCTGTCGTGTCGAGCATCGCA GTCCGTGAACTCCAATCTCGCCTGGTACCAGCAGAA GCCTGGGCAGGCCCCGAGGCTGCTCATCTACGGTGC CTCCACGAGAGCCACGGGAATTCCAGCGCGCTTTAG CGGATCCGGCTCGGGAACCGAGTTCACCCTTACCATC TCATCGCTGCAATCCGAAGATTTCCCGTGTATTACT GTCAACAGTACAACAACCTGGCCGTTACCTTTGGCCC GGGAACTAAGGTGCACATCAAGGGCGGCGGGGGCTC</p>

SEQ ID	Описание	Последовательности
	TGF- β типа 2	<p>TGGGGGTGGCGGAAGCGGCGGCGGCGGATCCGGTGG CGGCGGAAGCCAAGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGACC CGGACTCGTGAAGCCGTCCCAGACTCTGTCCCTGACT TGC GCGATTTCCGGCGATTCCGTGTCCCGCAACTCCG CTGTGTGGA ACTGGATCCGGCAGTCGCCTTCGAGAG GACTGGAGTGGCTGGGACGGACCTACTACCGCTCAA AATGGTATAACGACTATGCTGTGTCCGTCAAGAGCC GCATCACCATTAACCCCGATACCTCCAAGAACCAGTT CAGTCTGCAAGTCAACAGCGTGACTCCTGAGGACAC CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGGGTCTGCTGCAAAAC AACTTCTACTACTACATGGACGTCTGGGGAAAGGGA ACTACTGTGACCGTGTCTCCGGCTCCGAATCAAAT ACGGTCCGCCATGCCACCGTGCCCTTCTGGGTGCT CGTGGTCGTCGGAGGGGTTCTGGCCTGCTACTCCCTG CTGGTCACCGTGGCGTTTATCATCTTCTGGGTGAAGC GGGGAAGGAAGAAGCTACTGTACATTTTCAAGCAGC CTTTCATGCGGCCTGTGCAGACCACCCAGGAAGAGG ACGGCTGTTCTGCGGTTCCCCGAGGAAGAGGAAG GGGGTTGCGAGCTGCGCGTGAAGTTCAGCAGGAGCG CTGATGCCCCAGCGTACCAACAGGGGCAAACCAGT TGTACAACGAACTGAACCTTGGTCGGCGCGAAGAGT ACGACGTGCTTGACAAGCGCCGCGGCAGAGATCCCG AGATGGGTGGAAAGCCGCGGCGGAAGAATCCGCAG GAAGGGCTCTACAACGAGCTCCAGAAGGACAAGATG GCCGAAGCCTACAGCGAAATCGGGATGAAGGGCGAA AGACGCCGGGGAAAAGGACACGACGGACTGTACCA GGGGTTGTGACCGCGACCAAGGACACCTACGACGC CCTGCATATGCAAGCCTTGCCGCCGAGAGGATCCGG AGAGGGGAGGGGAAGCCTCCTCACTTGCGGCGATGT GGAGGAAAACCCGGGTCTATGGGACGCGGGCTGCT TCGAGGACTCTGGCCACTTCATATCGTGTTGTGGACT CGCATCGCTTCAACCATTCCGCCGCACGTGCAGAAGT</p>

SEQ ID	Описание	Последовательности
		<p>CCGTGAACAATGACATGATCGTGACCGACAACAACG GTGCAGTGAAGTTCCACAGCTGTGCAAGTTCTGCGA TGTCAGATTCAGCACTTGCGACAACCAGAAGTCCTGC ATGTCAAACCTGCTCCATCACCTCCATCTGCGAGAAGC CTCAAGAGGTCTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAGAACG ACGAGAACATCACCTGGAAACCGTGTGCCACGATC CGAAGCTGCCTTATCACGACTTCATTCTGGAAGATGC CGCCTCGCCAAGTGTATCATGAAAGAAAAGAAAA GCCCGGAGAAACGTTCTTCATGTGCTCGTGTAGCTCC GACGAGTGCAACGACAACATTATCTTTAGCGAAGAG TACAACACTTCCAACCCTGACCTCCTGCTCGTGATTT TTCAAGTCACCGGCATTTCCCTGCTGCCCCCGCTGGG CGTGGCGATCTCGGTGATCATTATCTTCTACTGTTAC CGGGTCAATAGGCAG</p>
108	<p>Аминокисл отная последоват ельность CAR BZ для STEAP2-2</p>	<p>MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDVLMTQTPLSLPVS LGD QASISCRSSQSVVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCF QGSHVPYTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SEVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFSFSSYGMSWV RQTPDKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTISRDNA MNTLYLQMSSLKSEDSAMYCARRGYGTIYTFSDSW GQGTTLTVSSGSESKYGPPCPPCFWLVVVGGVLACY SLLVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR</p>
109	<p>Аминокисл отная последоват ельность гуманизиро</p>	<p>MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDVVMTQSPLSLPVT LGQ PASISCRSSQSVVHSNANTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQ GSHVPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG EVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSYGMSWVR</p>

SEQ ID	Описание	Последовательности
	ванного CAR BZ 1 для STEAP2-2	QAPGKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGYGTIYTF SFD AWGQ GTTLTVSSGSESKYGPPCPPCFWVLVVVGGVLACYSL LVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVL DKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQUALPPR
110	Аминокисл отная последоват ельность гуманизиро ванного CAR BZ 2 для STEAP2-2	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDVVMTQSPLSLPVT LGQ PASISCRSSQSVVHSNANTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQ GSHVPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVR QAPGKRLEWVSTISSGGSYTFYPDIMKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGYGTIYTF SFD AWGQ GTTLTVSSGSESKYGPPCPPCFWVLVVVGGVLACYSL LVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVL DKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQUALPPR
111	Аминокисл отная последоват ельность CAR BZ для STEAP2-3	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPEIVMTQSPATLSVSPGER ATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWP FTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLQ QSGPGLVKPSQTL SLTCAISGDSVSRNSAVWNWIRQSPS RGLEWLGRTYYSK WYNDYAVSVKSRITINPDT SKNQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARGLLQNQFYYYMDVWGKG TTVTVSSGSESKYGPPCPPCFWVLVVVGGVLACYSL VTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVL DKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNEL

SEQ ID	Описание	Последовательности
		QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
112	Аминокислотная последовательность CAR BZ для STEAP2-4	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDIQLTQSPSFLSASVGDR VTITCRASQGISVYLAWYQQEPGKAPKLLIYAASLQSG VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSYPRT FGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMTWVRQAPGKG LEWVSVITYSGGRTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYFCAKDRIA AVGPFDYWGQGLTVTVS SGSESKYGPPCPPCFWLVVVGGVLACYLLVTVAFII FWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
113	Аминокислотная последовательность CAR BZ для STEAP2-5	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQFNSFSPIT FGQGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQS GAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQG LEWMGWISGYTGNTNYAQKLQGRVTMTADTSTSTAY MELRSLRSDDTAVYYCARGGSYFDYWGQGLTVTVSSG SESKYGPPCPPCFWLVVVGGVLACYLLVTVAFIIFW VKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
114	Аминокислотная	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDVLMTQTPLSLPVSLGD QASISCRSSQSVVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYK

SEQ ID	Описание	Последовательности
	последовательность CAR BZ для STEAP2-6	<p>VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCF QGSHVPYTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SQVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMEW VKQRPQGQGLEWIGMIHPNSGITNYNERFKNKATLTVDK SSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDHYYILAYWGQGT LVTVSAGSESKYGPPCPPCFWVLVVVGGVLACYLLV TVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQUALPPR</p>
115	Аминокислотная последовательность CAR BZ для STEAP2-7	<p>MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDVVMTQTPLSLPVSLGN QASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCS QSTHVPLTFGAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QVQLQQPGADLVKPGASVKMSCKASGHTFTNYWVTW VKQRPQGQGLEWIGNFYPGSGIHKYNENFRSKATLTVDIS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSKLGDSFYFDYWGQ GTTLTVSSGSESKYGPPCPPCFWVLVVVGGVLACYSL LVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQUALPPR</p>
116	Аминокислотная последовательность CAR BZ для STEAP2-8	<p>MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPEIVMTQSPATLSVSPGER ATLSCRASQSVASNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWP FTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQ QSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAVWNWIRQSPS RGLEWLGRTYYRSKQWYNDYAPSVKSRITINPDTSKNQF</p>

SEQ ID	Описание	Последовательности
		<p>SLQLNSVTPEDTAVYYCARGLRQNQFYYYMDVWGKG TTVTSSGSESKYGPPCPPCFWLVVVGGVLACYSL VTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQUALPPR</p>
117	<p>Аминокисл отная последоват ельность CAR-T2A BZ для STEAP2-2 и доминантно - негативног о рецептора TGF-β типа 2</p>	<p>MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDVLMTQTPLSLPVSLGD QASISCRSSQSVVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCF QGSHVPYTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SEVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFSFSSYGMSWV RQTPDKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTISRDNA MNTLYLQMSLKSSED SAMYYCARRGYGTIYTFSDSW GQGTTLTVSSGSESKYGPPCPPCFWLVVVGGVLACY SLLVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQUALPPRGSGEGRGSLTCTGDVEENPG PMGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMI VTDNNGAVKFPQLCKFCDFVRFSTCDNQKSCMSNCSITS ICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILE DAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEY NTSNPDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIIFYCYRVNRQ</p>
118	<p>Аминокисл отная последоват ельность гуманизиро ванного</p>	<p>MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDVVMTQSPLSLPVTLGQ PASISCRSSQSVVHSNANTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQ GSHVPYTFGQGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVR QAPGKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTISRDN SKN</p>

SEQ ID	Описание	Последовательности
	<p>CAR BZ 1 для STEAP2-2</p>	<p>TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGYGTIYTFSDAWGQ GTTLTVSSGSESKYGPPCPPCFWVLVVVGGVLACYSL LVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDL YQGLSTAT KDTYDALHMQALPPRGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPM GRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVT DNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED A ASPK CIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTS NPDLLL VIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIIFYCYRVNRQ</p>
119	<p>Аминокисл отная последоват ельность гуманизиро ванного CAR BZ 2 для STEAP2-2</p>	<p>MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDVVMTQSPLSLPVTLGQ PASISCRSSQSVVHSNANTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQ GSHVPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS EVQLLES GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVR QAPGKRLEWVSTISSGGSYTFYPDIMKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGYGTIYTFSDAWGQ GTTLTVSSGSESKYGPPCPPCFWVLVVVGGVLACYSL LVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDL YQGLSTAT KDTYDALHMQALPPRGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPM GRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVT DNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED A ASPK CIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTS NPDLLL VIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIIFYCYRVNRQ</p>

SEQ ID	Описание	Последовательности
120	<p>Аминокислотная последовательность CAR-T2A BZ для STEAP2-3 и доминантно - негативного рецептора TGF-β типа 2</p>	<p>MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEIVMTQSPATLSVSPGER ATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWP FTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLQ QSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAVWNWIRQSPS RGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARGLLQNQFYYYMDVWGKG TTVTVSSGSESKYGPPCPPFWLVVVGGVLACYSLL VTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPRGSGEGRGSLTCDGVEENPGPMG RGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTD NNGAVKFPQLCKFCDFRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEK PQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAA SPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSN PDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIIFYCYRVNRQ</p>
121	<p>Аминокислотная последовательность CAR-T2A BZ для STEAP2-4 и доминантно - негативного рецептора TGF-β типа 2</p>	<p>MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPIQLTQSPSFLSASVGDR VTITCRASQGISVYLAWYQQEPGKAPKLLIYAASLQSG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRT FGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMTWVRQAPGKG LEWVSVITYSGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYFCAKDRIA AVGPFDYWGQGLTVTVS SGSESKYGPPCPPFWLVVVGGVLACYSLLVTVAFII FWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPRGSGEGRGSLTCDGVEENPGPMGRGLL</p>

SEQ ID	Описание	Последовательности
		RGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGA VKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEV CVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKC IMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLL LVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIIFYCYRVNRQ
122	Аминокисл отная последоват ельность CAR-T2A BZ для STEAP2-5 и доминантно - негативног о рецептора TGF-β типа 2	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQFNSFSPIT FGQGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLVQS GAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYGISWVRQAPGG LEWMGWISGYTGNTNYAQKLQGRVTMTADTSTSTAY MELRSLRSDDTAVYYCARGGSYFDYWGGQTLVTVSSG SESKYGPPCPPCFWVLLVVGGLACYSLLVTVAFIIFW VKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPRGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMGRGLLRGL WPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKF PQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEV CVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKC IMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLL LVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIIFYCYRVNRQ
123	Аминокисл отная последоват ельность CAR-T2A BZ для STEAP2-6 и	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDVLMTQTPLSLPVS LGD QASISCRSSQSVVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCF QGSHVPYTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SQVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMEW VKQRPQGQGLEWIGMIHPNSGITNYNERFKNKATLTVDK SSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDHYIILAYWGQGT

SEQ ID	Описание	Последовательности
	доминантно - негативно о рецептора TGF-β типа 2	<p>LVTVSAGSESKYGPPCPPCFWVLVVVGGVLACYSLLV TVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGYQGLSTATKD TYDALHMQUALPPRGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMGR GLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDN NGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKP QEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAS PKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNP DLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIIFYCYRVNRQ</p>
124	Аминокислотная последовательность CAR-T2A BZ для STEAP2-7 и доминантно - негативно о рецептора TGF-β типа 2	<p>MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDVVMTQTPLSLPVSLGN QASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCS QSTHVPLTFGAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QVQLQQPGADLVKPGASVKMSCKASGHTFTNYWVTW VKQRPQGLEWIGNFYPGSGIIKYNENFRSKATLTVDIS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSKLGDSEFYFDYWGQ GTTLTVSSGSESKYGPPCPPCFWVLVVVGGVLACYSL LVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGYQGLSTAT KDTYDALHMQUALPPRGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPM GRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVT DNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAA ASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTS NPDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIIFYCYRVNRQ</p>

SEQ ID	Описание	Последовательности
125	Аминокислотная последовательность CAR-T2A BZ для STEAP2-8 и доминантно-негативного рецептора TGF-β типа 2	<p>MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEIVMTQSPATLSVSPGER ATLSCRASQSVASNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNNWP FTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQ QSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAVWNWIRQSPS RGLEWLGRTYYRSKWYNDYAPSVKSRITINPDTSKNQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARGLRQNQFYFYMDVWGKG TTVTVSSGSESKYGPPCPPFWLVVVGGVLACYSLL VTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPRGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMG RGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTD NNGAVKFPQLCKFCDFRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEK PQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAA SPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSN PDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIIFYCYRVNRQ</p>
126	Пептид T2A	GSGEGRGSLTTCGDVEENPGP
127	Сигнальный пептид	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPE
128	Шарнирная область IgG4P (S228P)	ESKYGPPCPPCP
129	Трансмембранный домен CD28	FWVLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV

SEQ ID	Описание	Последовательности
130	Домен активации 4-1BB (B-домен)	KRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG GCEL
131	Домен CD3-дзета (z-домен)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALP PR
132	Домен Bz	KRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG GCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
133	Костимулирующий домен CD28	RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFA AYRS

[0329] При осуществлении настоящего изобретения на практике будут использоваться, если не указано иное, традиционные методики клеточной биологии, культивирования клеток, молекулярной биологии, биологии трансгенных организмов, микробиологии, рекомбинантных ДНК и иммунологии, которые находятся в пределах компетентности специалиста в данной области. Такие методики в полном объеме объясняются в литературе. См., например, Sambrook *et al.*, ed. (1989) *Molecular Cloning A Laboratory Manual* (2nd ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press); Sambrook *et al.*, ed. (1992) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D. N. Glover ed., (1985) *DNA Cloning*, Volumes I and II; Gait, ed. (1984) *Oligonucleotide Synthesis*; Mullis *et al.*, патент США № 4683195; Hames and Higgins, eds. (1984) *Nucleic Acid Hybridization*; Hames and Higgins, eds. (1984) *Transcription And Translation*; Freshney (1987) *Culture Of Animal Cells* (Alan R. Liss, Inc.); *Immobilized Cells And Enzymes* (IRL Press) (1986); Perbal (1984) *A Practical Guide To Molecular Cloning*; научный трактат, *Methods In Enzymology* (Academic Press, Inc., NY); Miller and Calos eds. (1987) *Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells*, (Cold Spring Harbor

Laboratory); Wu *et al.*, eds., Methods In Enzymology, Vols. 154 and 155; Mayer and Walker, eds. (1987) Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Academic Press, London); Weir and Blackwell, eds., (1986) Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV; Manipulating the Mouse Embryo, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986); Crooks, Antisense drug Technology: Principles, strategies and applications, 2nd Ed. CRC Press (2007) и в Ausubel *et al.* (1989) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley and Sons, Baltimore, Md.).

[0330] Следующие примеры предлагаются в качестве иллюстрации, но не в качестве ограничения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Получение и характеристика CAR к STEAP2

[0331] STEAP2 представляет собой металлоредуктазу, которая восстанавливает железо и медь, для облегчения клеточного поглощения, метаболизма и пролиферации, которая преимущественно экспрессируется при раке предстательной железы, не экспрессируется или экспрессируется на низком уровне в здоровых тканях за пределами предстательной железы или при других типах рака (фиг. 1A - 1C). Экспрессию STEAP2 анализировали посредством количественной ПЦР в реальном времени массивов кДНК нормальной ткани и рака предстательной железы. Также включали кДНК, полученную из образцов FFPE пациентов с CRPC. GAPDH использовали в качестве контроля нормализации (фиг. 1B). STEAP2 характеризуется высокой, гомогенной экспрессией на клеточной поверхности на всех стадиях заболевания, включая метастазы и CRPC (фиг. 1B), с ограниченным тканевым поглощением и риском токсичности вследствие нормального профиля экспрессии тканей человека: предстательной железы и минимальной экспрессии в коре почки (фиг. 1A - 1C). Авторы настоящего изобретения проводили анализы массива кДНК, ISH и ИНС для широкого диапазона типов опухолей, а также рака предстательной железы на протяжении всего прогрессирования заболевания, для подтверждения того, что белок сверхэкспрессируется и присутствует на поверхности клеток при раке предстательной железы по сравнению с нормальной предстательной железой (фиг. 1C).

[0332] ИНС выполняли на тканевых микрочипах, содержащих образцы первичного рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC) и метастазов в лимфатических узлах предстательной железы, а также декальцинированные полные срезы метастазов рака предстательной железы в костной ткани для экспрессии STEAP2 мембраны (фиг. 1D). Высокий уровень экспрессии STEAP2 обнаруживали в CRPC (фиг. 1E) и в метастазах в костной ткани (фиг. 1F). ИНС и ISH STEAP2, выполненные на

микрочипе нормальной ткани человека, продемонстрировали отсутствие или низкий уровень STEAP2 в большинстве нормальных тканей (фиг. 1G) и высокие уровни белка STEAP 2 в нормальной ткани предстательной железы (фиг. 1H).

[0333] Получали несколько антигенсвязывающих конструкций к STEAP2, которые анализировали в отношении специфичности связывания. Проводили анализы связывания *in vitro* для оценки специфичности STEAP2 (фиг. 2A) и аффинности связывания кандидатов scFv-Fc на клетках с применением антиген-положительных и отрицательных клеточных линий (фиг. 2B - 2F). Клон 40A3 характеризовался сильным целевым связыванием с STEAP2 человека, яванского макака и мыши/крысы, гетерологично экспрессируемым клетками Ad293 (фиг. 2A, 2E и 2F), отсутствием связывания или небольшим связыванием с контрольными клетками Ad293 (фиг. 2A и 2D) или клетками Ad293, экспрессирующими других представителей семейства STEAP (фиг. 2A). Клон 40A3 дополнительно связывал клетки LNCaP (андроген-чувствительные клетки аденокарциномы предстательной железы человека) как в виде конструкции scFv-Fc CAR, так и в виде антитела IgG1; связывание, которое было утрачено в клетках LNCaP с нокаутом по STEAP2 (фиг. 2B).

[0334] Антигенсвязывающий домен клона 40A3 применяли для создания конструкции с CAR, называемой в данном документе 40A3Bz, посредством слияния антигенсвязывающего домена 40A3 с костимулирующим доменом 4-1BB и сигнальным доменом CD3-дзета (фиг. 3A, вверху). Для дополнительного повышения эффективности CAR-T *in vivo* последовательность, кодирующую CAR, помещали выше последовательности, кодирующей доминантно-негативный TGFβRII (dnTGFβRII), связанной с последовательностью, кодирующей вирусный пептид T2A (фиг. 3A, внизу). Пептид T2A позволяет экспрессировать два отдельных белка с одного и того же промотора, обеспечивая эквимоллярную экспрессию обоих белков. Затем применяли лентивирусную трансдукцию для экспрессии конструкций с CAR с высокой эффективностью (фиг. 3B - 3D). Т-клетки с CAR получали с применением активированных гранулами с CD3/CD28 донорских Т-клеток посредством лентивирусной трансдукции. Обеспечивали размножение Т-клеток с CAR в условиях культуры CAR-T в течение 10 дней перед оценкой экспрессии CAR на клеточной поверхности с помощью проточной цитометрии по сравнению с нетрансдуцированными донорскими Т-клетками. Паратоп антитела, распознающего 40A3Bz, использовали в сочетании с антителом к TGFβRII для оценки локализации на клеточной поверхности 40A3Bz и 40A3Bz dnTGFβRII в нетрансдуцированных (фиг. 3B), трансдуцированных клеточных популяциях 40A3Bz (фиг. 3C) и 40A3Bz dnTGFβRII (фиг. 3D) в день 10.

[0335] Для обеспечения функциональной проверки армирования с помощью dnTGFβRII CAR-положительные клетки (CAR 40A3Bz к STEAP2 CAR и Т-клетки с CAR 403Bz dnTGFβRII к STEAP2) очищали до чистоты > 97% посредством FACS в день 4 после трансдукции. Обеспечивали размножение этих клеток до дня 15, выдерживали в среде X VIVO™ 15 в течение 17 часов, а затем стимулировали с помощью 1 нг/мл рекомбинантного человеческого TGFβ. Анализ выраженной передачи сигналов ниже нативного TGFβRII сравнивали между армированными и неармированными Т-клетками с CAR в вестерн-блоттинге для pSMAD 2/3, общего SMAD 2/3 и β-актина (фиг. 3E). Подтверждали значимое прекращение опосредованной TGFβ передачи сигналов в Т-клетках с CAR DnTGFβRII (40A3Bz) по сравнению с CAR 40A3Bz или нетрансдуцированными клетками в отдельности (фиг. 3E).

[0336] Фенотипическую характеристику проводили в отношении STEAP2 CAR (40A3Bz) и STEAP2 Т-клеток с CAR dnTGFβRII (40A3Bz), полученных путем размножения от 2 здоровых доноров. Было показано, что Т-клетки во всех условиях имеют преимущественно фенотип наивной/центральной памяти в конце процесса размножения в день 10, как определяли посредством окрашивания антителами к CD62L и CD45RO (фиг. 4F - 4K). Полученные путем размножения Т-клетки с CAR также оценивали в отношении экспрессии маркеров дифференцировки и истощения (например, CD45RA, CD69, KLRG1, CD127, PD1 и LAG-3; данные не показаны). В целом данные показали, что армирование CAR и dnTGFβRII может экспрессироваться в Т-клетках. Кроме того, было показано, что введение армирования dnTGFβRII в конструкции с CAR, по-видимому, не оказывает существенного эффекта на фенотип клеток в конце культивирования.

[0337] Трансдуцированные CAR 40A3Bz к STEAP2 и Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII к STEAP2 характеризовались устойчивым размножением (фиг. 4A). Фенотипическую характеристику проводили на CAR 40A3Bz к STEAP2 и Т-клетках с CAR 40A3Bz dnTGFβRII к STEAP2, полученных путем размножения от 2 здоровых доноров. Было показано, что Т-клетки при всех условиях характеризуются преимущественно фенотипом наивных клеток/подобным стволовым клеткам (фиг. 4B - 4K). Полученные путем размножения Т-клетки с CAR также оценивали в отношении экспрессии маркеров дифференцировки и истощения (например, CD45RA, CD69, KLRG1, CD127, PD1 и LAG-3; данные не показаны). Кроме того, CAR 40A3Bz к STEAP2 и Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII к STEAP2 поддерживали смешанное соотношение CD4:CD8 (фиг. 4L - 4N). Также Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII STEAP2 могли уничтожать клетки-мишени C4-2 в присутствии 30 нг/мл TGFβ (фиг. 4O). CAR 40A3Bz к STEAP2 и Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII к STEAP2 предварительно обрабатывали с помощью 30 нг/мл рекомбинантного

TGF β в течение 6 дней для подавления функции CAR-T, а затем использовали в анализе с совместным культивированием с клетками C4-2, стабильно экспрессирующими красный флуоресцентный белок mKate в соотношении E:T, составляющем 1:4. Цитотоксичность визуализировали с применением системы визуализации живых клеток Incucyte® с течением времени по присутствию RFP-положительных клеток в совместной культуре на протяжении 120 часов. Результаты показали улучшение действенности армированного *in vitro* с помощью dnTGF β RII CAR после воздействия на иммуносупрессивный TGF β .

[0338] Ряд линий опухолевых клеток профилировали посредством FACS с конъюгатом антитела к STEAP2 с Alexa Fluor 647, для определения связывающей способности антитела с применением набора гранул Bang Quantum Simply Cellular. ИHC поверхности клеток STEAP2 проводили на этих линиях клеток и количественно оценивали (фиг. 4P, левая панель). Кроме того, эти линии клеток включали в анализы с совместным культивированием 40A3Bz dnTGF β RII CAR-T в соотношении E:T, составляющем 1:1, и через 24 часа отбирали образцы среды для анализа уровней высвобождения IFN γ из T-клеток с CAR. CAR-T 40A3Bz dnTGF β RII проявляла специфическую цитотоксичность в отношении линий клеток C4-2, LNCaP, VCAP, 22RV1 (фиг. 4P, правая панель).

[0339] Также определяли специфическую цитотоксичность CAR к STEAP2 с течением времени. T-клетки с CAR к STEAP2 были цитотоксичными в отношении клеток LNCaP (фиг. 5A - 5C) и клеток Ad293, которые экзогенно экспрессируют STEAP2 человека (фиг. 5G), но не в отношении клеток LNCaP с нокаутом STEAP2 (фиг. 5D-5F) или контрольных клеток Ad293 (фиг. 5H). Было показано, что доминантно-негативные T-клетки с CAR TGF β RII 40A3Bz к STEAP2, полученные путем размножения в среде T-клеток человека (среда AIM V™, дополненная 5% человеческой сывороткой АВ, инактивированной нагреванием, и 300 Ед/мл IL-2) в течение 10 дней, уничтожают антиген-положительные клетки-мишени сходным образом с T-клетками с CAR, неармированным с помощью STEAP2 (фиг. 5C, 5F и 5G - 5H). Кроме того, было показано, что T-клетки с CAR 40A3Bz и 40A3Bz dnTGF β RII STEAP2 высвобождают провоспалительные цитокины через 24 часа совместного культивирования (фиг. 5I - 5K). Цитотоксической активности и высвобождения провоспалительных цитокинов после совместного культивирования T-клеток с армированным CAR к STEAP2 с антиген-негативными мишенями не наблюдали. Это указывает на то, что активность T-клеток является зависимой от антигена STEAP2 без признаков тонической передачи сигналов CAR. CAR-T STEAP2 характеризовалась минимальной целевой внеопухолевой активностью (фиг. 6).

Пример 2. Эффективность *in vivo* CAR к STEAP2 в мышинной модели

[0340] Мышам имплантировали STEAP2-положительные опухолевые клетки и вводили нетрансдуцированные (UT) Т-клетки или Т-клетки, трансдуцированные отрицательным контролем GPC3-G08-Bz, положительным контролем 14N, или 3, 7 или 21 миллион Т-клеток с CAR 40A3Bz (фиг. 7A - 7F). Исследования для проверки концепции *in vivo* проводили с применением 2 линий клеток рака предстательной железы, C4-2 и 22RV1, которые, как было показано, экспрессируют STEAP2 (фиг. 7C и 7F). Данные показали контроль опухоли C4-2 у мышей NSG после инфузии Т-клеток с CAR 40A3Bz к STEAP2 в 3 разных дозах (фиг. 7A). Неблагоприятных изменений веса тела мышей при всех 3 дозах Т-клеток с CAR в ходе исследования не наблюдали (фиг. 7B). Эти данные актуальны с точки зрения безопасности, учитывая, что scFv 40A3 может перекрестно реагировать с STEAP2 мыши. В ксенотрансплантатной модели 22RV1, которая содержит более низкую плотность и долю экспрессии рецепторов STEAP2 по сравнению с C4-2, контроль опухоли был очевиден только при наиболее высокой дозе (21×10^6) Т-клеток с CAR 40A3Bz к STEAP2 (фиг. 7D). Частичные ответы наблюдали в дозе 7×10^6 , а при наиболее низкой дозе 3×10^6 Т-клеток не наблюдали никакого эффекта на рост опухолевых клеток. Подобно модели C4-2, у мышей, которым трансплантировали клеточную линию 22RV1, а затем вводили 3 уровня концентрации Т-клеток с CAR к STEAP2, не наблюдали неблагоприятных изменений веса тела во время исследования (фиг. 7E).

[0341] У мышей из исследования ксенотрансплантата 22RV1, отбирали образцы крови в дни 4, 7, 14 и 21 после инфузии Т-клеток с CAR для оценки кинетики продуцирования цитокинов. Уровни IFN γ , IL-2 и TNF α человека в сыворотке крови были повышены, достигая пикового значения в день 4 или день 7 для большинства доз Т-клеток с CAR, а затем снижались в дни 14 и 21 (фиг. 7G). Эти данные подтверждают распознавание опухоли Т-клетками с CAR к STEAP2 после заражения линиями опухолевых клеток, экспрессирующими различные уровни антигена STEAP2 *in vivo*. Экспрессию STEAP2 через 10 дней после инфузии оценивали с посредством ISH, при этом наблюдали дозозависимую фокальную инфильтрацию и отсутствие признаков повреждения (фиг. 7I - 7K).

[0342] Введение CAR-Т к STEAP2 не выявило признаков инфильтрации CD3+ CAR-Т в нервы у основания сердца (фиг. 7L - 7M) и признаков инфильтрации CD3+ CAR-Т в периферические подкожные нервы (фиг. 7N - 7O). Однако наблюдали два небольших интактных и неинфильтрированных периферических нерва, захваченных в плотном инфильтрате CAR-Т (фиг. 7P; стрелки). Внутри опухоли также наблюдали несколько мелких кровеносных сосудов с окрашиванием STEAP2 от минимальной до слабой степени

(фиг. 7R; стрелка). Несмотря на очень плотный инфильтрат CD3⁺ CAR-T (фиг. 7Q), нервы являются интактными и, по-видимому, не пораженными.

[0343] CAR-T к STEAP2 характеризовалась повышенной персистенцией по сравнению с нетрансдуцированными Т-клетками. После 5 раундов серийного уничтожения (фиг. 8A) Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII демонстрировали постоянный цитолиз и продолжающееся продуцирование IFN-γ (фиг. 8E - 8G) в присутствии антиген-положительных клеток, сохраняя при этом преимущественно статус дифференцировки T_{SM} и T_{EM} (фиг. 8B). Т-клетки с CAR 40A3Bz и 40A3Bz dnTGFβRII, вводимые в 3 концентрациях (0,5, 2,5, 5 × 10⁶ CAR-положительные клетки) путем инъекции в хвостовую вену мышам NSG, которым имплантированы опухолевые клетки C4-2, сверхэкспрессирующие TGFβ, показали снижение объемов опухоли (фиг. 8E) и сохранение значений веса тела (фиг. 8F) в течение 60 дней после имплантации опухоли. Снижение объема опухоли (фиг. 8E) и высвобождение цитокинов (фиг. 8D и 8G) дополнительно усиливались за счет армирования с помощью dnTGFβRII. Животных с полным ответом (CR) определяли как мышей с объемом опухоли, составляющим 0 мм³ при двух последовательных измерениях.

[0344] Мышам NSG имплантировали во внутритибальное пространство клетки, экспрессирующие люциферазу C4-2, и осуществляли мониторинг сигнала люциферазы. Когда поток через опухоль достигал 4,04e8 фотонов/сек, животным вводили 1 × 10⁶, 1 × 10⁵, 5 × 10⁵ или 1 × 10⁶ Т-клеток с CAR 40A3Bz или Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII на мышь. Осуществляли мониторинг объема опухоли и значений веса тела в течение 22 дней после введения дозы, и было очевидно дозозависимое подавление роста опухоли, причем большее подавление наблюдали при использовании CAR-T 40A3Bz dnTGFβRII по сравнению с 40A3Bz (фиг. 8H). Неблагоприятных изменений веса тела во время исследования не наблюдали (фиг. 8I).

[0345] В некоторых аспектах Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII получали в соответствии с процессом SMART, и CAR-позитивность, активацию и фенотипы клеток оценивали в день 4 день размножения и сравнивали с нетрансдуцированными Т-клетками от того же донора (фиг. 9A). Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII к SMART вводили в 4 концентрациях (0,3, 1, 3, 6 × 10⁶ CAR-положительных клеток) путем инъекции в хвостовую вену мышам NSG, нокаутных по классу 1 классу 2 MHC, которым имплантировали клетки 22Rv1, сверхэкспрессирующие TGFβ. Объемы опухолей и значения веса тела измеряли через 50 дней после имплантации опухоли (фиг. 9B). Объемы опухолей эффективно снижались у всех мышей, получавших Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII SMART (фиг.

9B, вверху), без каких-либо неблагоприятных эффектов в отношении веса тела (фиг. 9B, внизу).

[0346] Кроме того, мышам NSG, нокаутным по классу 1 класса 2, имплантировали фрагменты PDX из замороженных исходных культур клеток рака предстательной железы CTG-3610 и рандомизировали, когда объем опухоли находился в диапазоне 125-250 мм³. Баллы интенсивности ИНС клеток CTG-3610 для мембранного STEAP2 мембран и TGFβ составлял 2+, а доли клеток с окрашенными ядрами составляли 5 для STEAP2 и 2 для TGFβ (фиг. 9C). Мышам вводили $0,5 \times 10^6$ или 5×10^6 Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII SMART и сравнивали с 5×10^6 контрольными UT SMART. При обеих дозах Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII SMART эффективно подавляли рост опухоли (фиг. 9C, вверху) без неблагоприятного эффекта в отношении веса тела (фиг. 9C, внизу).

[0347] Мышам NSG, нокаутным по классу 1 класса 2, имплантировали фрагменты PDX из замороженных исходных культур клеток рака предстательной железы CTG-2440 и рандомизировали, когда объем опухоли находился в диапазоне 125-250 мм³. Балл интенсивности ИНС для мембранного STEAP2 и TGFβ составлял 2+, а доли клеток с окрашенными ядрами составляли 5 для STEAP2 и 2 для TGFβ (фиг. 9D). Мышам вводили $0,5 \times 10^6$ или 5×10^6 Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII SMART и сравнивали с 5×10^6 контрольными UT SMART. Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII SMART подавляли рост опухоли дозозависимо (фиг. 9D, вверху) без неблагоприятного эффекта в отношении веса тела (фиг. 9D, внизу).

[0348] Мышам NSG, нокаутным по классу 1 класса 2, имплантировали фрагменты PDX из замороженных исходных культур клеток рака предстательной железы Lucar 147 и рандомизировали, когда объем опухоли находился в диапазоне 125-250 мм³. Балл интенсивности ИНС для мембранного STEAP2 составлял 1+, а доля клеток с окрашенными ядрами для STEAP2 мембран составляла 5 (фиг. 9E). Мышам вводили $0,5 \times 10^6$ или 5×10^6 Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII SMART и сравнивали с 5×10^6 контрольными UT SMART. Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII SMART подавляли рост опухоли дозозависимо (фиг. 9E, вверху) без неблагоприятного эффекта в отношении веса тела (фиг. 9E, внизу).

[0349] Мышам NSG, нокаутным по классу 1 класса 2, имплантировали фрагменты PDX из замороженных исходных культур клеток рака предстательной железы Lucar 73 и рандомизировали, когда объем опухоли находился в диапазоне 125-250 мм³. Балл интенсивности ИНС для мембранного STEAP2 составлял 1+, а доля клеток с окрашенными ядрами для STEAP2 мембран составляла 3 (фиг. 9F). Мышам вводили $0,5 \times 10^6$ или 5×10^6 Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII SMART и сравнивали с 5×10^6 контрольными UT

SMART. Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII SMART подавляли рост опухоли дозозависимо (фиг. 9F, вверху) без неблагоприятного эффекта в отношении веса тела (фиг. 9F, внизу).

[0350] Совместные культуры создавали с линией опухолевых клеток LNCaP и Т-клетками с CAR 40A3Bz dnTGFβRII в соотношении Е:Т, составляющем 0,3:1, и в культуру вводили блокирующие антитела к STEAP2 (0,2, 2, 20 или 200 мкг/мл) (фиг. 10А). Также создавали совместные культуры с линией опухолевых клеток LNCaP и Т-клетками с CAR 40A3Bz dnTGFβRII в соотношениях Е:Т, составляющих 0,3:1 и 1:1, в присутствии блокирующих антител к STEAP2 или блокирующих антител изотипического контроля (0,2, 2, 20 или 200 мкг/мл) и уровни IFNγ определяли в среде (фиг. 10В). Т-клетки с CAR 40A3Bz dnTGFβRII эффективно подавляли рост клеток LNCaP в присутствии низких концентраций блокирующих антител к STEAP2. Однако наиболее высокая концентрация антител к STEAP2 предупреждала подавление роста клеток LNCaP с помощью Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII (фиг. 10А). Аналогично, уровни IFNγ индуцировались дозозависимо Т-клетками с CAR 40A3Bz dnTGFβRII в присутствии низких, но не высоких концентраций блокирующих антител к STEAP2, в то время как блокирующие антитела изотипического контроля не оказывали эффекта в отношении уровней IFNγ (фиг. 10В).

[0351] Совместные культуры клеток LNCaP STEAP2 CRISPR с Т-клетками с CAR 40A3Bz dnTGFβRII в соотношении Е:Т, соответствующем 0,3:1, в присутствии блокирующих антител к STEAP2 (0,2, 2, 20 или 200 мкг/мл) показали аналогичный рост клеток LNCaP STEAP2 CRISPR в присутствии Т-клеток с CAR 40A3Bz dnTGFβRII, а также в присутствии нетрансдуцированных Т-клеток (фиг. 10С) и отсутствие секреции IFNγ в культуральную среду (фиг. 10D).

[0352] Предшествующее описание конкретных аспектов настолько полно раскрывает общий характер настоящего изобретения, что другие могут, используя знания в данной области техники, легко модифицировать и/или адаптировать для различных применений такие конкретные аспекты без проведения излишних экспериментов, не отступая от общей концепции настоящего изобретения. Следовательно, такие адаптации и модификации предназначены находиться в пределах значения и диапазона эквивалентов раскрытых аспектов, основанных на идее и принципе, представленных в данном документе. Следует понимать, что формулировки или терминология в данном документе предназначены для целей описания, а не ограничения, вследствие этого терминологию или формулировки в настоящем описании квалифицированному специалисту следует интерпретировать в свете данных идей и принципов.

[0353] Другие аспекты настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники из рассмотрения описания и практического применения настоящего изобретения, раскрытого в данном документе. Предполагается, что описание и примеры рассматриваются только как иллюстративные, при этом истинный объем и сущность настоящего изобретения указаны в следующей формуле изобретения.

1. Все публикации, патенты и патентные заявки, раскрытые в данном документе, включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит следующее:

(i) антигенсвязывающий домен, который связывает эпитоп на эпителиальном антигене предстательной железы человека с шестью трансмембранными сегментами 2 (STEAP2);

(ii) трансмембранный домен и

(iii) внутриклеточный домен.

2. Полинуклеотид по п. 1, где антигенсвязывающий домен связывает эпитоп на внеклеточной петле STEAP2 человека.

3. Полинуклеотид по п. 1 или п. 2, где антигенсвязывающий домен предусматривает Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, F_v, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), одноцепочечное антитело, V_HH, vNAR, нанотело (однодоменное антитело) или любую их комбинацию.

4. Полинуклеотид по любому из пп. 1-3, где антигенсвязывающий домен предусматривает scFv.

5. Полинуклеотид по любому из пп. 1-4, где антигенсвязывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), где VH содержит определяющую комплементарность область (CDR) VH 1, VH-CDR2, VH-CDR3; и где VL содержит VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3.

6. Полинуклеотид по любому из пп. 1-5, где антигенсвязывающий домен содержит VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 6, 16, 26, 36, 46 и 96.

7. Полинуклеотид по любому из пп. 1-6, где антигенсвязывающий домен содержит VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 5, 15, 25, 35, 45 и 95.

8. Полинуклеотид по любому из пп. 1-7, где антигенсвязывающий домен содержит VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 4, 14, 24, 34, 44 и 94.

9. Полинуклеотид по любому из пп. 1-8, где антигенсвязывающий домен содержит VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43 и 93.

10. Полинуклеотид по любому из пп. 1-9, где антигенсвязывающий домен содержит VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 42 и 92.

11. Полинуклеотид по любому из пп. 1-10, где антигенсвязывающий домен содержит VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41 и 91.

12. Полинуклеотид по любому из пп. 1-11, где антигенсвязывающий домен содержит следующее:

(a) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6;

(b) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16;

(c) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 23, VH-CDR1, содержащую

аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 24, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 25, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 26;

(d) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 31, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 32, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 35, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 36;

(e) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 41, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 42, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 43, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 44, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 45, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 46; или

(f) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96.

13. Полинуклеотид по любому из пп. 1-12, где антигенсвязывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере

приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47 и 97.

14. Полинуклеотид по любому из пп. 1-13, где антигенсвязывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47 и 97.

15. Полинуклеотид по любому из пп. 1-14, где антигенсвязывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 8, 18, 28, 38, 48 и 98.

16. Полинуклеотид по любому из пп. 1-15, где антигенсвязывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 8, 18, 28, 38, 48 и 98.

17. Полинуклеотид по любому из пп. 1-12, где антигенсвязывающий домен содержит следующее:

(a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере

(f) VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98.

18. Полинуклеотид по любому из пп. 1-5, где антигенсвязывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 57.

19. Полинуклеотид по любому из пп. 1-5 и п. 18, где антигенсвязывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 58.

20. Полинуклеотид по любому из пп. 1-5, где антигенсвязывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 67.

21. Полинуклеотид по любому из пп. 1-5 и п. 20, где антигенсвязывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 68.

22. Полинуклеотид по любому из пп. 1-5, где антигенсвязывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 77.

23. Полинуклеотид по любому из пп. 1-5 и п. 22, где антигенсвязывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере

приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 78.

24. Полинуклеотид по любому из пп. 1-5, где антигенсвязывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 87.

25. Полинуклеотид по любому из пп. 1-5 и п. 24, где антигенсвязывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 88.

26. Полинуклеотид по любому из пп. 1-5, где антигенсвязывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97.

27. Полинуклеотид по любому из пп. 1-5 и п. 26, где антигенсвязывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по

меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98.

28. Полинуклеотид по любому из пп. 1-27, где антигенсвязывающий домен содержит следующее:

(a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8;

(b) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18;

(c) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 28;

(d) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 37, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 38;

(e) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 47, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 48;

(f) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 57, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 58;

(g) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 67, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 68;

(h) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 77, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 78;

(i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 87, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 88; или

29. VH, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17 и п. 28, где антигенсвязывающий домен содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 9.

30. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17 и п. 28, где антигенсвязывающий домен содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 99.

31. Полинуклеотид по любому из пп. 1-30, где внутриклеточный домен содержит стимулирующий домен или его часть.

32. Полинуклеотид по любому из пп. 1-31, где внутриклеточный домен содержит стимулирующий домен, выбранный из группы, состоящей из внутриклеточного домена CD3z, стимулирующего домена CD28, стимулирующего домена CD27, стимулирующего домена 4-1BB, стимулирующего домена ICOS, стимулирующего

домена OX-40, костимулирующего домена GITR, костимулирующего домена CD2, костимулирующего домена IL-2R β , костимулирующего домена MyD88/CD40a CD28 и любой их комбинации.

33. Полинуклеотид по любому из пп. 1-32, где внутриклеточный домен содержит костимулирующий домен 4-1BB.

34. Полинуклеотид по любому из пп. 1-32, где внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z и костимулирующий домен CD28.

35. Полинуклеотид по любому из пп. 1-32, где внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 131, и костимулирующий домен 4-1BB, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 130.

36. Полинуклеотид по любому из пп. 1-35, где внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен CD3z, костимулирующий домен CD28 и костимулирующий домен 4-1BB.

37. Полинуклеотид по любому из пп. 1-36, где трансмембранный домен содержит трансмембранный домен, выбранный из трансмембранного домена CD4, CD8 α или CD28.

38. Полинуклеотид по любому из пп. 1-37, где трансмембранный домен содержит трансмембранный домен CD28 и содержит последовательность под SEQ ID NO: 129.

39. Полинуклеотид по любому из пп. 1-38, где CAR дополнительно содержит шарнирный/спейсерный домен.

40. Полинуклеотид по п. 39, где шарнирный/спейсерный домен предусматривает шарнир/спейсер иммуноглобулина.

41. Полинуклеотид по п. 39 или п. 40, где шарнирный/спейсерный домен предусматривает шарнирный домен IgG.

42. Полинуклеотид по любому из пп. 39-41, где шарнирный/спейсерный домен предусматривает шарнирный домен IgG1, шарнирный домен IgG2, шарнирный домен IgG3 или шарнирный домен IgG4.

43. Полинуклеотид по любому из пп. 39-42, где шарнирный/спейсерный домен предусматривает шарнирный домен IgG4 и содержит последовательность под SEQ ID NO: 128.

44. Полинуклеотид по любому из пп. 1-43, где CAR содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 10.

45. Полинуклеотид по любому из пп. 1-43, где CAR содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 108.

46. Полинуклеотид по любому из пп. 1-43, где CAR содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 109.

47. Полинуклеотид по любому из пп. 1-43, где CAR содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере

приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 119.

56. Полинуклеотид по любому из пп. 1-55, который дополнительно кодирует армирующую молекулу, где армирующая молекула противодействует иммуносупрессии клетки в микроокружении опухоли при ее экспрессии на поверхности клетки.

57. Полинуклеотид по п. 56, где армирующая молекула предусматривает доминантно-негативный рецептор TGF- β типа 2 (TGF β RIIDN).

58. Полинуклеотид по п. 56 или п. 57, где армирующая молекула содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105.

59. Полинуклеотид по любому из пп. 56-58, где армирующая молекула содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

60. Полинуклеотид по любому из пп. 1-59, где нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, характеризуется по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 101 или 103.

61. Полинуклеотид по п. 60, где нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 101 или 103.

62. Полинуклеотид по любому из пп. 1-61, дополнительно содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую армирующую молекулу, где вторая нуклеотидная последовательность характеризуется по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 104.

63. Полинуклеотид по п. 62, где вторая нуклеотидная последовательность предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104.

64. Полинуклеотид по п. 63, где нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 101, и вторая нуклеотидная последовательность предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104.

65. Полинуклеотид по п. 63, где нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 103, и вторая нуклеотидная последовательность предусматривает нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104.

66. Полинуклеотид по любому из пп. 56-65, где нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, и вторая нуклеотидная последовательность связаны третьей нуклеотидной последовательностью, где третья нуклеотидная последовательность кодирует расщепляемый пептидный линкер.

67. Полинуклеотид по п. 66, где расщепляемый пептидный линкер представляет собой саморасщепляющийся пептидный линкер.

68. Полинуклеотид по п. 66 или п. 67, где расщепляемый пептидный линкер содержит пептид T2A.

69. Полинуклеотид по любому из пп. 66-68, где расщепляемый пептидный линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 126.

70. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-64 или пп. 66-69, содержащий нуклеотидную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 107.

71. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-64 или пп. 66-70, содержащий нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 107.

72. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-63 или пп. 65-69, где CAR содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 117.

73. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-63, пп. 65-69 или п. 72, где CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 117.

74. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-59 или пп. 66-69, где CAR содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью

последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 120.

75. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-59, пп. 66-69 или п. 74, где CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 120.

76. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-59 или пп. 66-69, где CAR содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 121.

77. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-59, пп. 66-69 или п. 76, где CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 121.

78. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-59 или пп. 66-69, где CAR содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 122.

79. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-59, пп. 66-69 или п. 78, где CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 122.

80. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-59, пп. 66-69, где CAR содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере

приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 123.

81. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-59, пп. 66-69 или п. 80, где CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 123.

82. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-59 или пп. 66-69, где CAR содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 124.

83. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-59, пп. 66-69 или п. 82, где CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 124.

84. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-59 или пп. 66-69, где CAR содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 125.

85. Полинуклеотид по любому из пп. 1-17, п. 28, пп. 31-43, пп. 56-59, пп. 66-69 или п. 84, где CAR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 125.

86. Вектор или набор векторов, содержащие полинуклеотид по любому из пп. 1-85.

87. Вектор или набор векторов по п. 86, которые представляют собой вирусный вектор.

88. Клетка, содержащая полинуклеотид по любому из пп. 1-85 или вектор или набор векторов по п. 86 или п. 87.

89. Клетка по п. 88, которая представляет собой иммунную клетку.

90. Клетка по п. 88 или п. 89, которая выбрана из группы, состоящей из Т-клетки, клетки, являющейся натуральным киллером (NK), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL), регуляторной Т-клетки, инфильтрирующего опухоль лимфоцита и любой их комбинации.

91. Клетка, содержащая (i) полинуклеотид, кодирующий химерный антигенный рецептор (CAR), который связывает STEAP2 человека, и (ii) полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу.

92. Клетка по п. 91, которая представляет собой иммунную клетку.

93. Клетка по п. 91 или п. 92, которая выбрана из группы, состоящей из Т-клетки, клетки, являющейся натуральным киллером (NK), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL), регуляторной Т-клетки, инфильтрирующего опухоль лимфоцита и любой их комбинации.

94. Клетка по любому из пп. 91-93, которая представляет собой клетку человека.

95. Клетка по любому из пп. 91-94, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, содержащий VH и VL, где VH содержит VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, и где VL содержит VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3; и где

(a) VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2 содержит

VH-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 46; или

(f) VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, и VH-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96.

96. Клетка по любому из пп. 91-95, где

(a) VH содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 8;

(b) VH содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью

98. Клетка по любому из пп. 91-97, где армирующая молекула предусматривает доминантно-негативный рецептор TGF- β типа 2 (TGF β RIIDN).

99. Клетка по любому из пп. 91-98, где армирующая молекула содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105.

100. Клетка по любому из пп. 91-99, где армирующая молекула содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

101. Клетка по любому из пп. 91-100, где полинуклеотид, кодирующий CAR, содержит нуклеотидную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 101 или 103.

102. Клетка по п. 101, где полинуклеотид, кодирующий CAR, содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 101 или 103.

103. Клетка по любому из пп. 91-102, где полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу, содержит нуклеотидную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью

последовательности с нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 104.

104.Клетка по любому из пп. 91-103, где полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу, содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104.

105.Клетка по любому из пп. 91-104, где полинуклеотид, кодирующий CAR, содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 101, и полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу, содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104.

106.Клетка по любому из пп. 91-105, где полинуклеотид, кодирующий CAR, содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 103, и полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу, содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 104.

107.Клетка по любому из пп. 91-106, где полинуклеотид, кодирующий CAR, и полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу, функционально связаны под контролем одного промотора.

108.Клетка по любому из пп. 91-107, где полинуклеотид, кодирующий CAR, и полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу, функционально связаны посредством IRES.

109.Клетка по любому из пп. 91-107, где полинуклеотид, кодирующий CAR, и полинуклеотид, кодирующий армирующую молекулу, связаны нуклеотидной последовательностью, кодирующей расщепляемый пептидный линкер.

110.Клетка по п. 109, где расщепляемый пептидный линкер представляет собой саморасщепляющийся пептидный линкер.

111.Клетка по п. 109 или п. 110, где расщепляемый пептидный линкер содержит пептид T2A.

112.Клетка по любому из пп. 109-111, где расщепляемый пептидный линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 126.

113. Клетка, содержащая химерный антигенный рецептор (CAR), который связывает STEAP2 человека, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, который содержит следующее:

a) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6;

b) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 11, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16;

c) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 23, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 24, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 25, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 26;

d) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 31, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 32, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, VH-CDR2,

содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 35, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 36; или

е) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 41, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 42, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 43, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 44, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 45, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 46; или

ф) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 45, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96.

114.Клетка по п. 113, дополнительно содержащая армирующую молекулу.

115.Клетка по п. 113 или п. 114, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, который содержит следующее:

а) VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере

f) VH, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98.

116. Клетка по любому из пп. 113-115, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9.

117. Клетка по любому из пп. 113-115, где CAR содержит антигенсвязывающий домен, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 99.

118. Клетка по любому из пп. 113-115, где CAR содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

119. Клетка по любому из пп. 113-115, где CAR содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 108.

120. Клетка по любому из пп. 113-115, где CAR содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 109.

121. Клетка по любому из пп. 113-115, где CAR содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 110.

122.Клетка по любому из пп.113-115, где CAR содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111.

123.Клетка по любому из пп.113-115, где CAR содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 112.

124.Клетка по любому из пп.113-115, где CAR содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 113.

125.Клетка по любому из пп.113-115, где CAR содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 114.

126.Клетка по любому из пп.113-115, где CAR содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 115.

127.Клетка по любому из пп.113-115, где CAR содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116.

128.Клетка по любому из пп.113-115, где CAR содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 118.

129.Клетка по любому из пп.113-115, где CAR содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 119.

130.Клетка по любому из пп. 113-129, где армирующая молекула предусматривает доминантно-негативный рецептор TGF- β типа 2 (TGF β RIIDN).

131.Клетка по любому из пп.113-130, где армирующая молекула содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере

приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 105.

132.Клетка по любому из пп.113-131, где армирующая молекула содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 105.

133.Клетка по любому из пп.113-115 или пп.130-132, где клетка содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 106.

134.Клетка по любому из пп.113-115 или пп.130-132, где клетка содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 117.

135.Клетка по любому из пп.113-115 или пп.130-132, где клетка содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 120.

136.Клетка по любому из пп.113-115 или пп.130-132, где клетка содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 121.

137.Клетка по любому из пп.113-115 или пп.130-132, где клетка содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 122.

138.Клетка по любому из пп.113-115 или пп.130-132, где клетка содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 123.

139.Клетка по любому из пп.113-115 или пп.130-132, где клетка содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 124.

140. Клетка по любому из пп. 113-115 или пп. 130-132, где клетка содержит аминокислотную последовательность, которая предусматривает аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 125.

141. Антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связывают STEAP2 человека, содержащие переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), где VH содержит определяющую комплементарную область (CDR) VH 1, VH-CDR2, VH-CDR3; и где VL содержит VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, где

(a) VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41 и 91;

(b) VL-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 42 и 92;

(c) VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43 и 93;

(d) VH-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 4, 14, 24, 34, 44 и 94;

(e) VH-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 5, 15, 25, 35, 45 и 95; и

(f) VH-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 6, 16, 26, 36, 46 и 96.

142. Антитело или его антигенсвязывающая часть по п. 141, где

(a) VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1, VL-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, VH-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, VH-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, и VH-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 6;

(f) VL-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 91, VL-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 92, VL-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 93, VH-CDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 94, VH-CDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 95, и VH-CDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 96.

143. Антитело или его антигенсвязывающая часть по п. 141 или п. 142, где VH содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87 и 97.

144. Антитело или его антигенсвязывающая часть по любому из пп. 141-143, где VH содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87 и 97.

145. Антитело или его антигенсвязывающая часть по любому из пп. 141-144, где VL содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 8, 18, 28, 38, 48, 58, 68, 78, 88 и 98.

146. Антитело или его антигенсвязывающая часть по любому из пп. 141-145, где VL содержит аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 8, 18, 28, 38, 48, 58, 68, 78, 88 и 98.

последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 88; или

(j) VH содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 97, и VL содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 98.

148. Антитело или его антигенсвязывающая часть по любому из пп. 141-147, где

(a) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8;

(b) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18;

(c) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 28;

(d) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 37, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 38;

(e) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 47, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 48;

(f) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 57, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 58;

(g) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 67, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 68;

(h) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 77, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 78;

(i) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 87, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 88; или

(j) VH содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 97, и VL содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 98.

149. Фармацевтическая композиция, содержащая полинуклеотид по любому из пп. 1-85, вектор по п. 86 или п. 87, клетку по любому из пп. 88-140 или антитело или его антигенсвязывающую часть по любому из пп. 141-148 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

150. Способ лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту полинуклеотида по любому из пп. 1-85, вектора по п. 86 или п. 87, клетки по любому из пп. 88-140, антитела или его антигенсвязывающей части по любому из пп. 141-148 или фармацевтической композиции по п. 149.

151. Способ по п. 150, где заболевание или состояние предусматривает рак.

152. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту полинуклеотида по любому из пп. 1-85, вектора по п. 86 или п. 87, клетки по

любому из пп. 88-140, антитела или его антигенсвязывающей части по любому из пп. 141-148 или фармацевтической композиции по п. 149.

153.Способ по п. 151 или п. 152, где рак предусматривает рак предстательной железы.

154.Способ по п. 153, где рак предстательной железы является метастатическим, повторным или рецидивирующим.

155.Применение полинуклеотида по любому из пп. 1-85, вектора по п. 86 или п. 87, клетки по любому из пп. 88-140, антитела или его антигенсвязывающей части по любому из пп. 141-148 или фармацевтической композиции по п. 149 в лечении заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом.

156.Применение по п. 155, где заболевание или состояние предусматривает рак.

157.Применение полинуклеотида по любому из пп. 1-85, вектора по п. 86 или п. 87, клетки по любому из пп. 88-140, антитела или его антигенсвязывающей части по любому из пп. 141-148 или фармацевтической композиции по п. 149 в лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом.

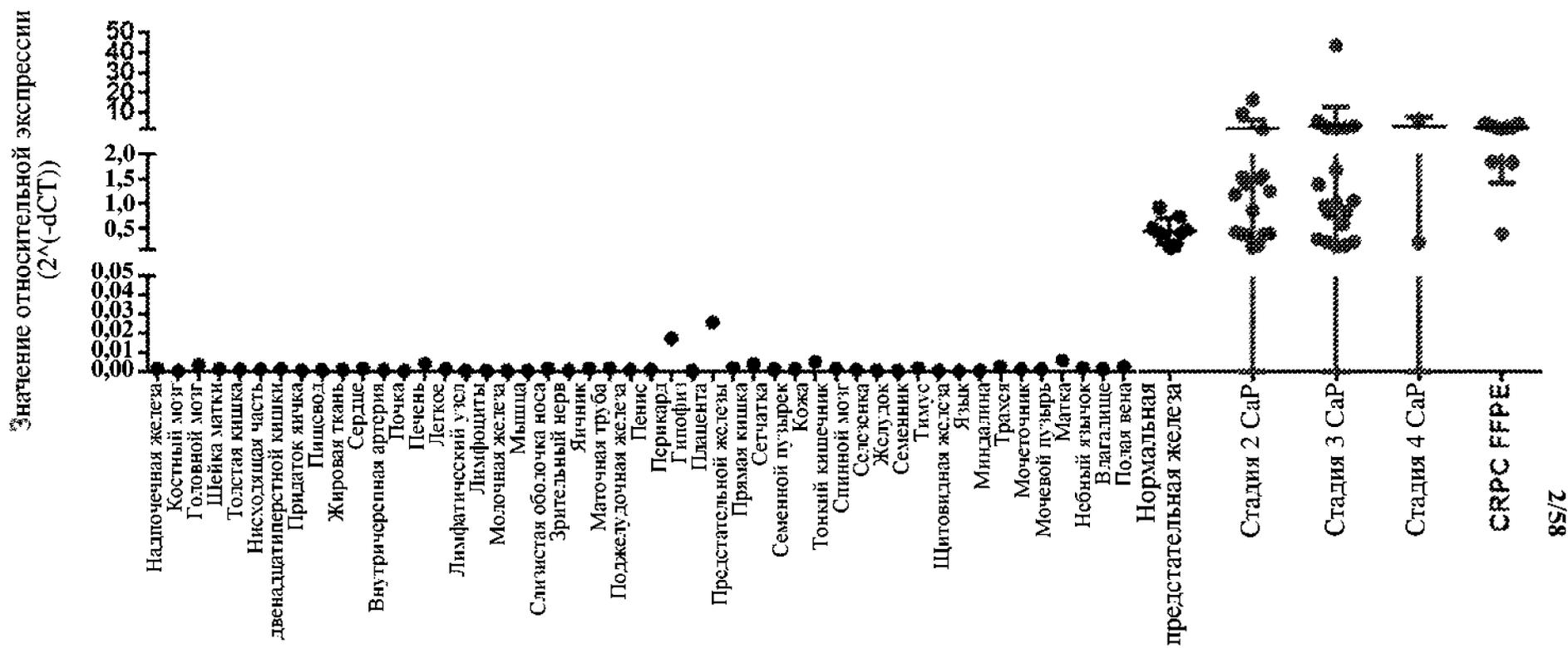
158.Применение по п. 156 или п. 157, где рак предусматривает рак предстательной железы.

159.Применение по п. 158, где рак предстательной железы является метастатическим, повторным или рецидивирующим.

Атлас белков человека
экспрессия РНК

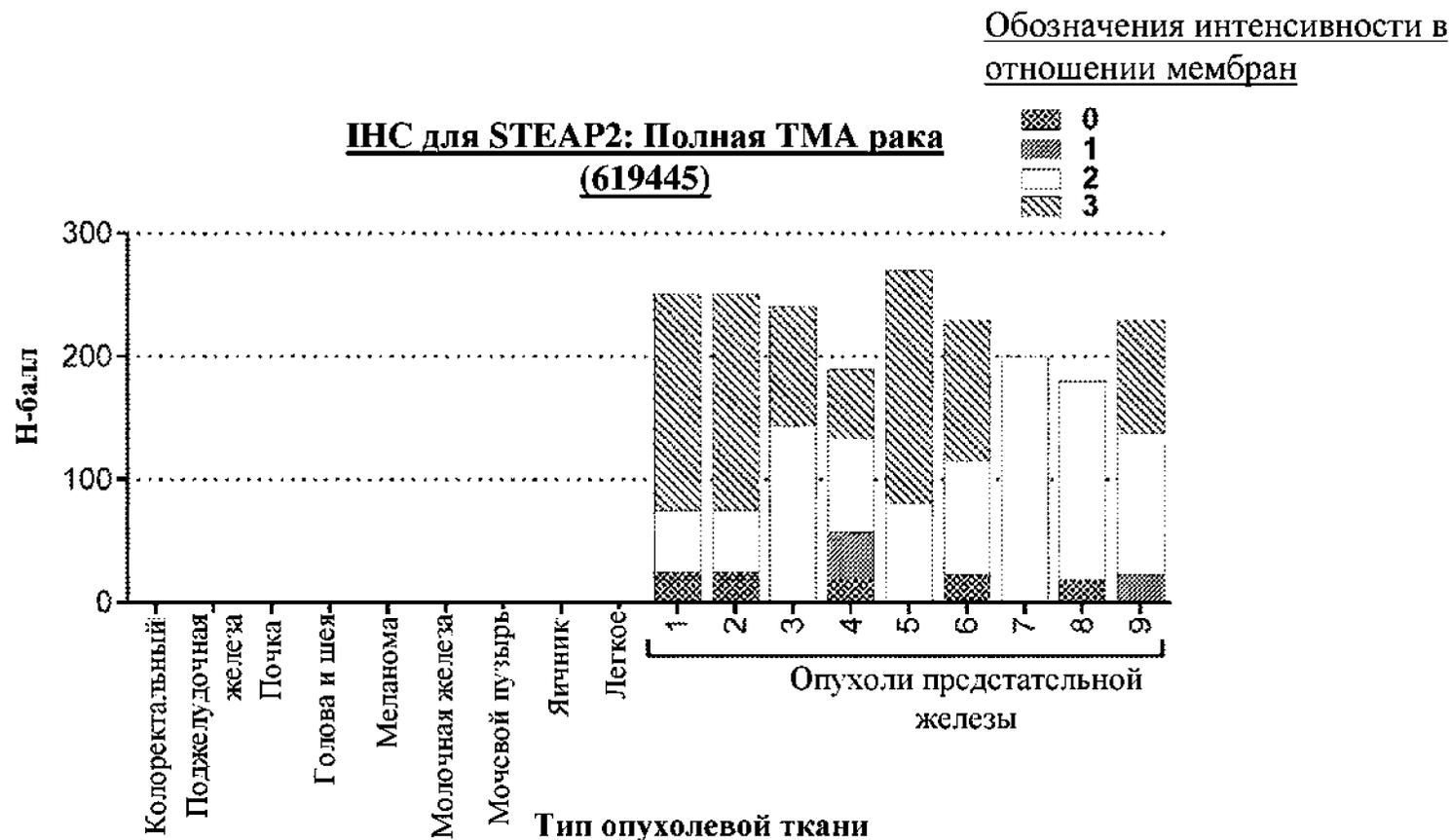


Фиг. 1А



CaP = карцинома предстательной железы; кДНК = комплементарная ДНК; CRPC = кастрационно-резистентный рак предстательной железы;
 FFPE = фиксированный в формалине и залитый парафином; GAPDH = глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа;
 ПЦР = полимеразная цепная реакция; STEAP2 = эпителиальный антиген предстательной железы человека с шестью трансмембранными сегментами 2.

Фиг. 1В



Н-балл: Интенсивность окрашивания мембраны
 $N = (\%0 * 0) + (\%1 * 1) + (\%2 * 2) + (\%3 * 3)$
 Диапазон = 0 (отсутствие поверхностного окрашивания) до 300 (у каждой клетки 3+ поверхностное окрашивание)

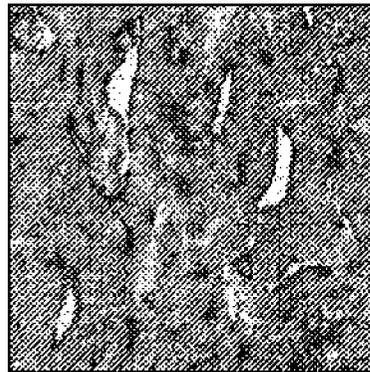
Фиг. 1С

Заболевание Подгруппа	% с >50% окрашивание мембраны
Первичное (n = 36)	89%
CRPC, первичное (n = 28)	100%
Метастазы в лимфатических узлах (n = 16)	94%
Метастазы в костной ткани (n = 11)	82%

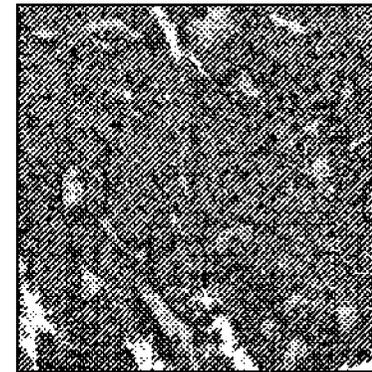
Фиг. 1D

*Метастазы в костной
ткани*

CRPC



Фиг. 1E

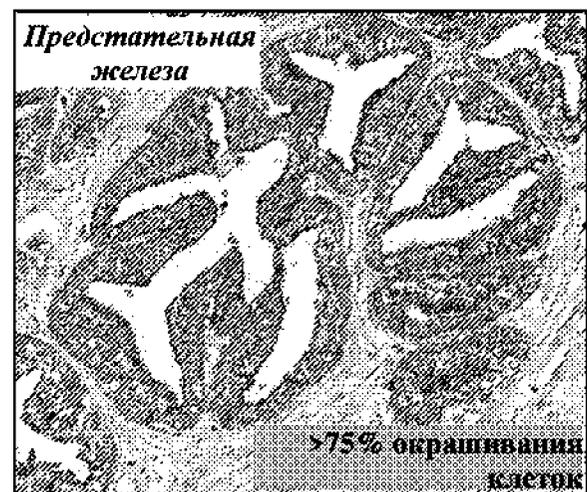


Фиг. 1F

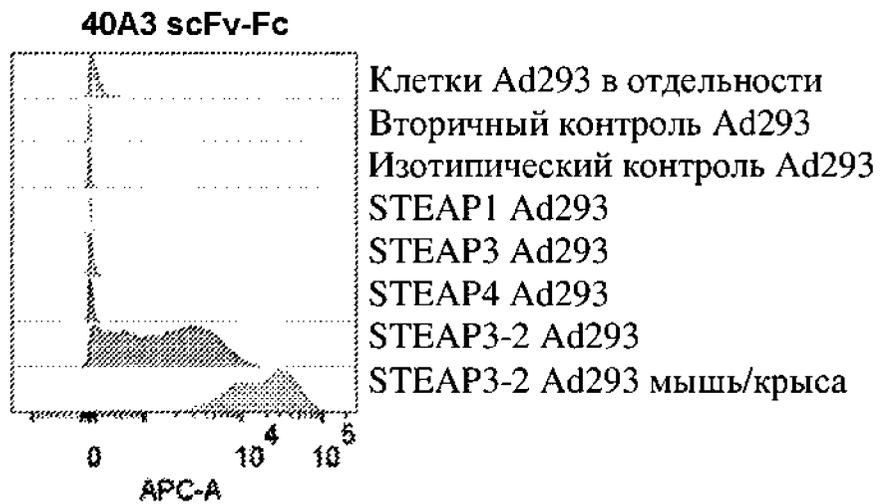
	ISH	ИНС+, окрашивание мембраны
Сердце	0	0
Корковое вещество почки	0,5	0
Мозговое вещество почки	0,5	0
Паренхима легкого	2	0
Кора мозжечка		0
Головной мозг		0
Печень	0,5	0
Подвздошная кишка	0,5	0
Нисходящая ободочная кишка	2	0
Кожа		0
Дно желудка	0,5	0
Мышечный слой желудка	1	0
Желчный пузырь		0
Селезенка		0
Надпочечная железа	0	0
Тимус		0
Щитовидная железа	0,5	0
Миометрий		0
Экзоцервикс	0,5	0
Молочные железы	2	0
Эндоцервикс	1	0
Эндометрий	1	0
Яичник	1	0
Фаллопиева труба	0,5	0
Ранняя плацента	0,5	0
Предстательная железа	2	3
Семенник	1	0

Фиг. 1G

Балл ISH/ИНС	Критерии
0	Отрицательный
1	Низкий
2	Средний
3	Высокий

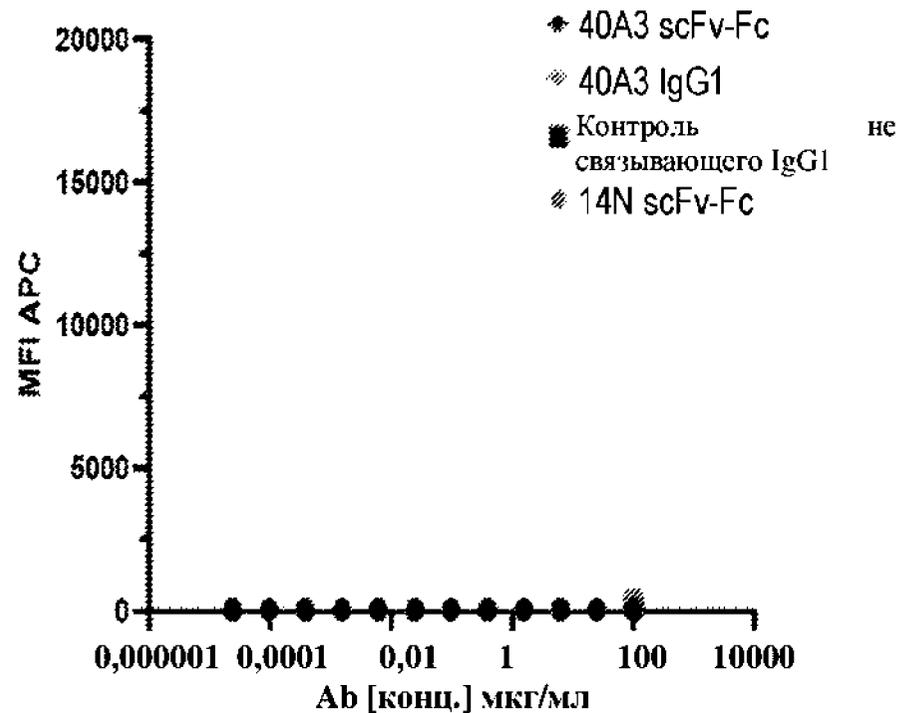


Фиг. 1H

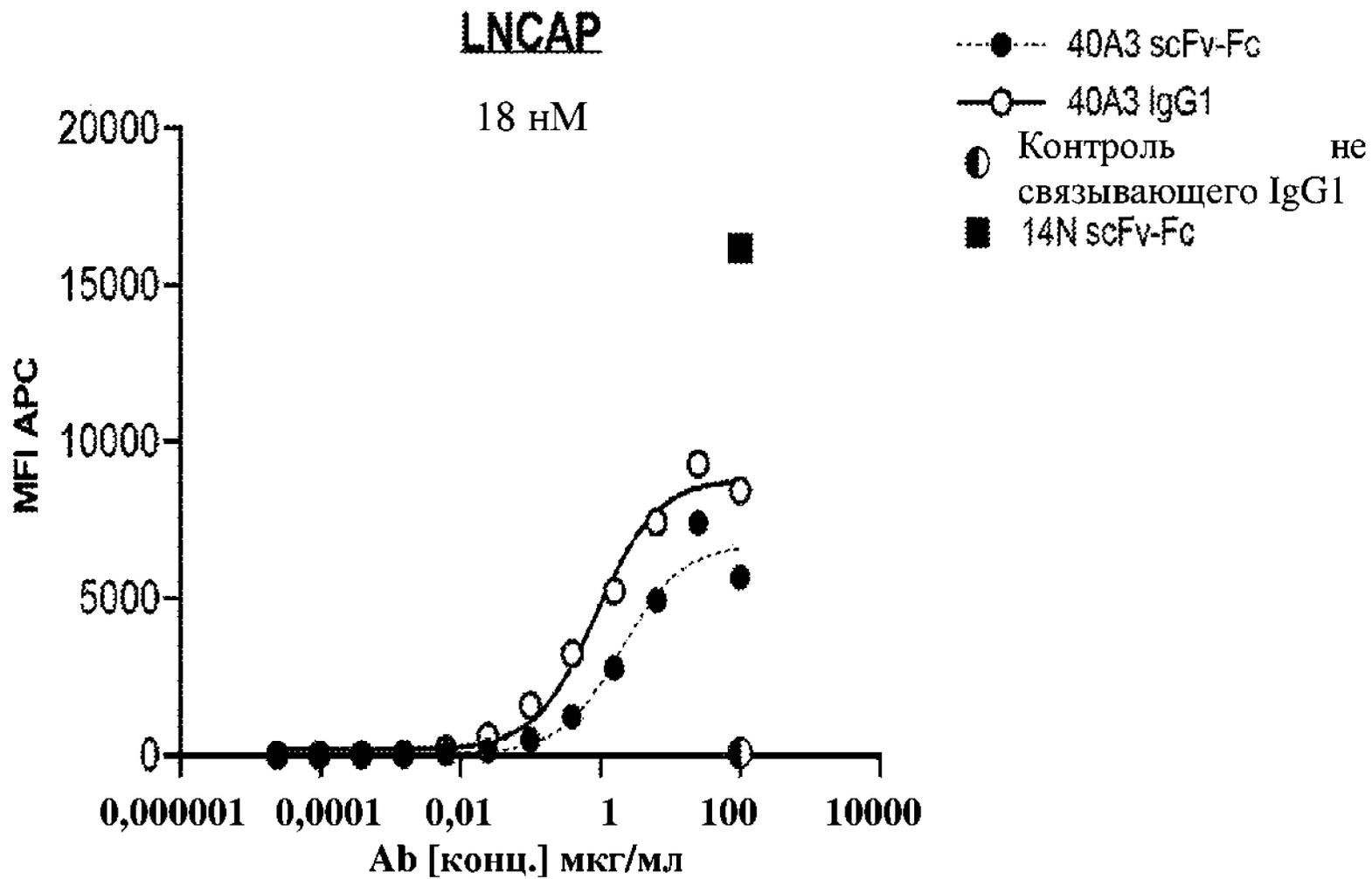


Фиг. 2А

LNCAP STEAP2 CRISPR

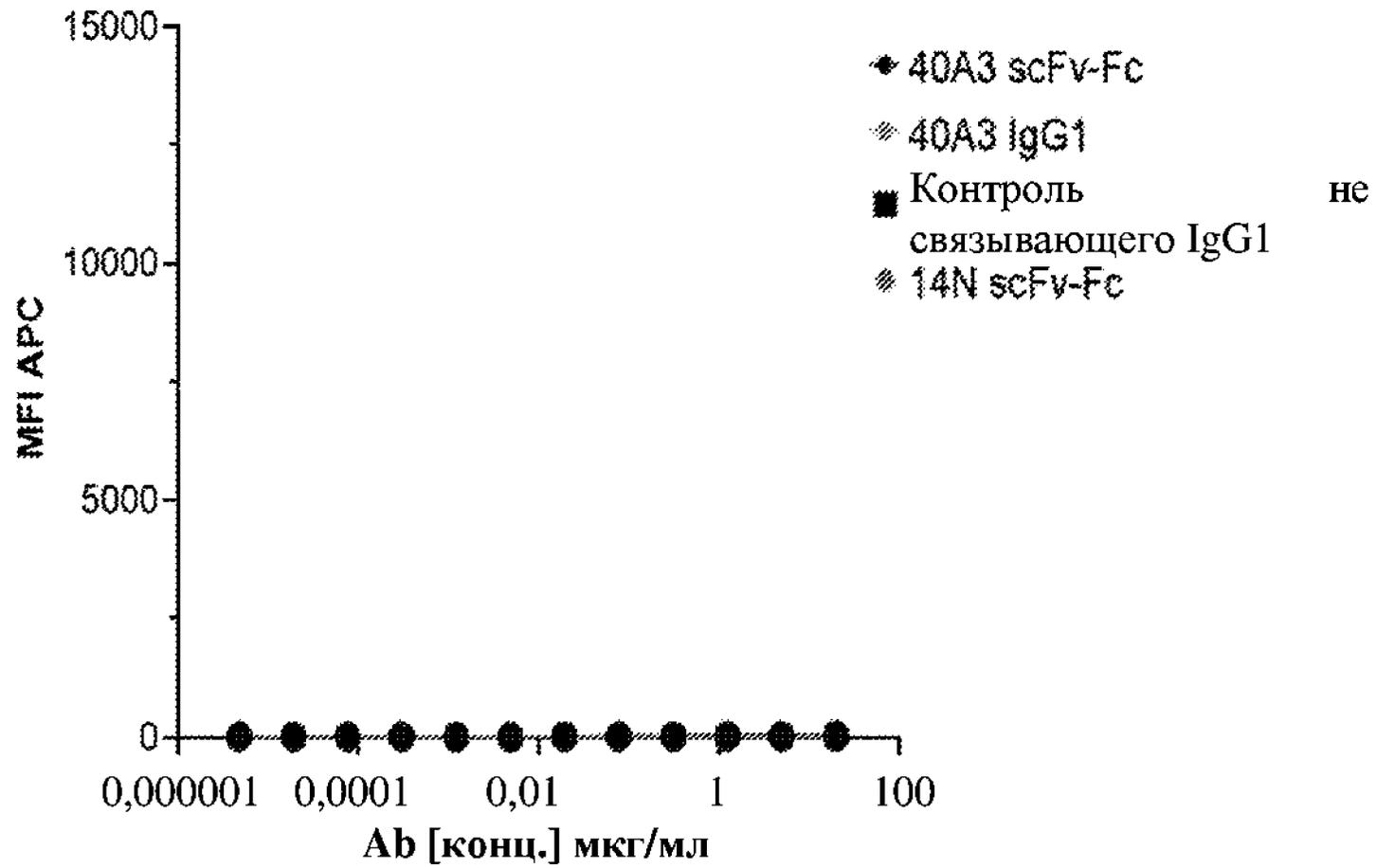


Фиг. 2В

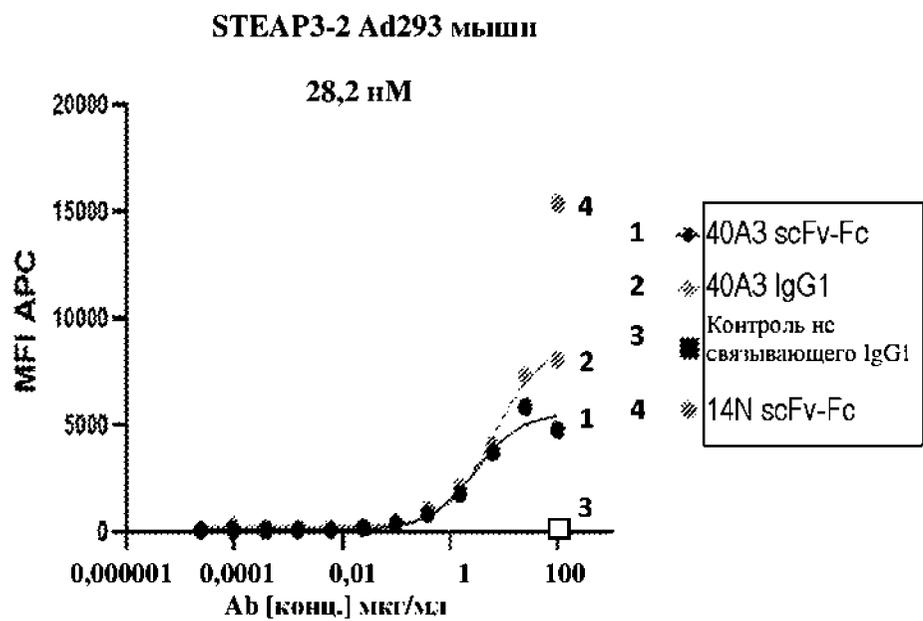


Фиг. 2С

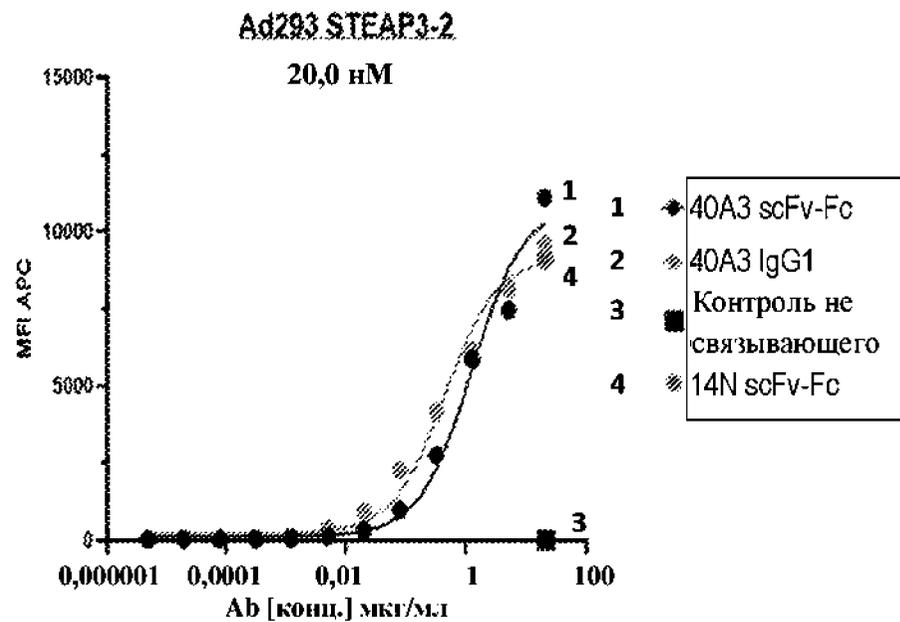
Ad293



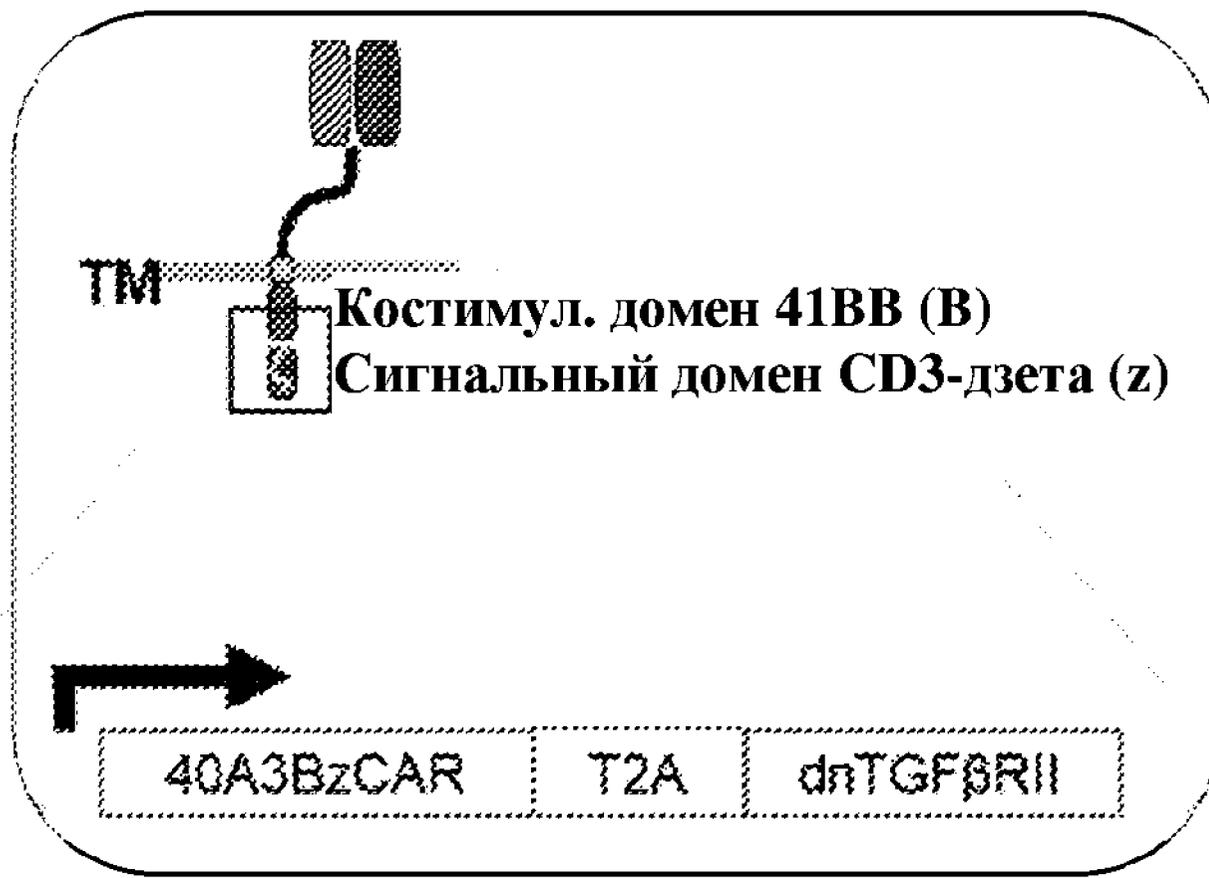
Фиг. 2D



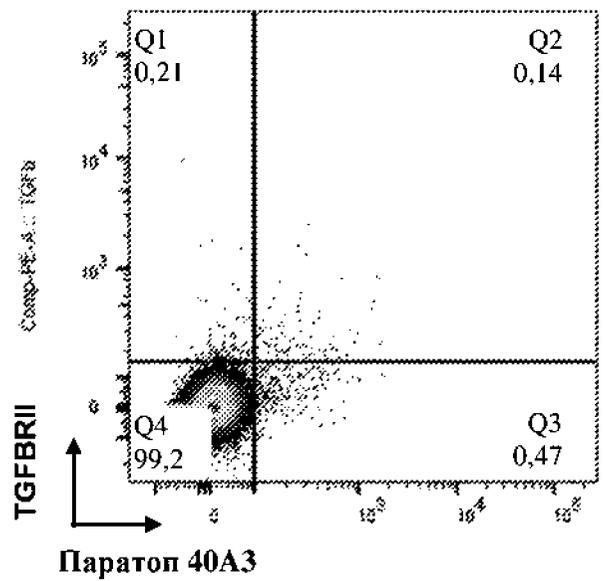
Фиг. 2Е



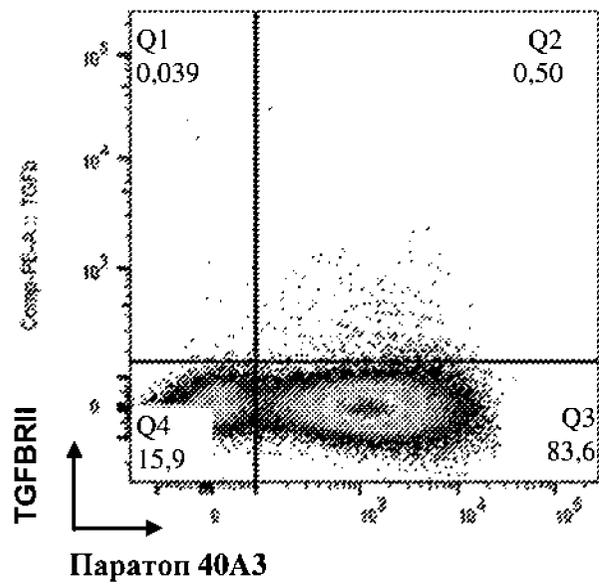
Фиг. 2F



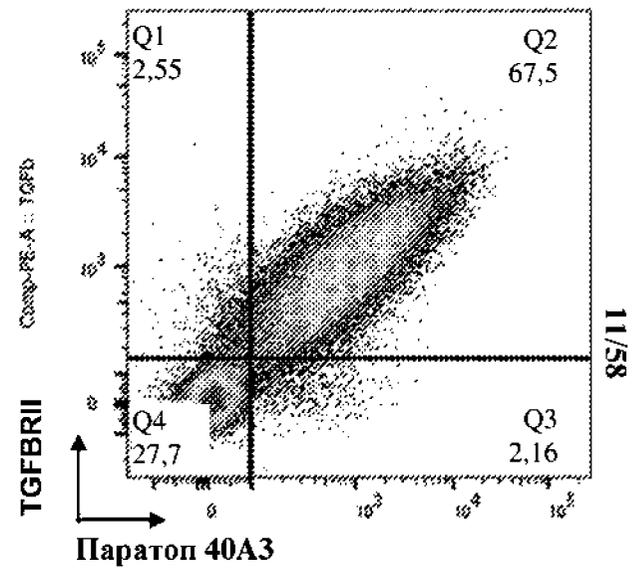
Фиг. 3А



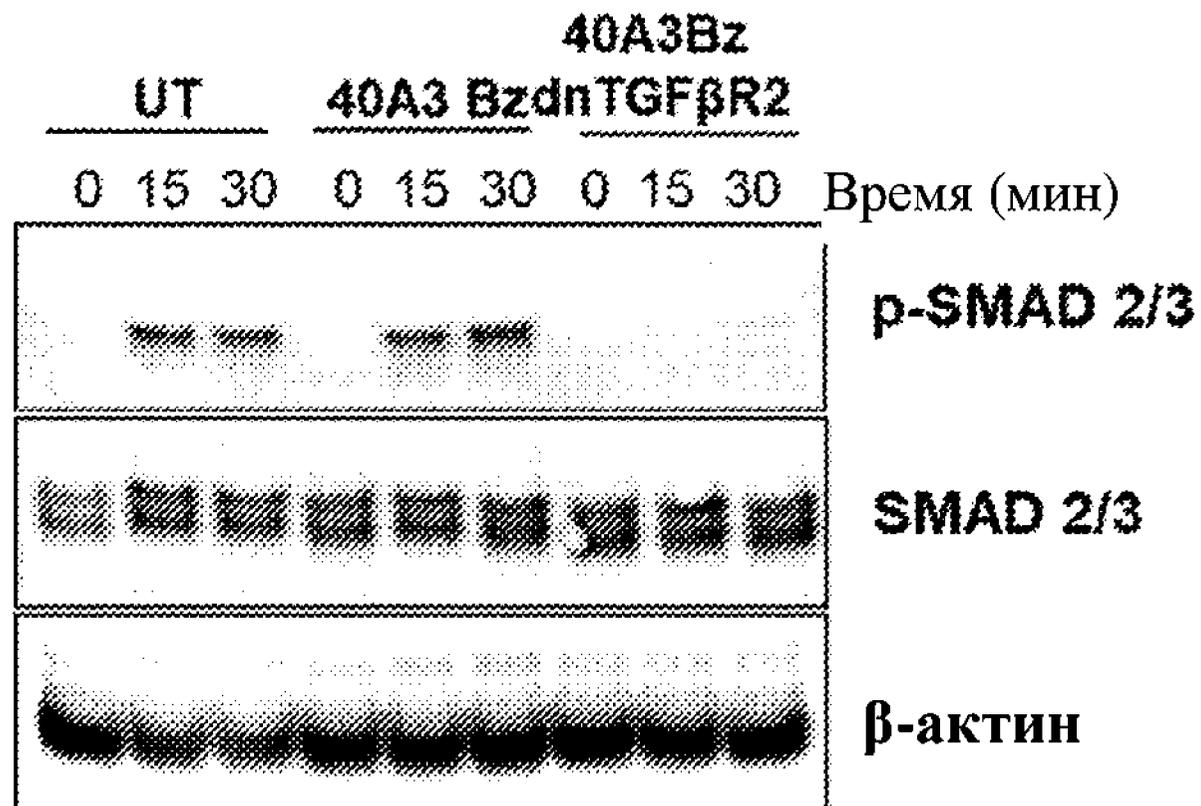
Фиг. 3В



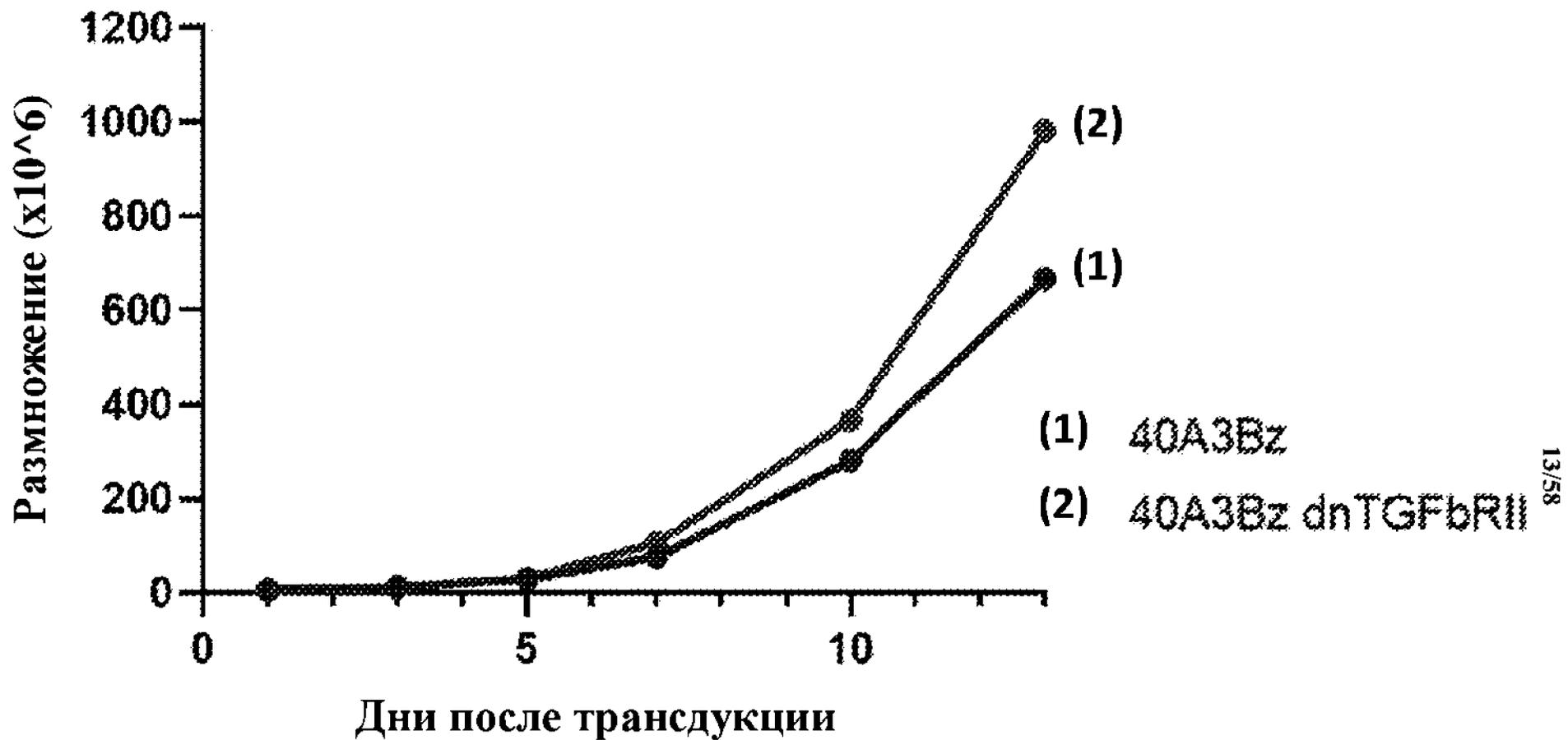
Фиг. 3С



Фиг. 3D

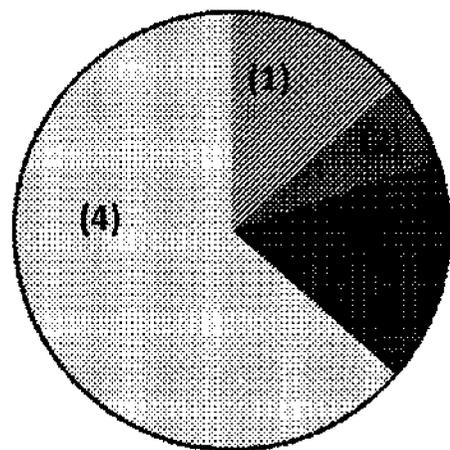


Фиг. 3Е



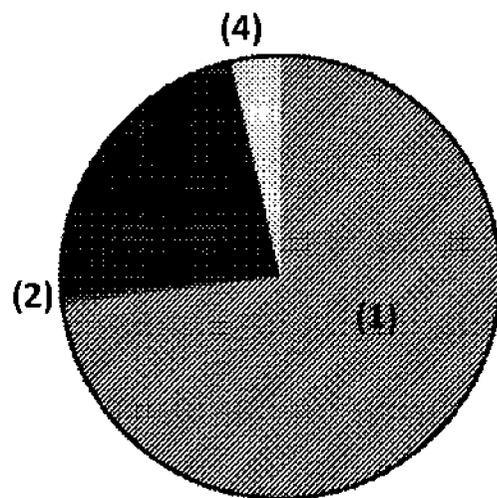
Фиг. 4А

Нетрансдуцированные



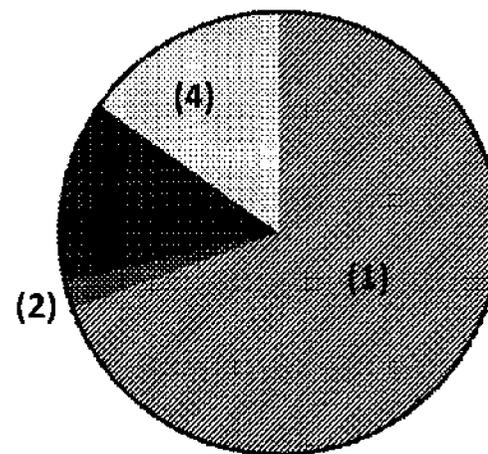
Фиг. 4В

40A3Bz



Фиг. 4С

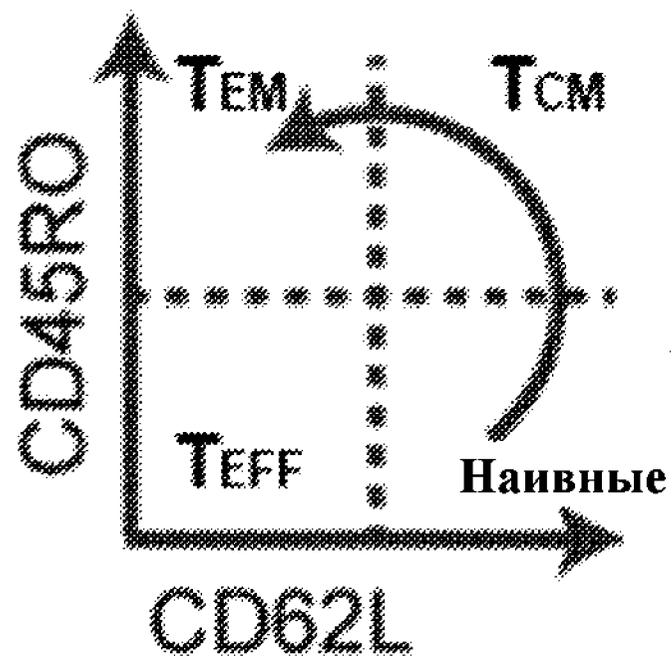
40A3Bz dnTGFβRII



Фиг. 4D

- (1) TCM
- (2) TEFF
- (3) TEM
- (4) TSCM

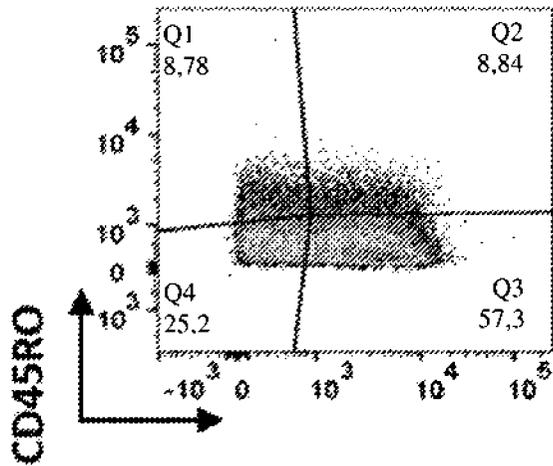
Увеличение дифференцировки



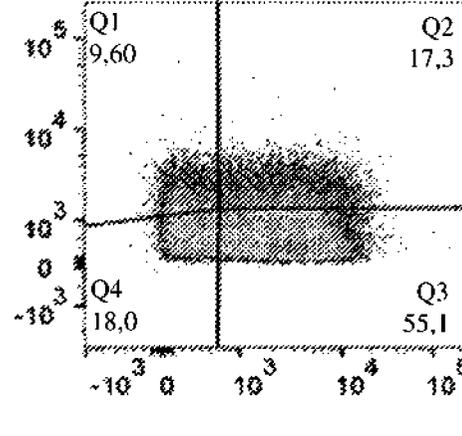
Фиг. 4Е

Нетрансдуцированные	40A3Bz	40A3Bz dnTGFβRII
---------------------	--------	------------------

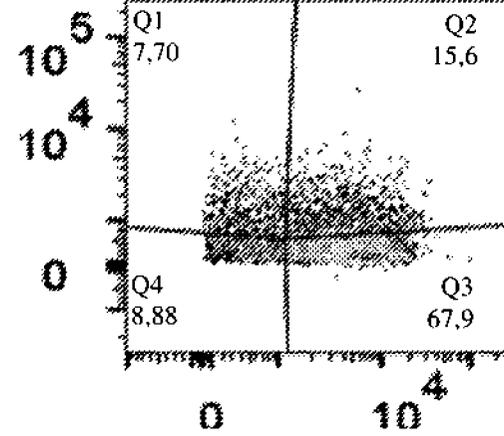
Фиг. 4F



Фиг. 4G

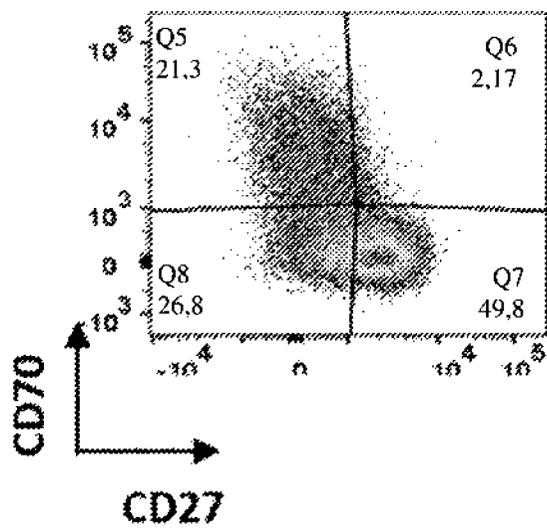


Фиг. 4H

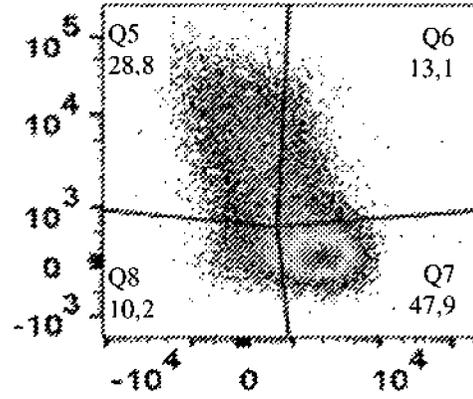


CD62L

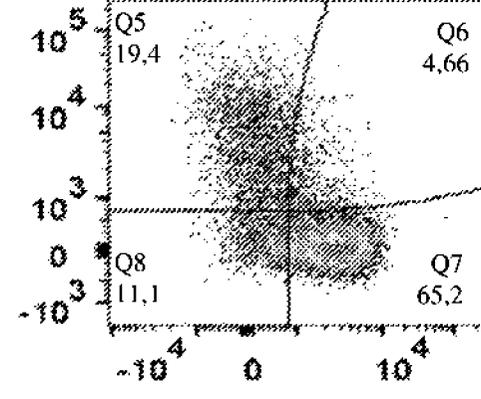
Фиг. 4I



Фиг. 4J

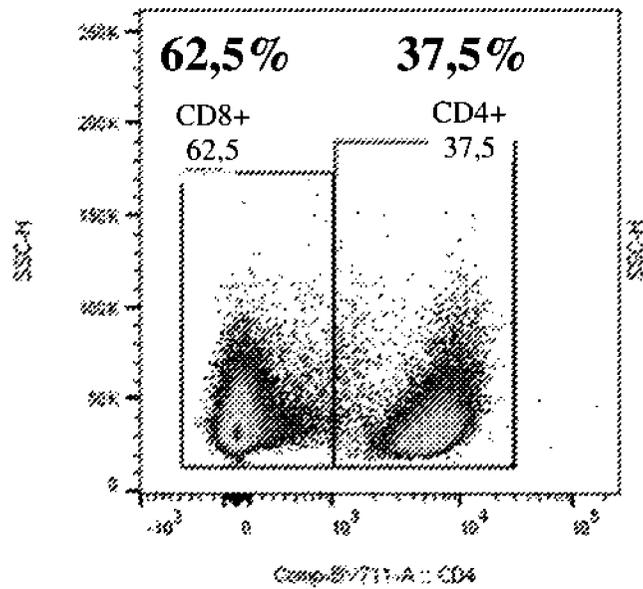


Фиг. 4K



Фиг. 4L

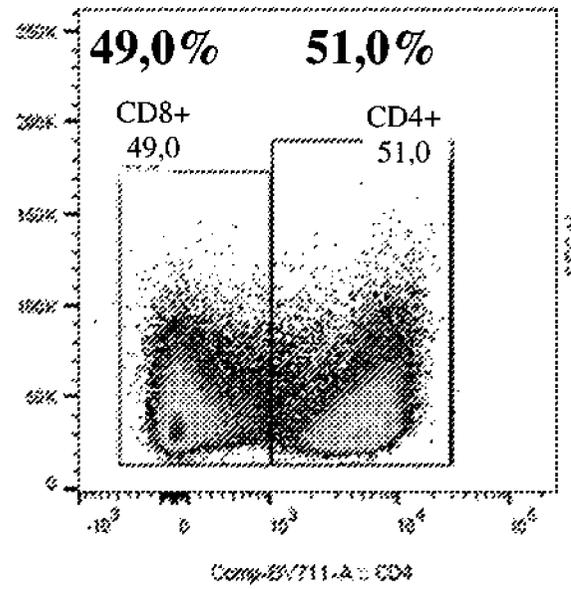
Нетрансдуцированные



← CD8 →
← CD4 →

Фиг. 4M

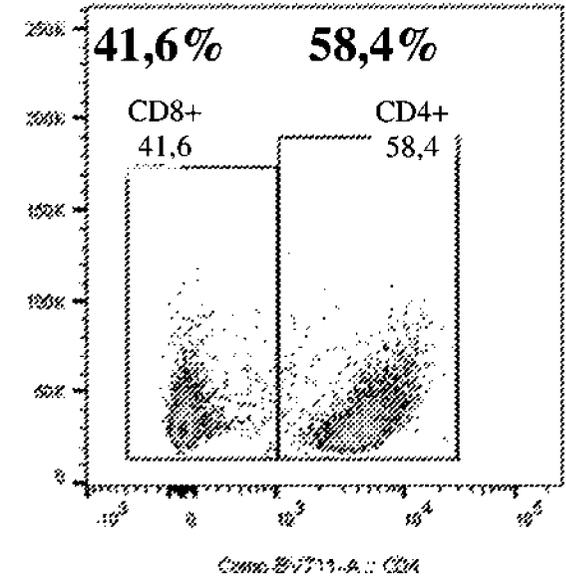
40A3Bz



← CD8 →
← CD4 →

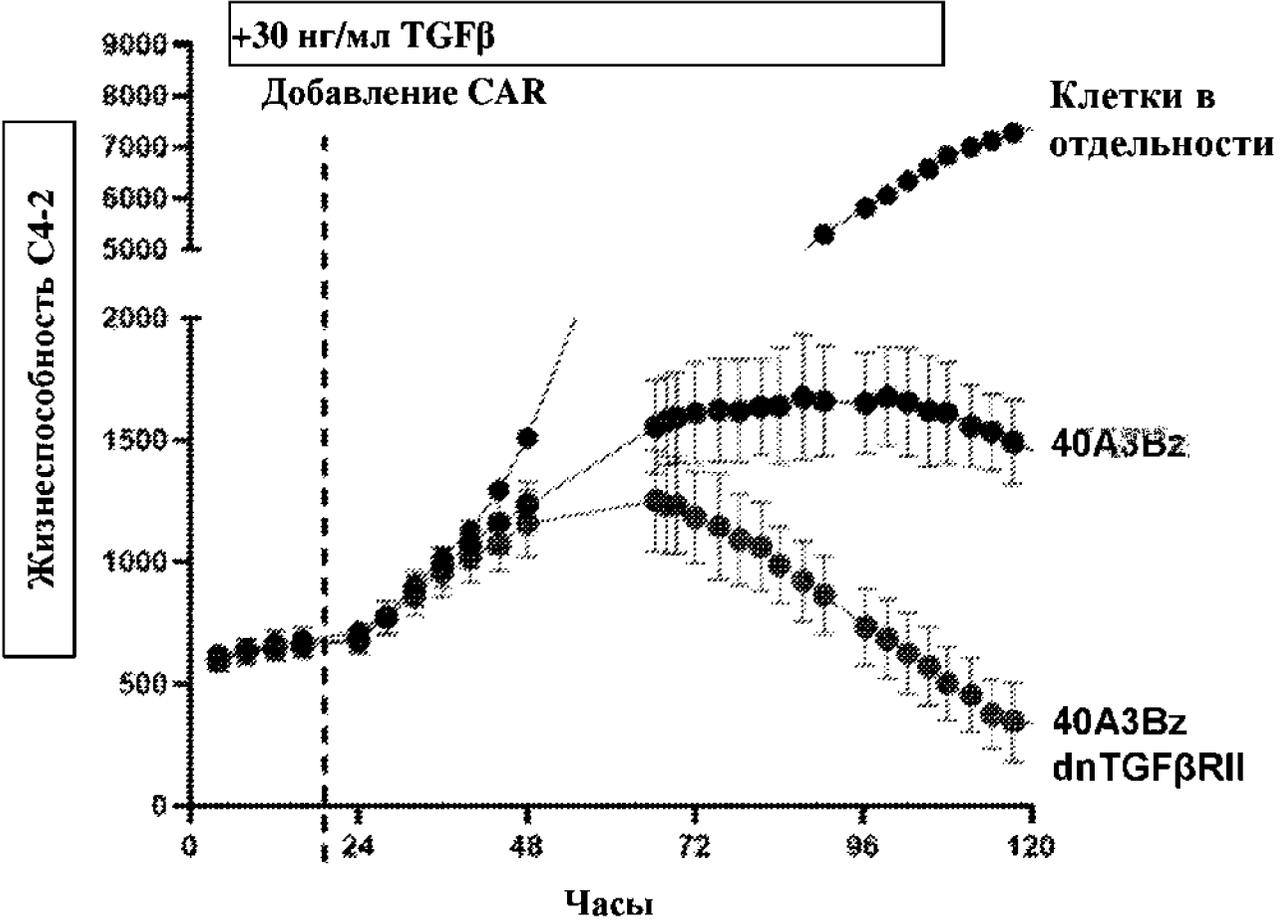
Фиг. 4N

40A3Bz dnTGFβRII

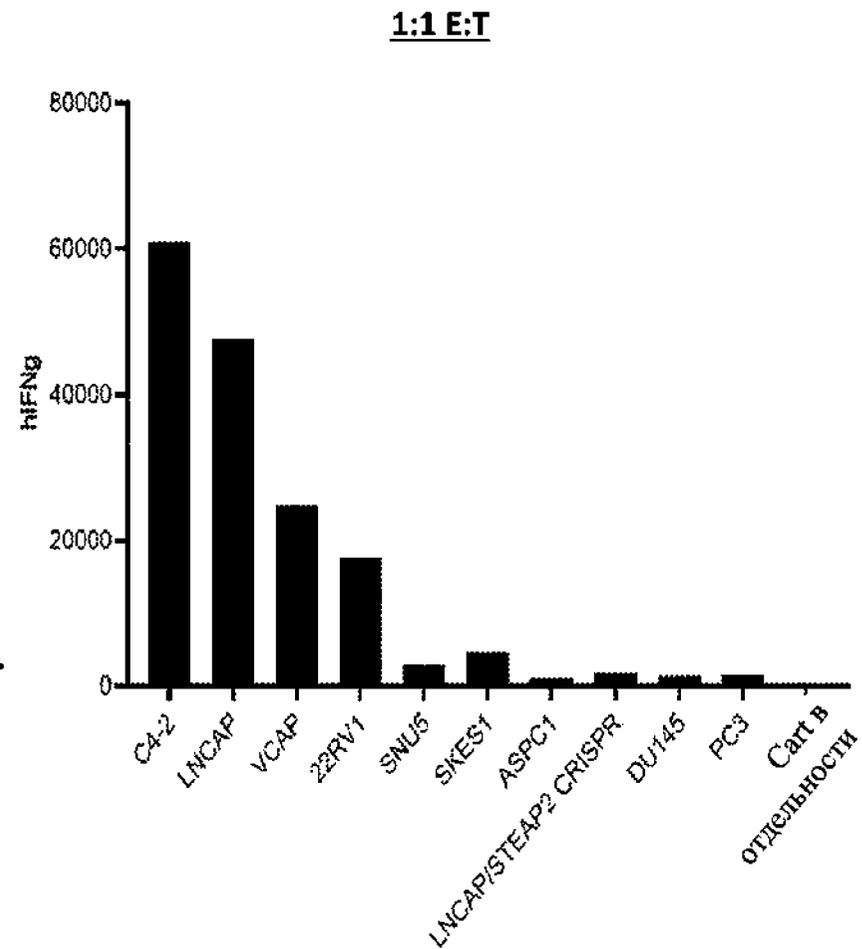
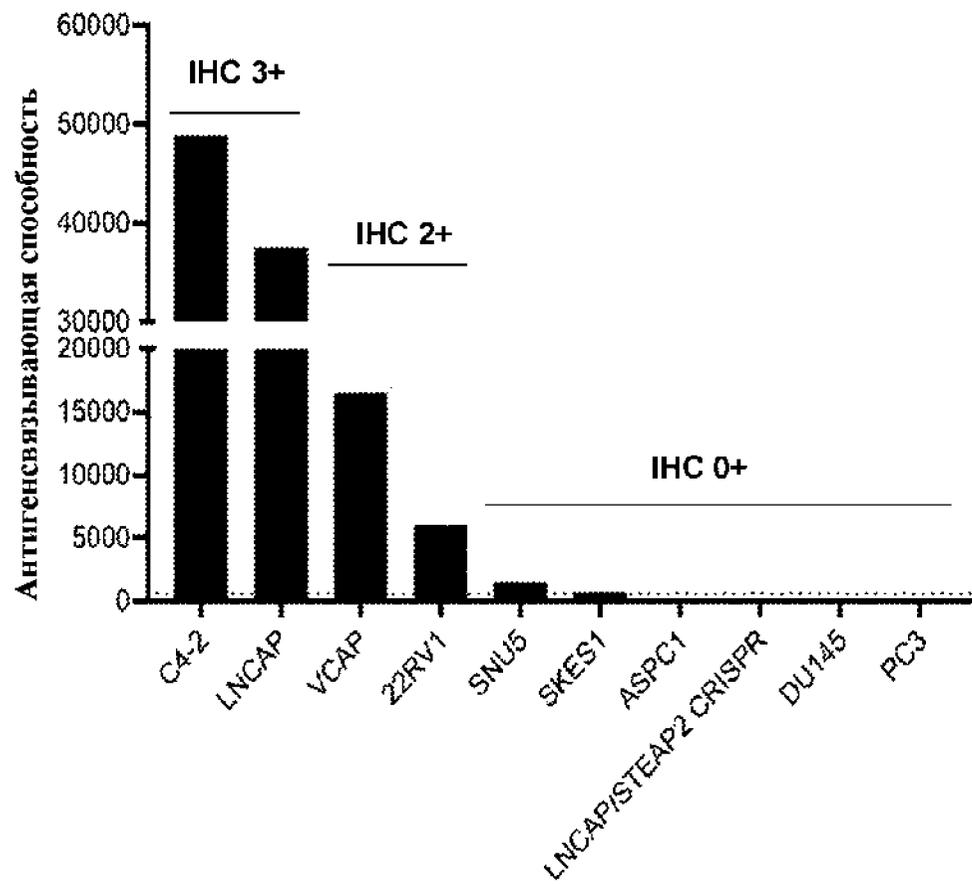


← CD8 →
← CD4 →

dnTGFβ обеспечивает уничтожение с помощью CAR-T в присутствии TGFβ

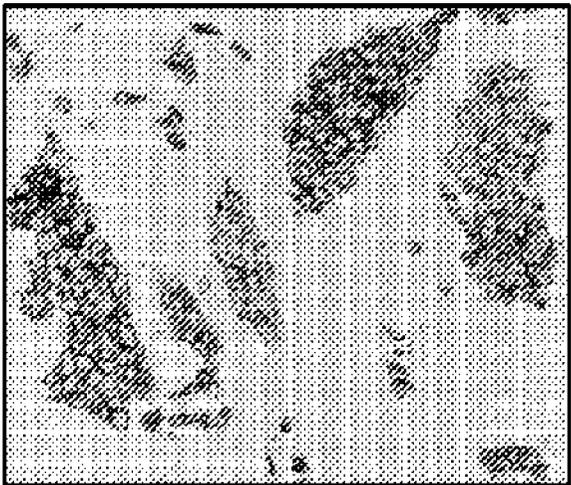


Фиг. 40



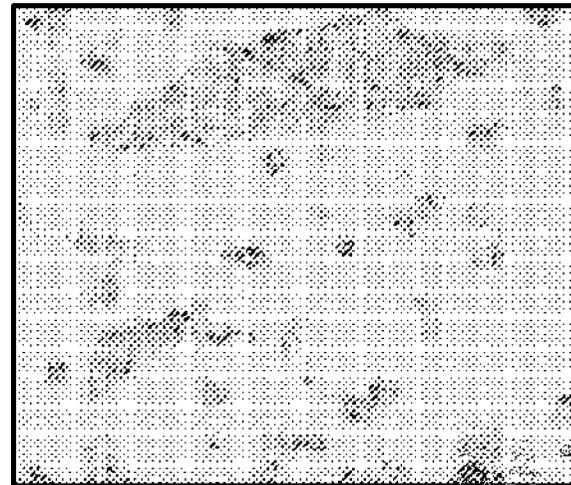
Фиг. 4Р

IHC STEAP2



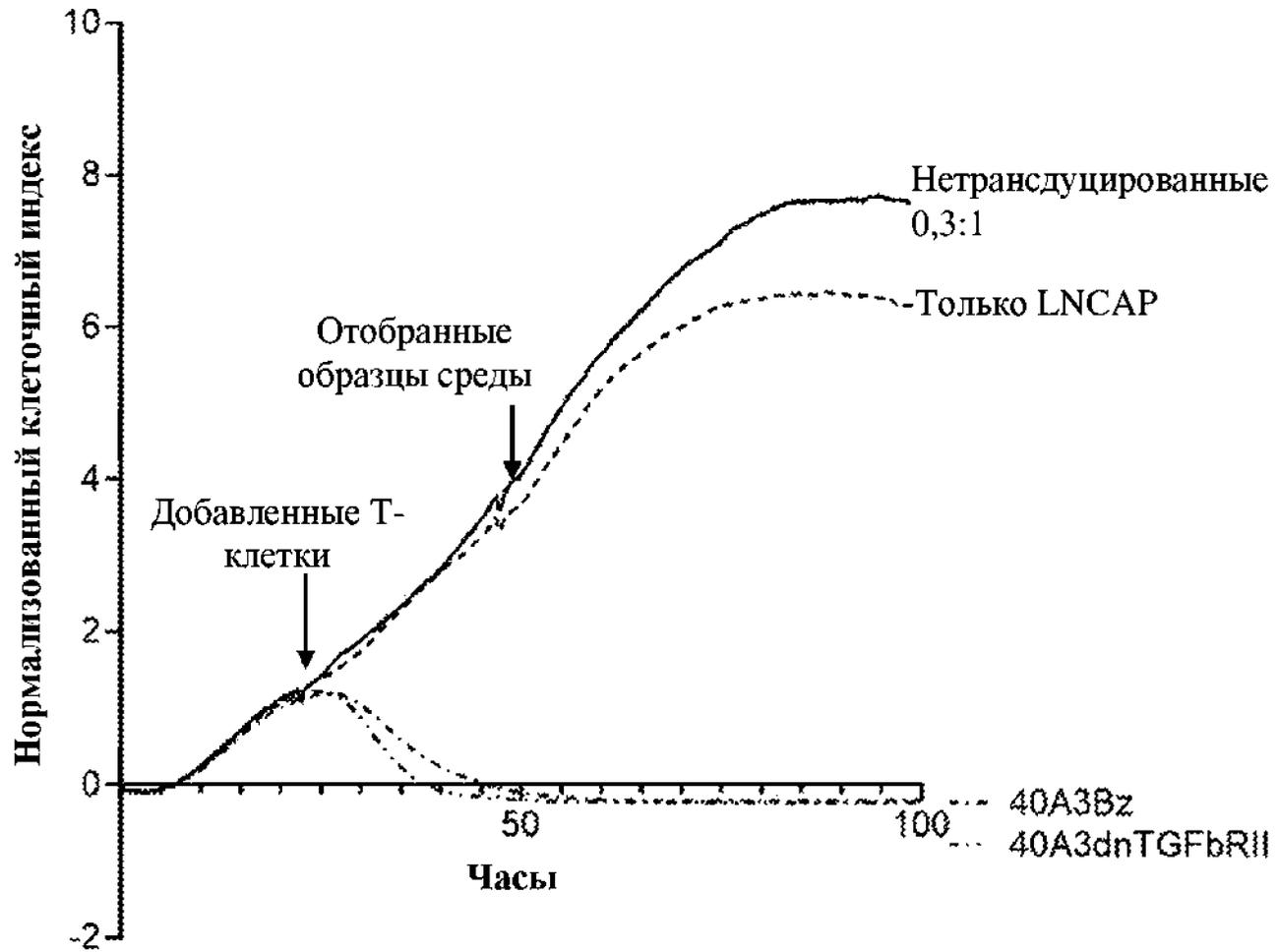
Фиг. 5А

ISH STEAP2



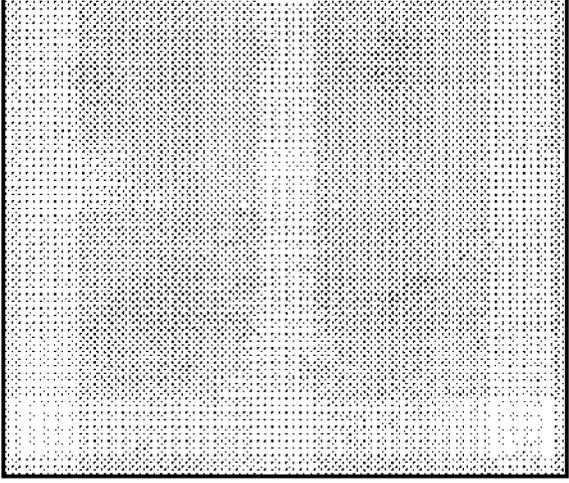
Фиг. 5В

LNCAP



Фиг. 5С

IHC STEAP2



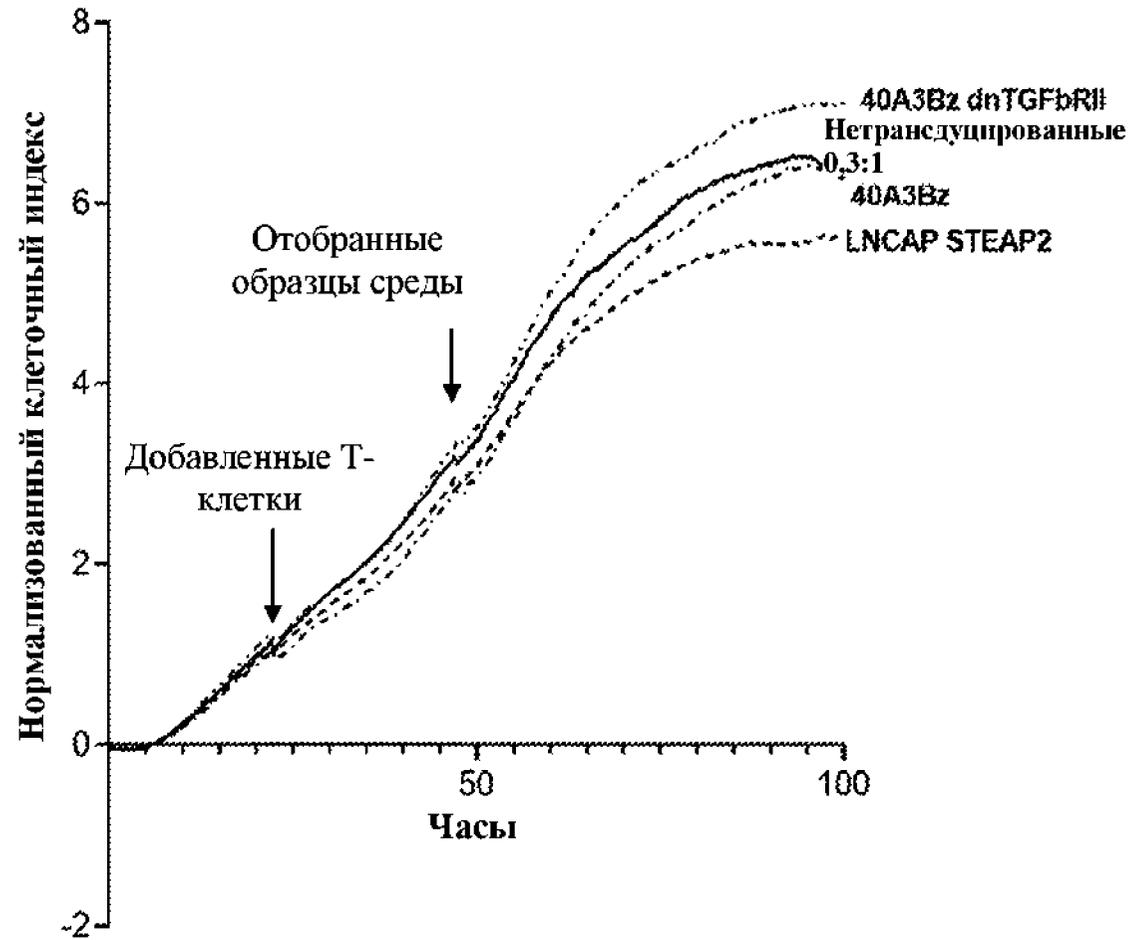
Фиг. 5D

ISH STEAP2



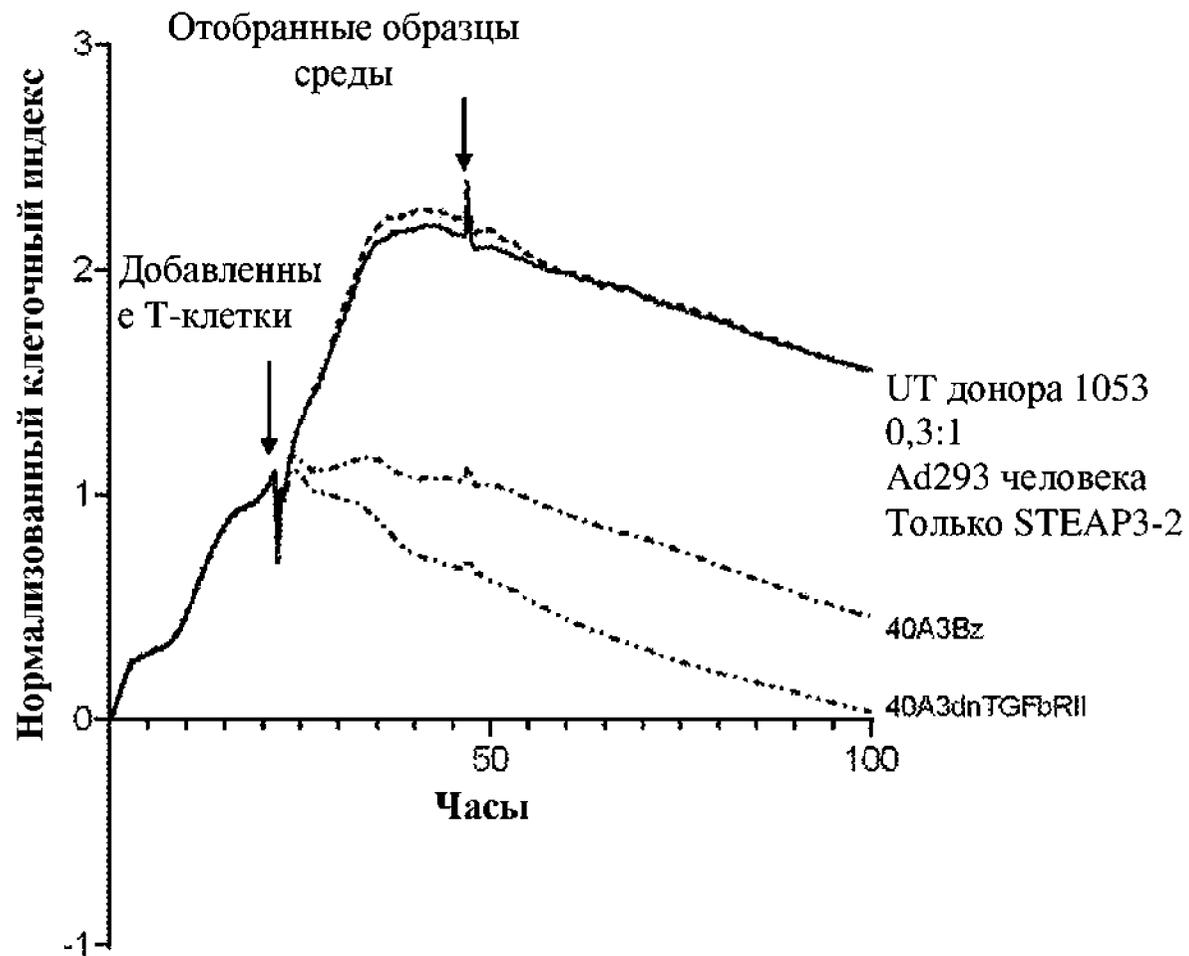
Фиг. 5E

LNCAP STEAP2 CRISPR



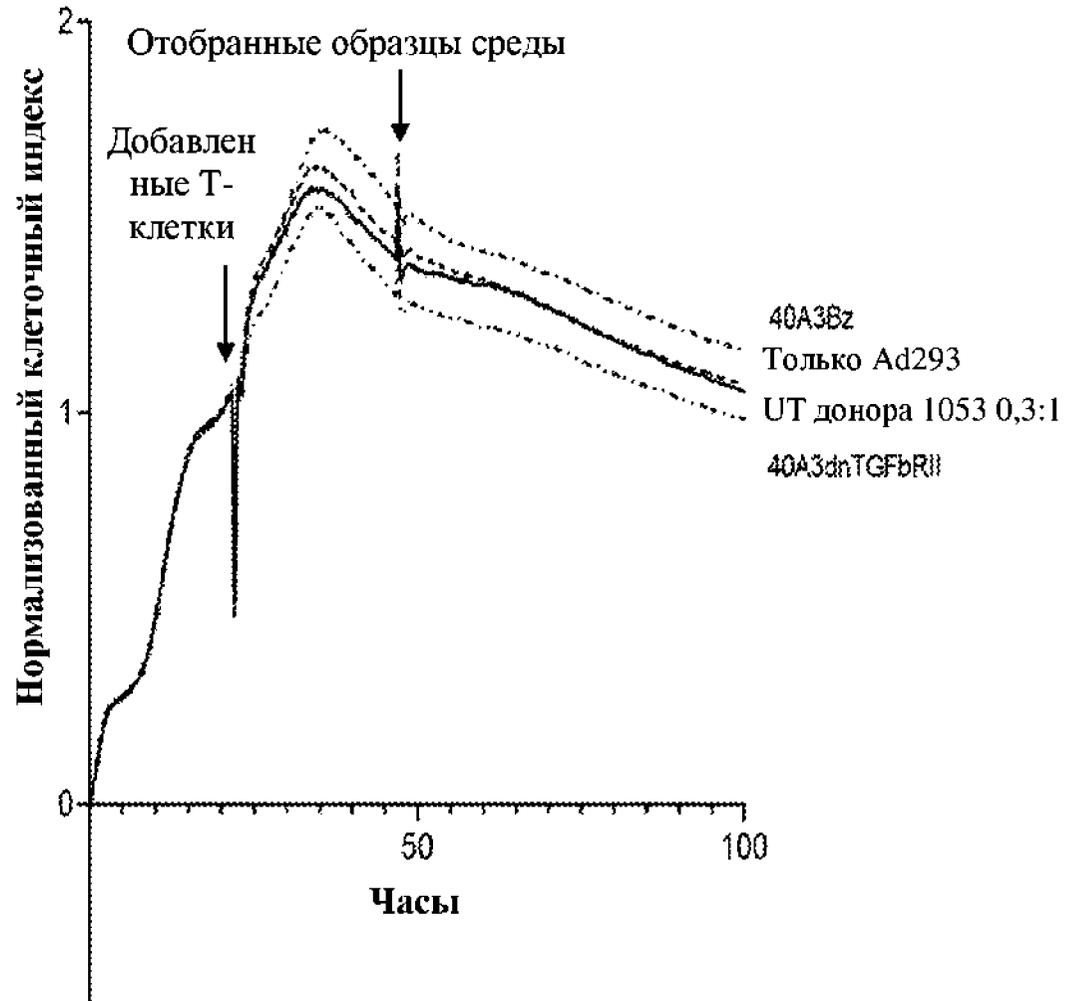
Фиг. 5F

STEAP3-2 Ad293 человека

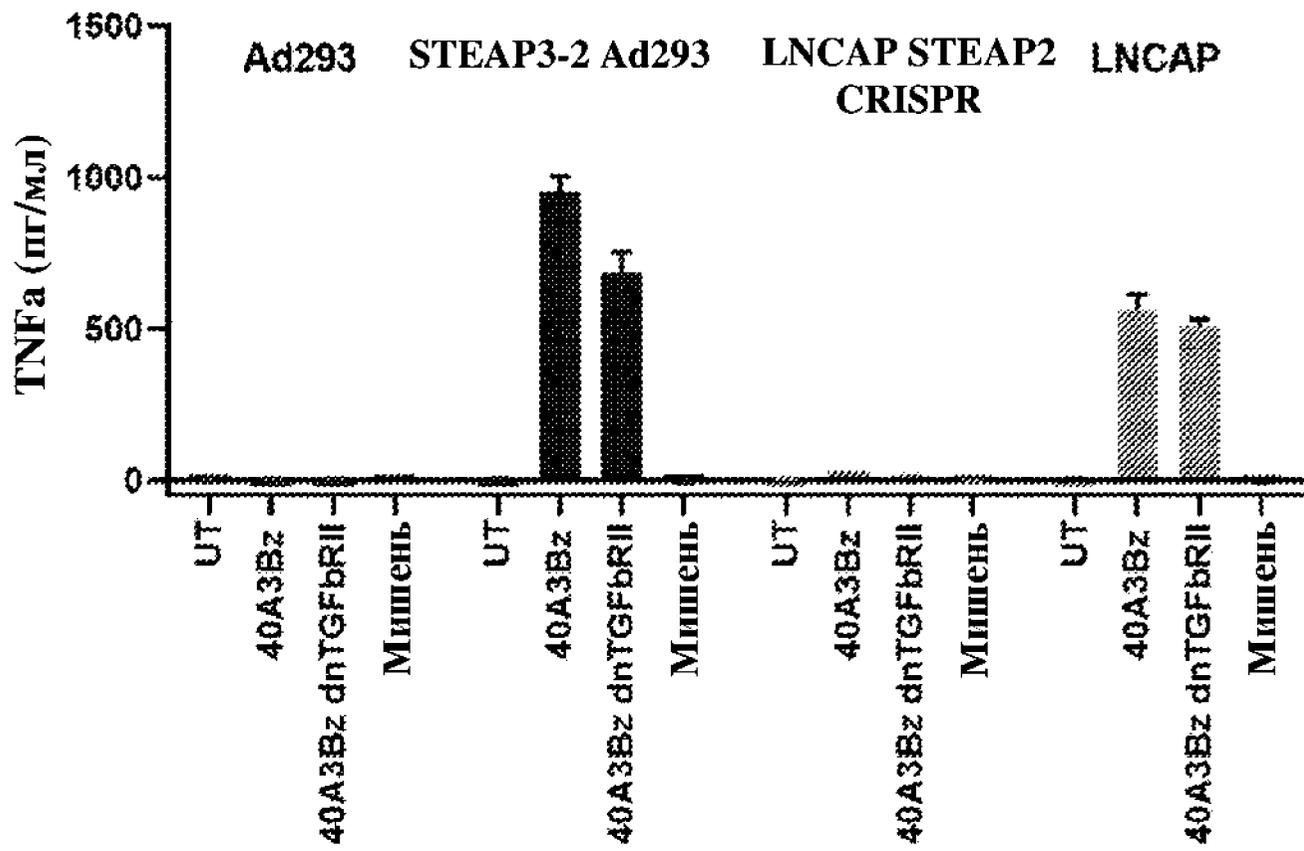


Фиг. 5G

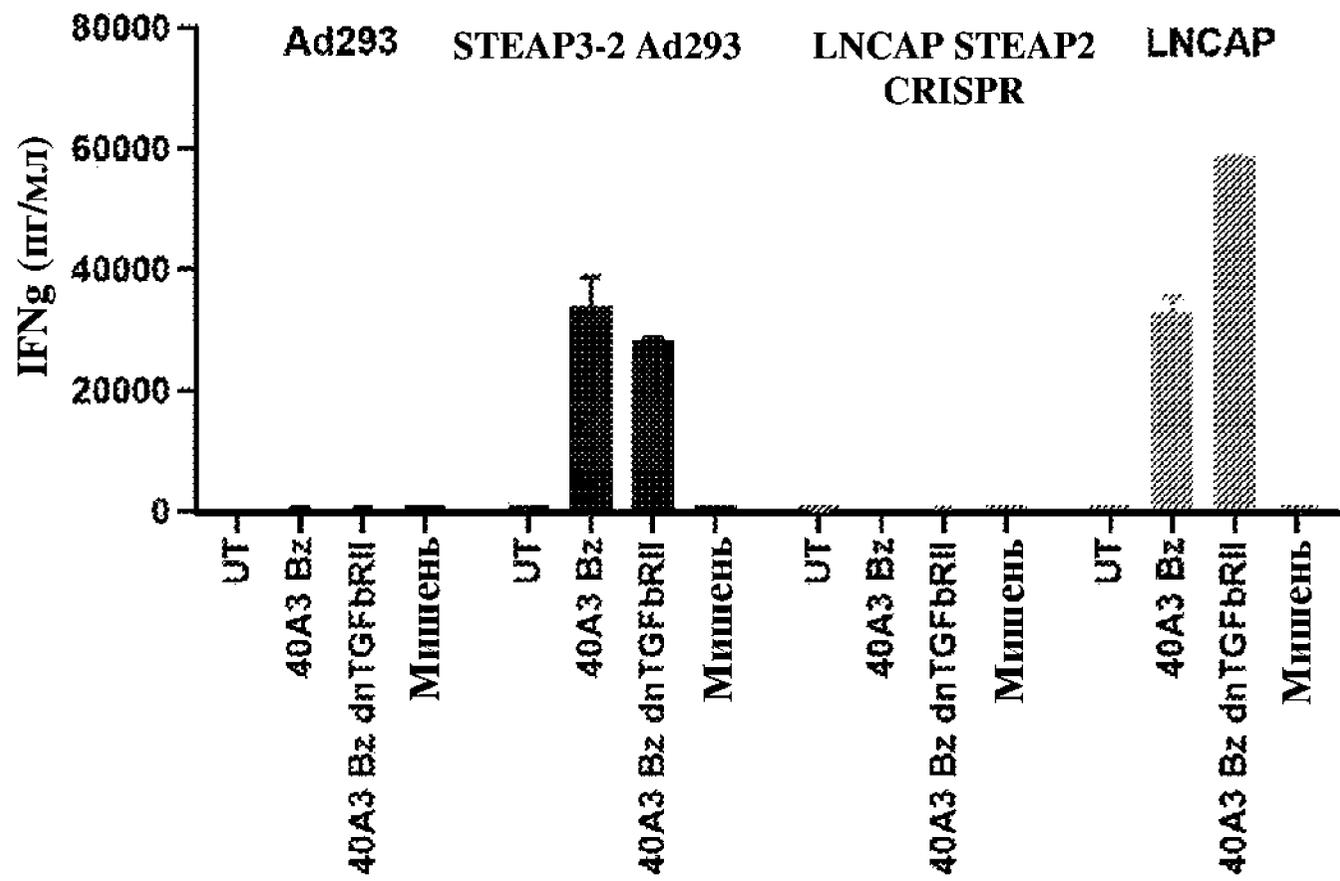
Ad293



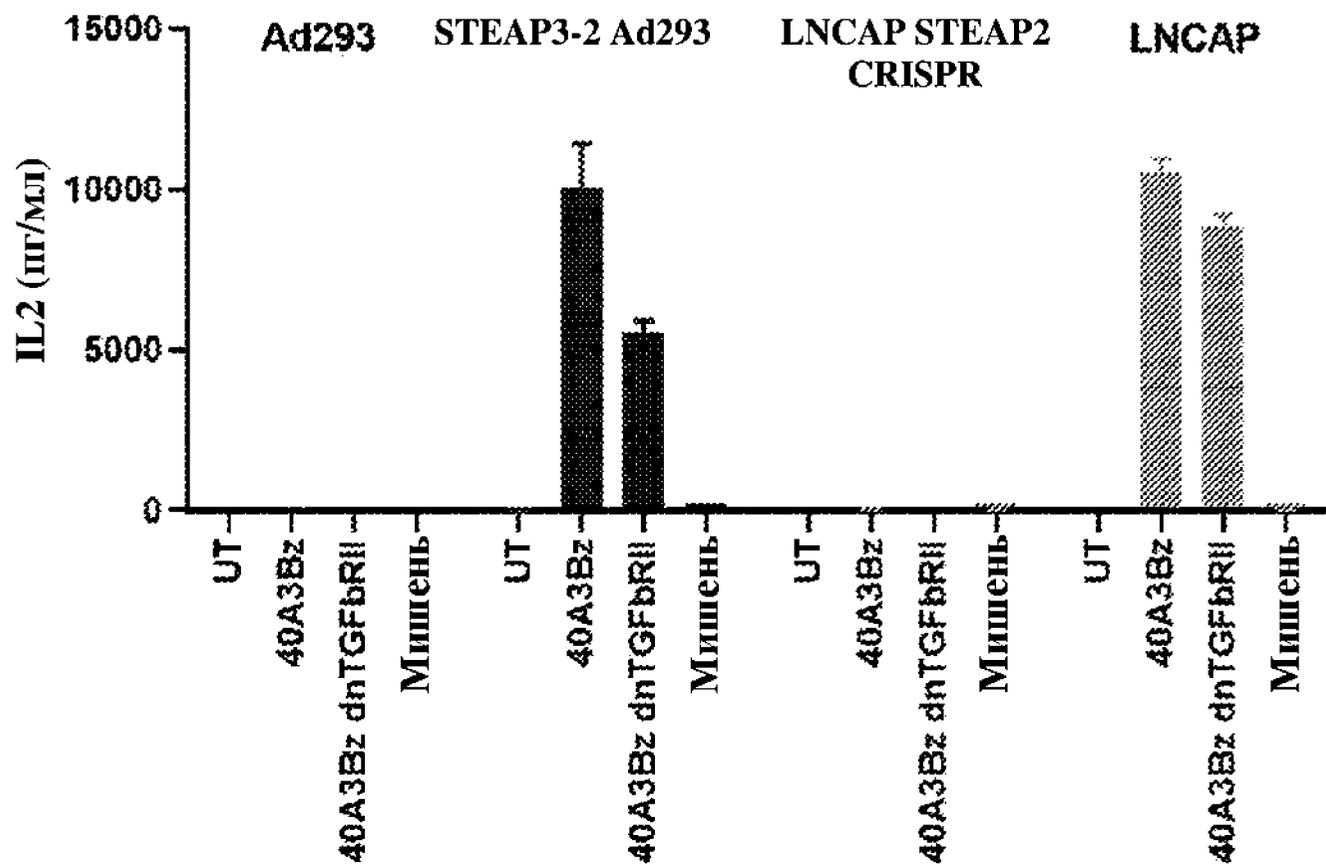
Фиг. 5Н



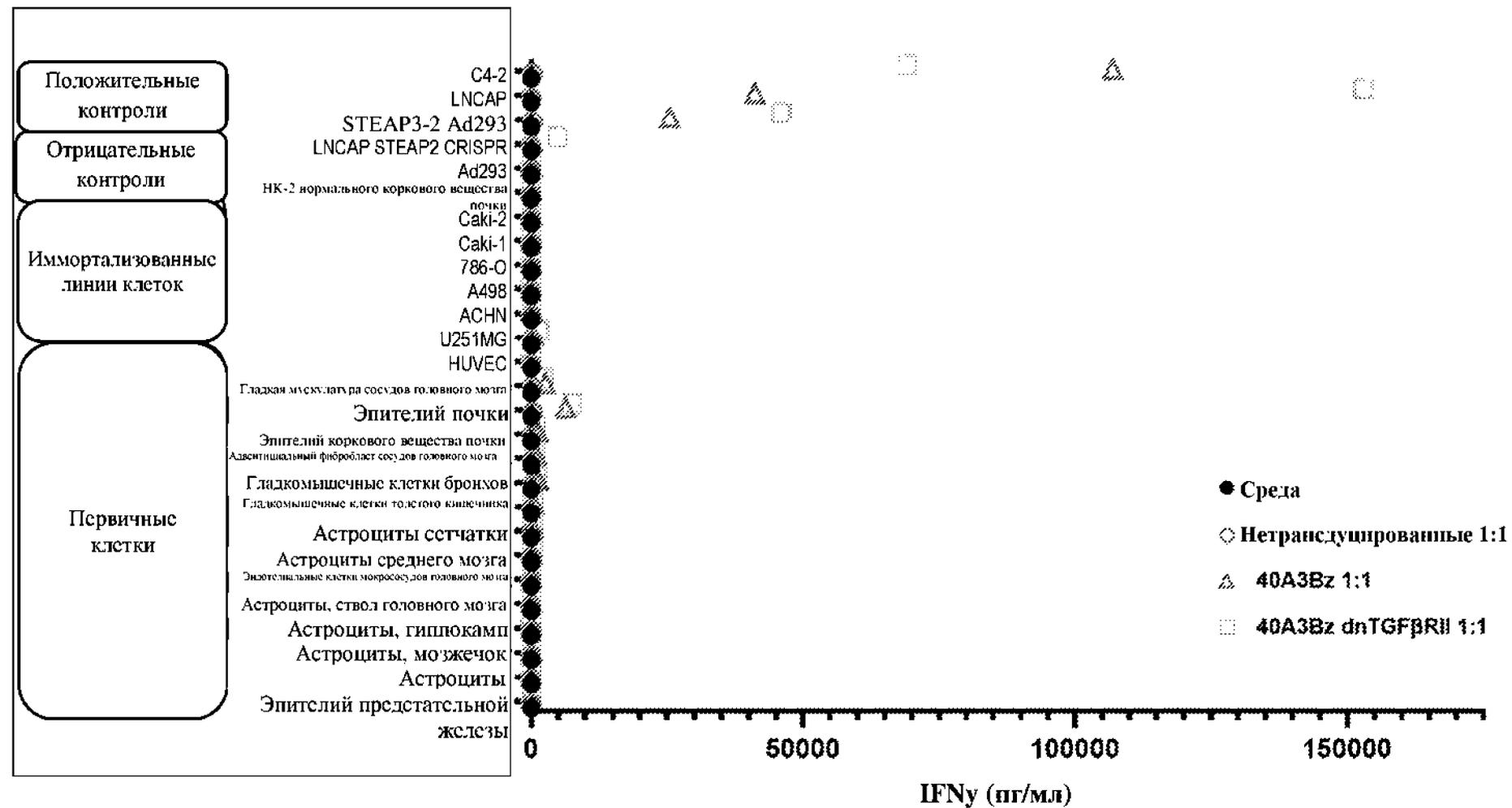
Фиг. 5I



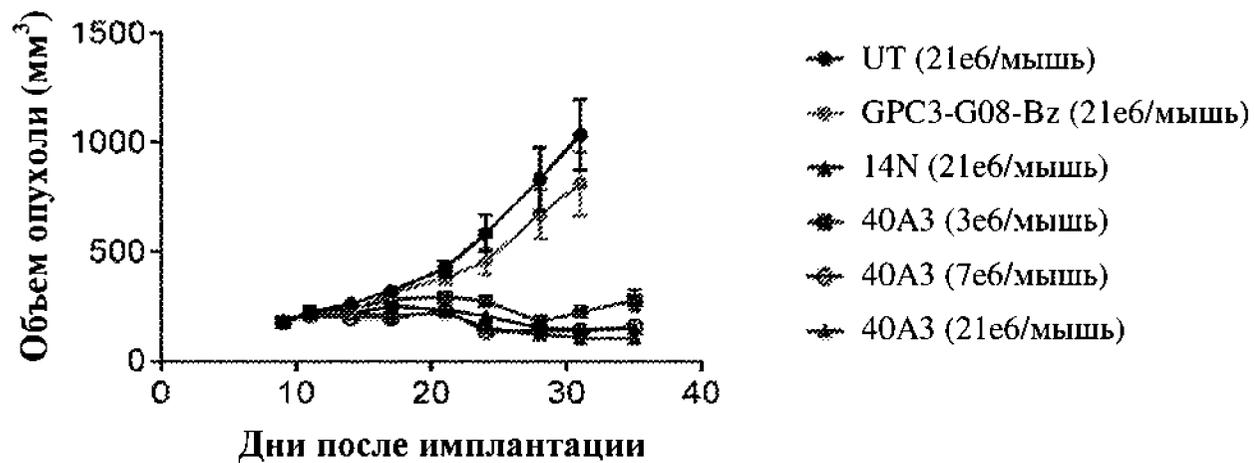
Фиг. 5J



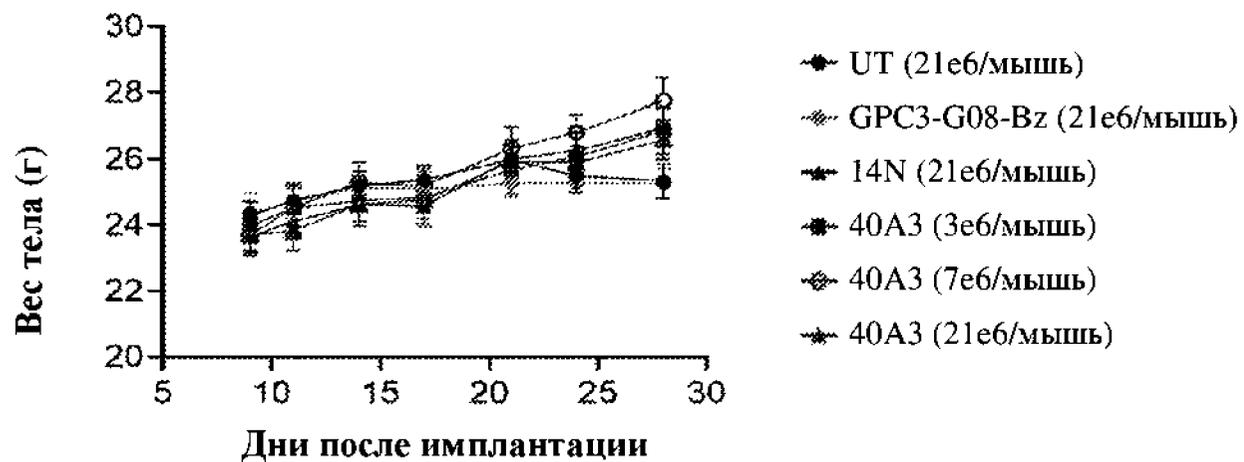
Фиг. 5К



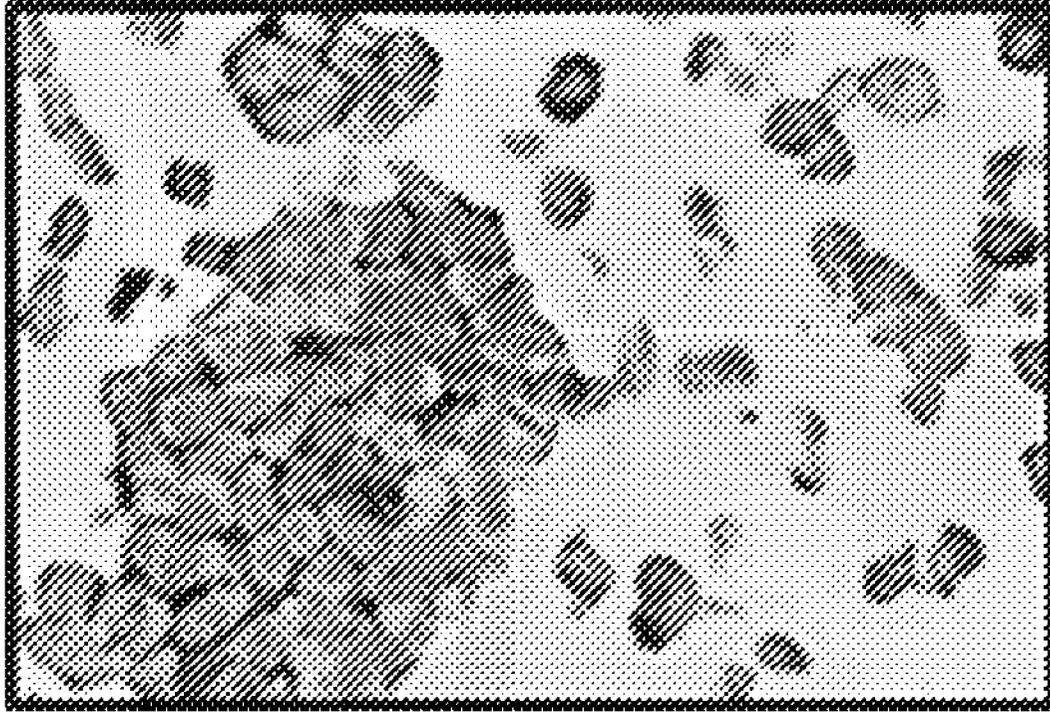
Фиг. 6



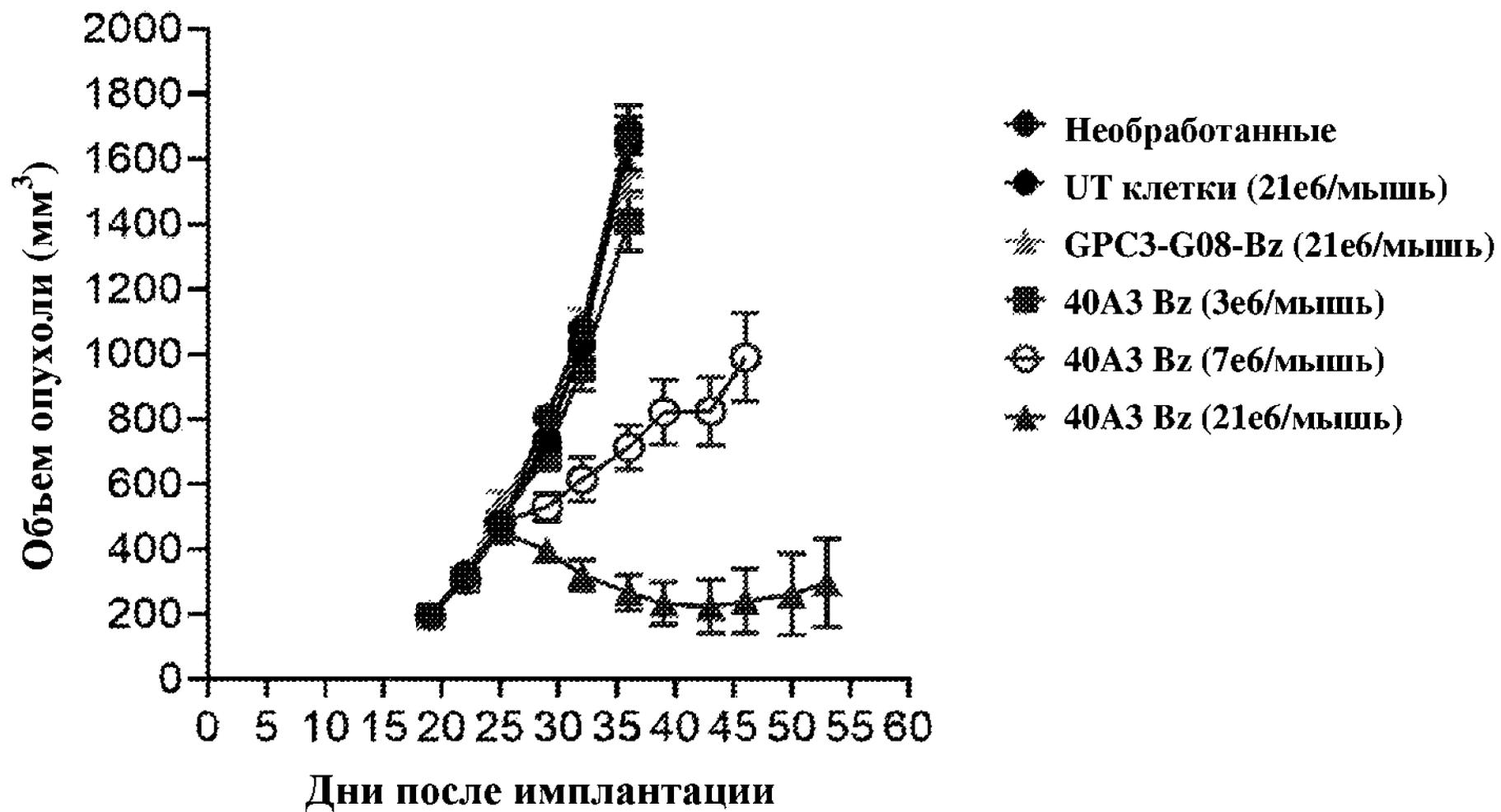
Фиг. 7А



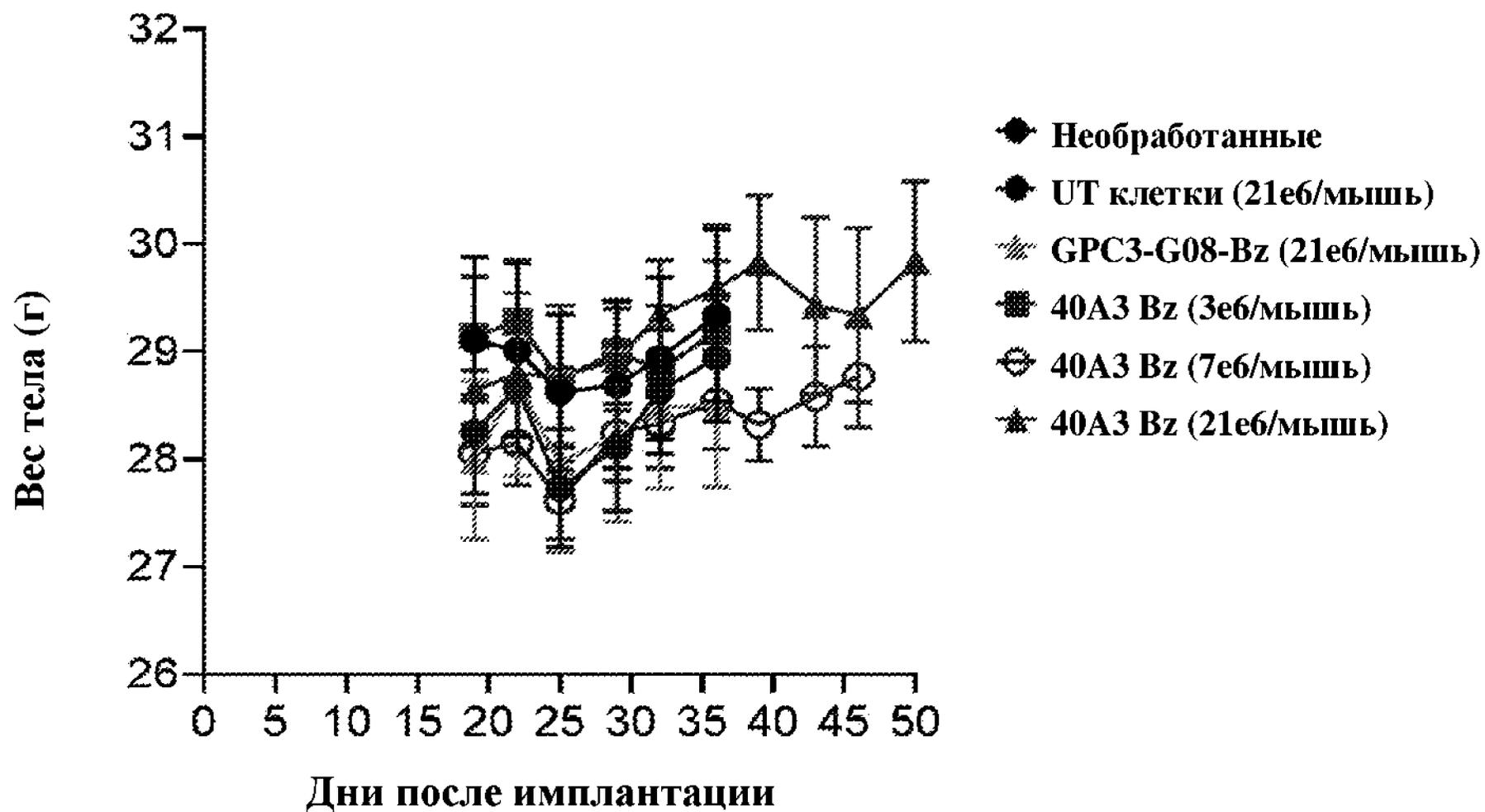
Фиг. 7В



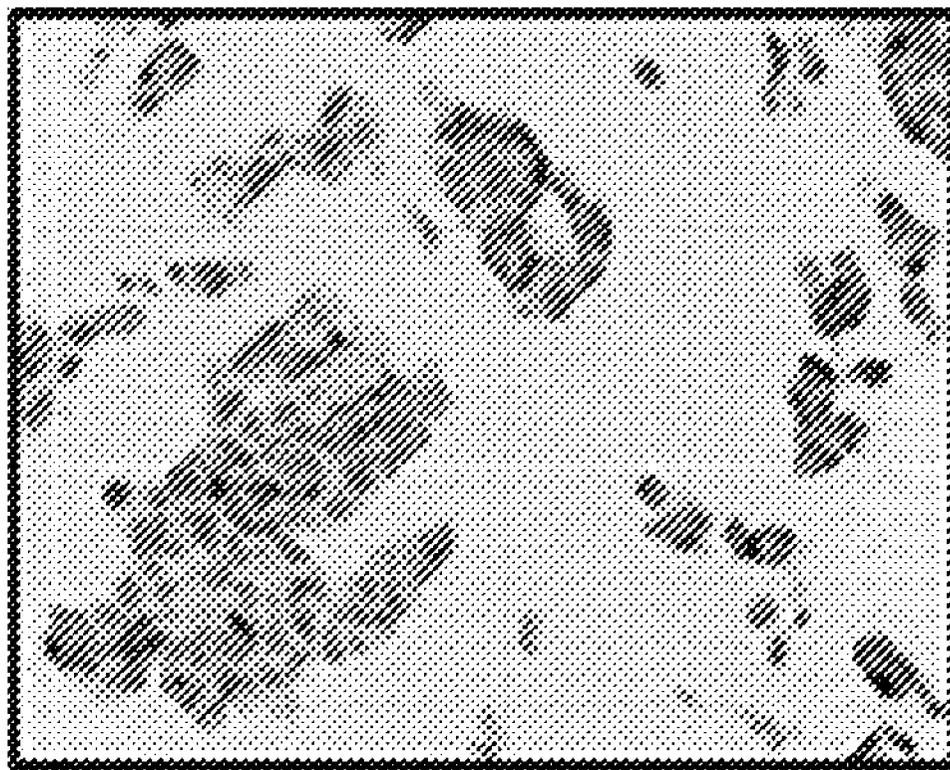
Фиг. 7С



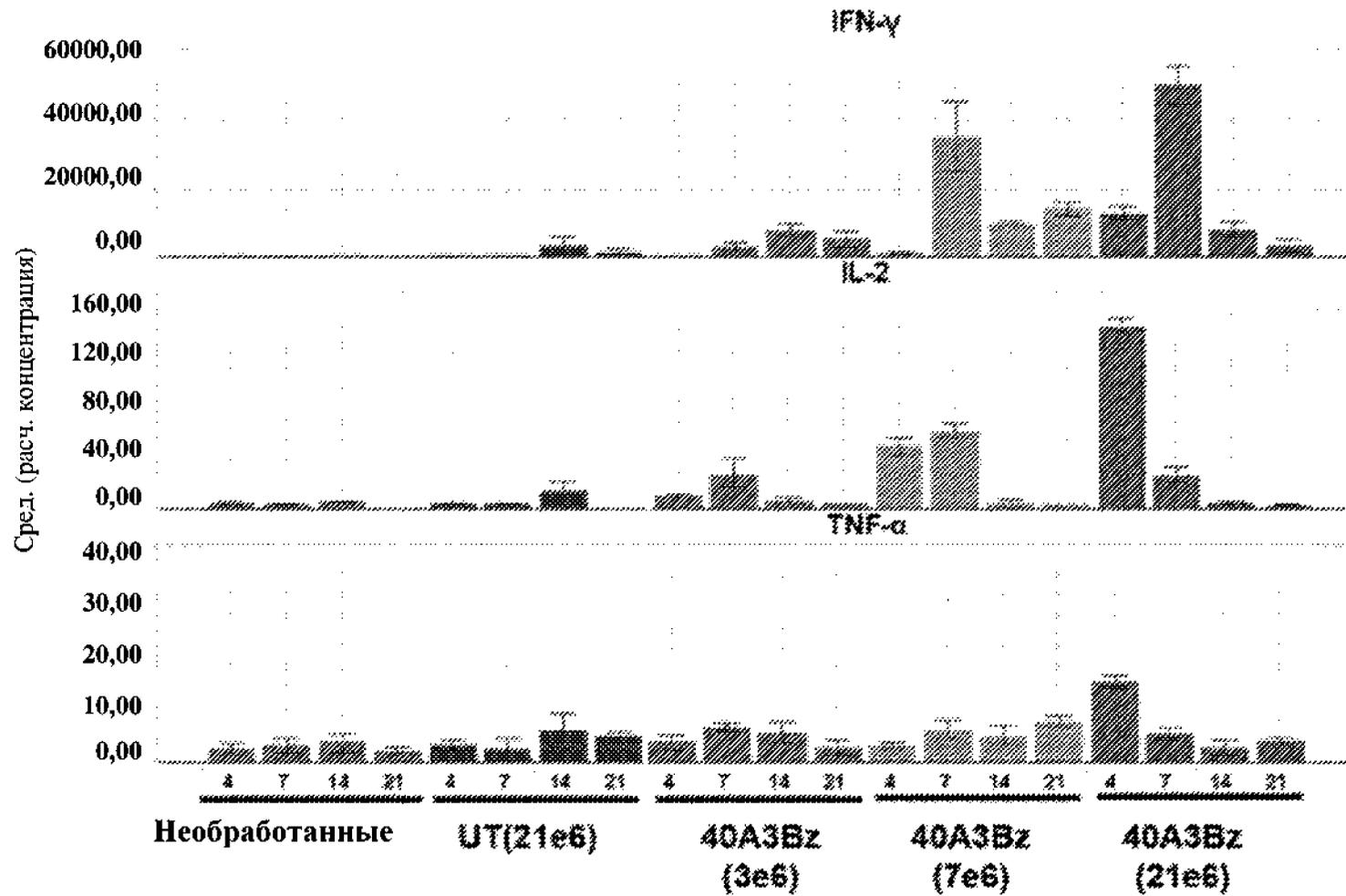
Фиг. 7D



Фиг. 7Е



Фиг. 7F

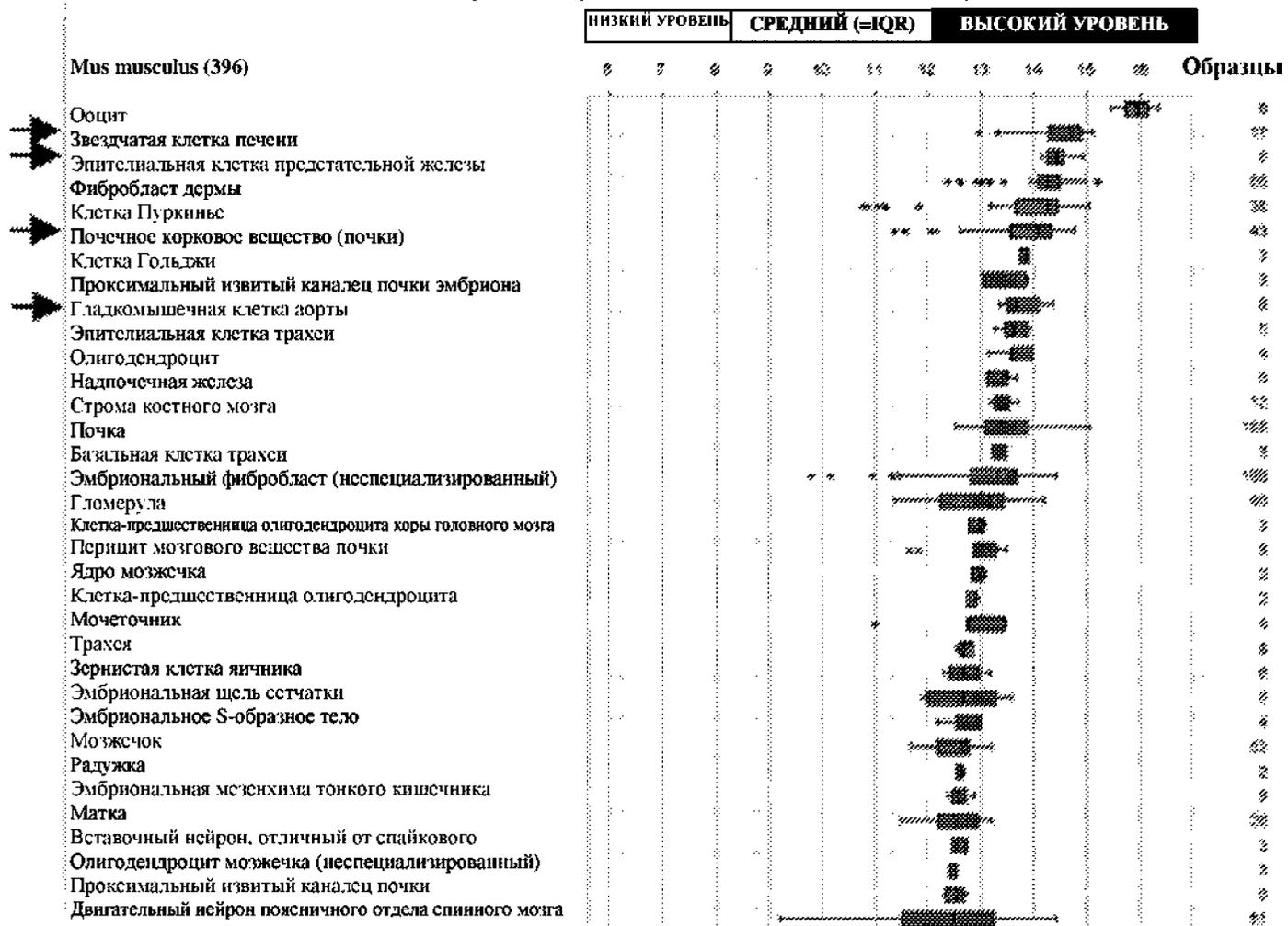


Временная точка (дни после инфузии CAR-T)

Фиг. 7G

◆ Стадия 2

Уровень экспрессии (интенсивность сигнала на чипе Affymetrix Mouse Genome 430.2.0)



Фиг. 7H

Биораспределение у мышей, день 10 после инфузии

- 3, 7, 21 миллион клеток 40A3Vz
- Сердце, легкое, печень, почка, селезенка, предстательная железа, кожа, оцененные в отношении инфильтрации CD3 и повреждения.
- Дозозависимая фокальная инфильтрация, без признаков повреждения:
 - 3 миллиона: 1/6, печень
 - 7 миллионов: 3/6, легкое, печень
 - 21 миллион: 4/6, легкое, сердце, печень

Фиг. 7Н (продолжение)

Хороидное сплетение



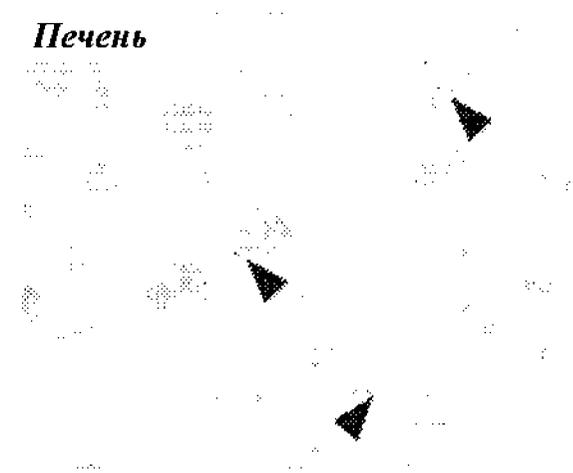
Фиг. 7I

Предстательная железа



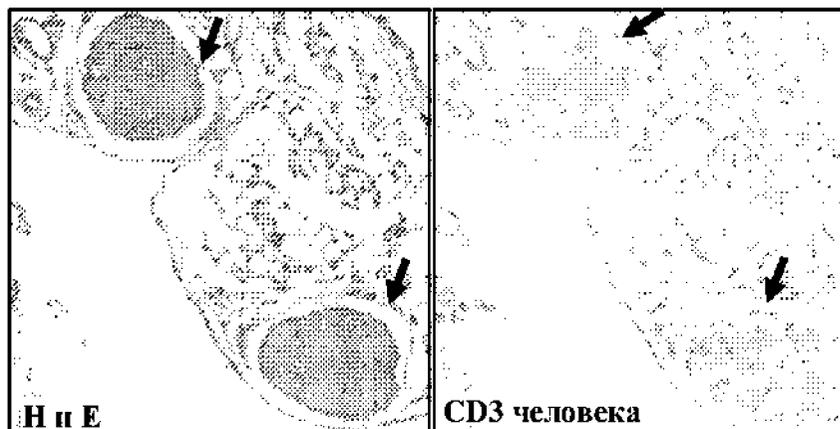
Фиг. 7J

Печень



Фиг. 7K

Сердце мыши

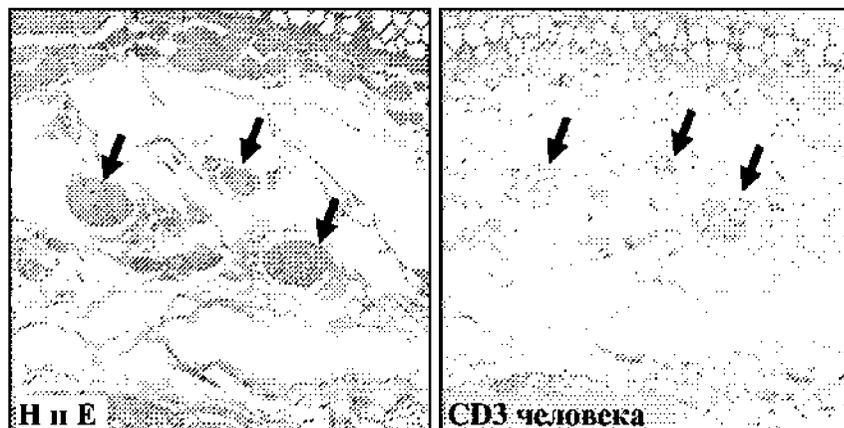


40A3 (21еб во время сбора в день 10 после инфузии)

Фиг. 7L

Фиг. 7M

Кожа мыши



40A3 (21еб во время сбора в день 10 после инфузии)

Фиг. 7N

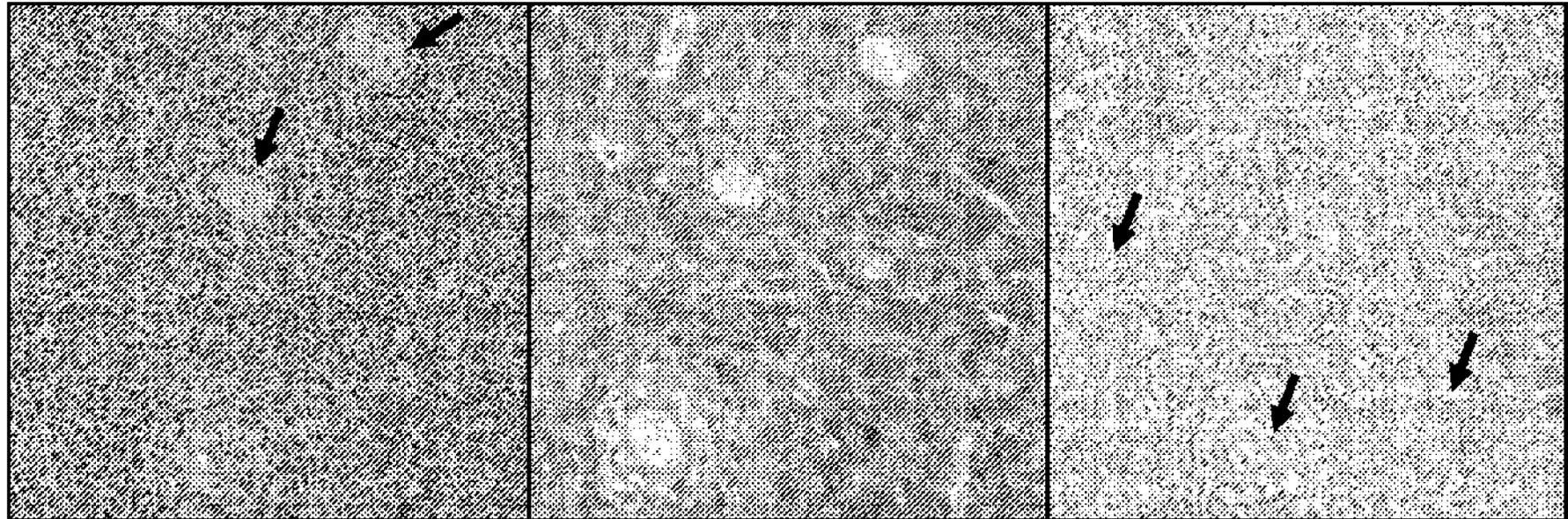
Фиг. 7O

Подкожная опухоль

И и Е

CD3 человека

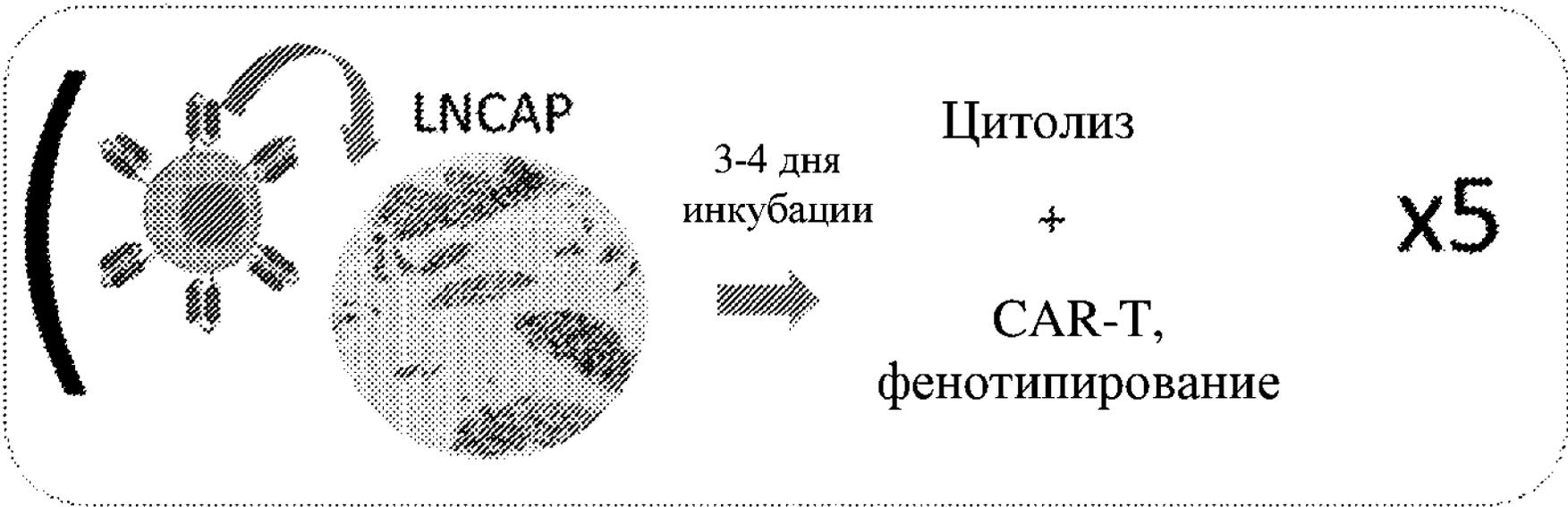
STEAP2 L122



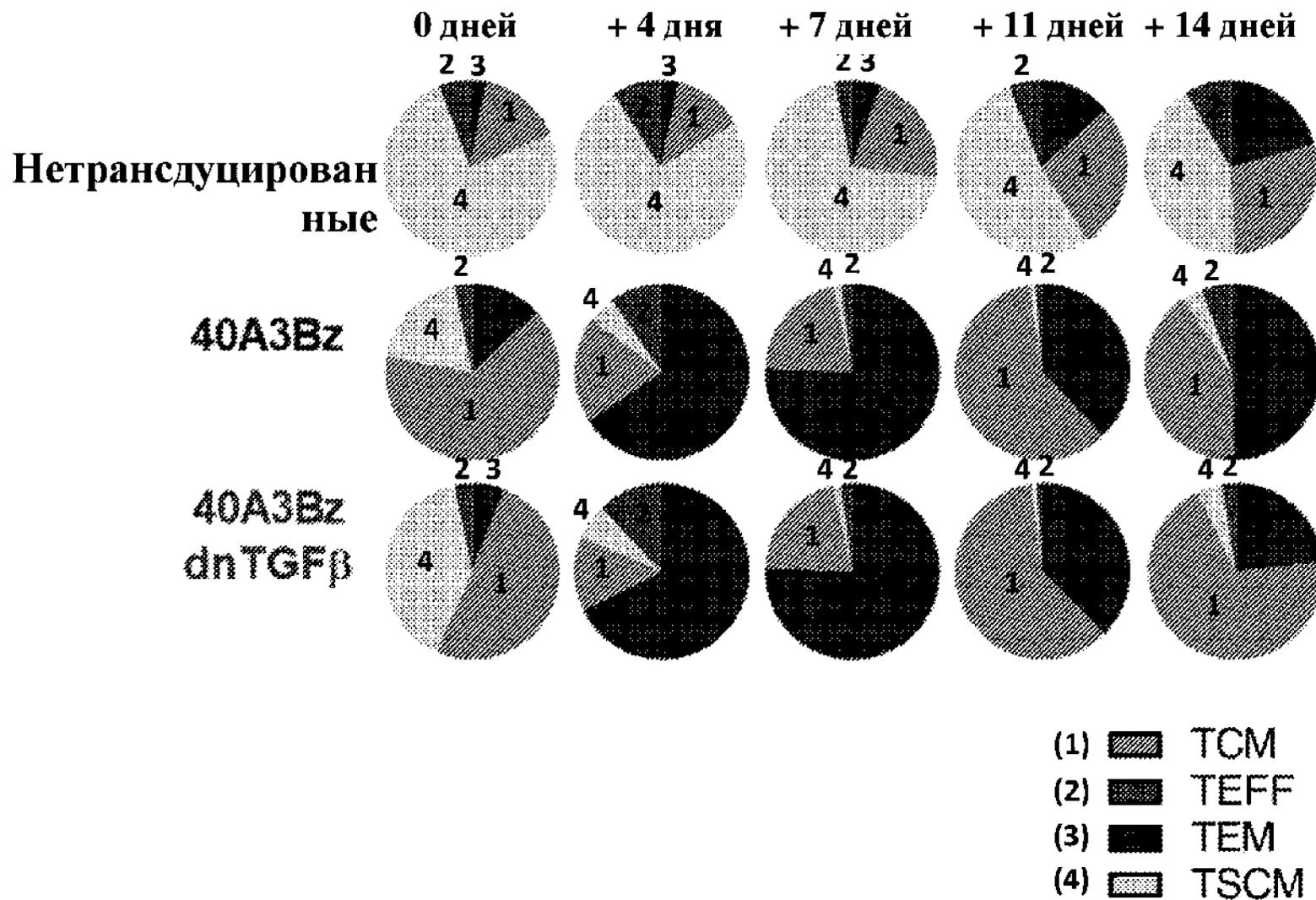
Фиг. 7P

Фиг. 7Q

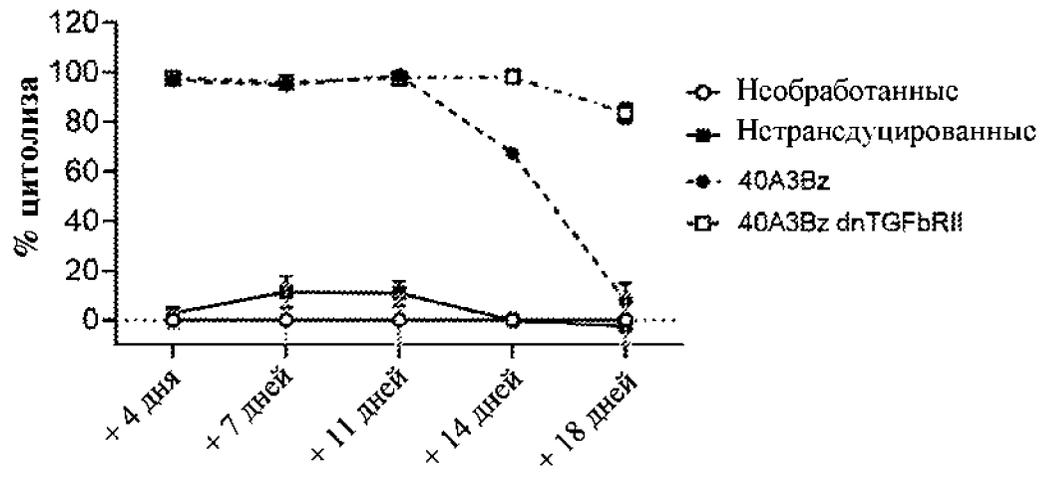
Фиг. 7R



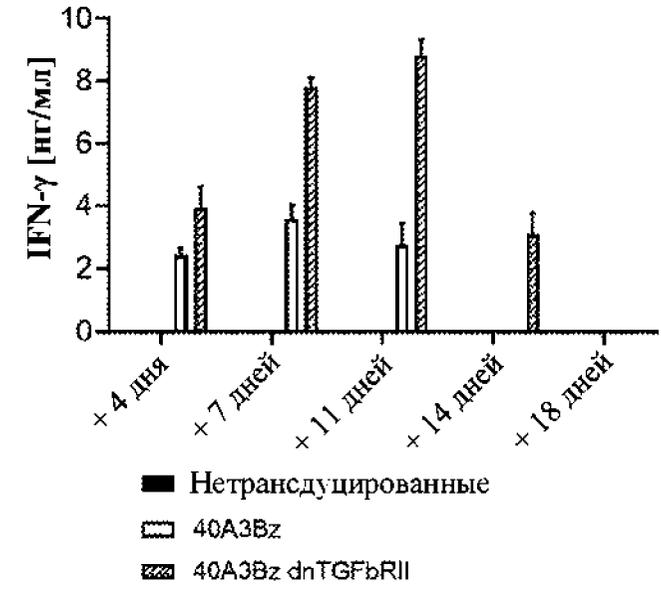
Фиг. 8А



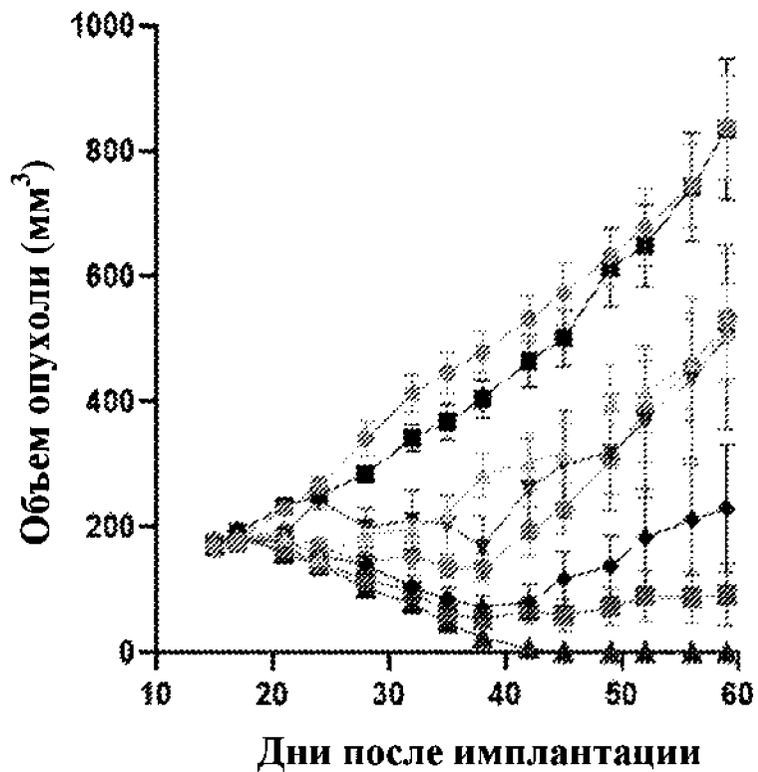
Фиг. 8В



Фиг. 8С



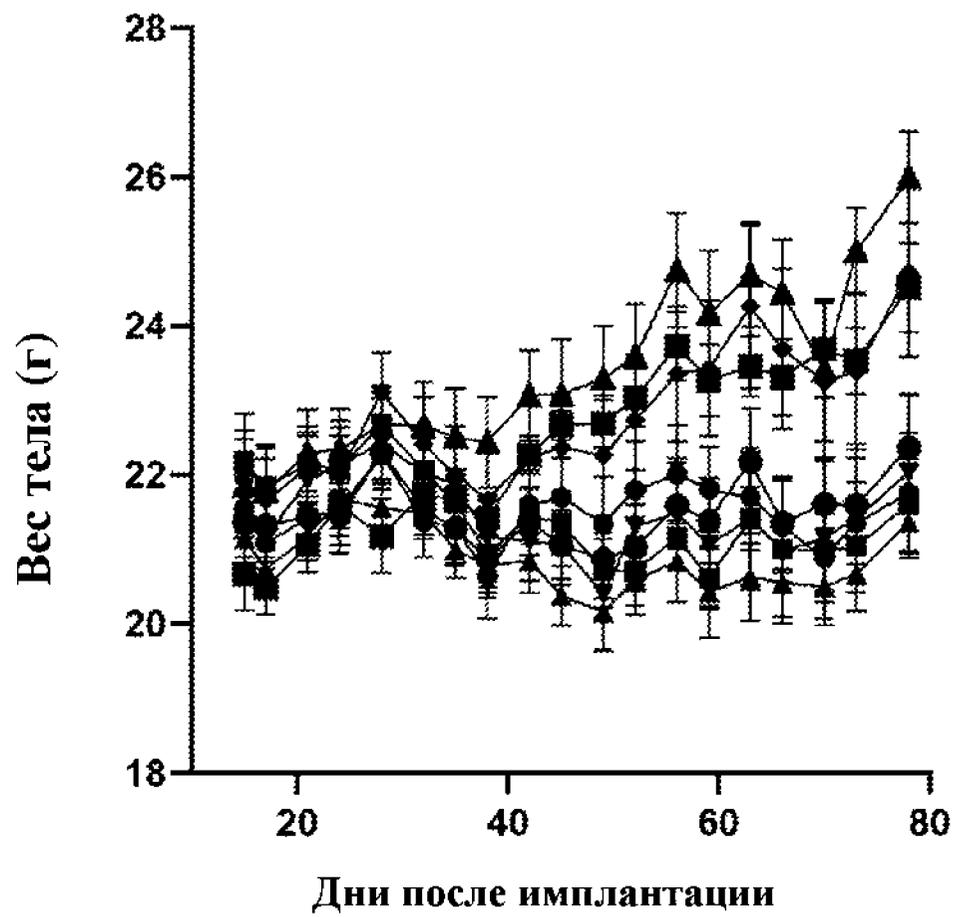
Фиг. 8D



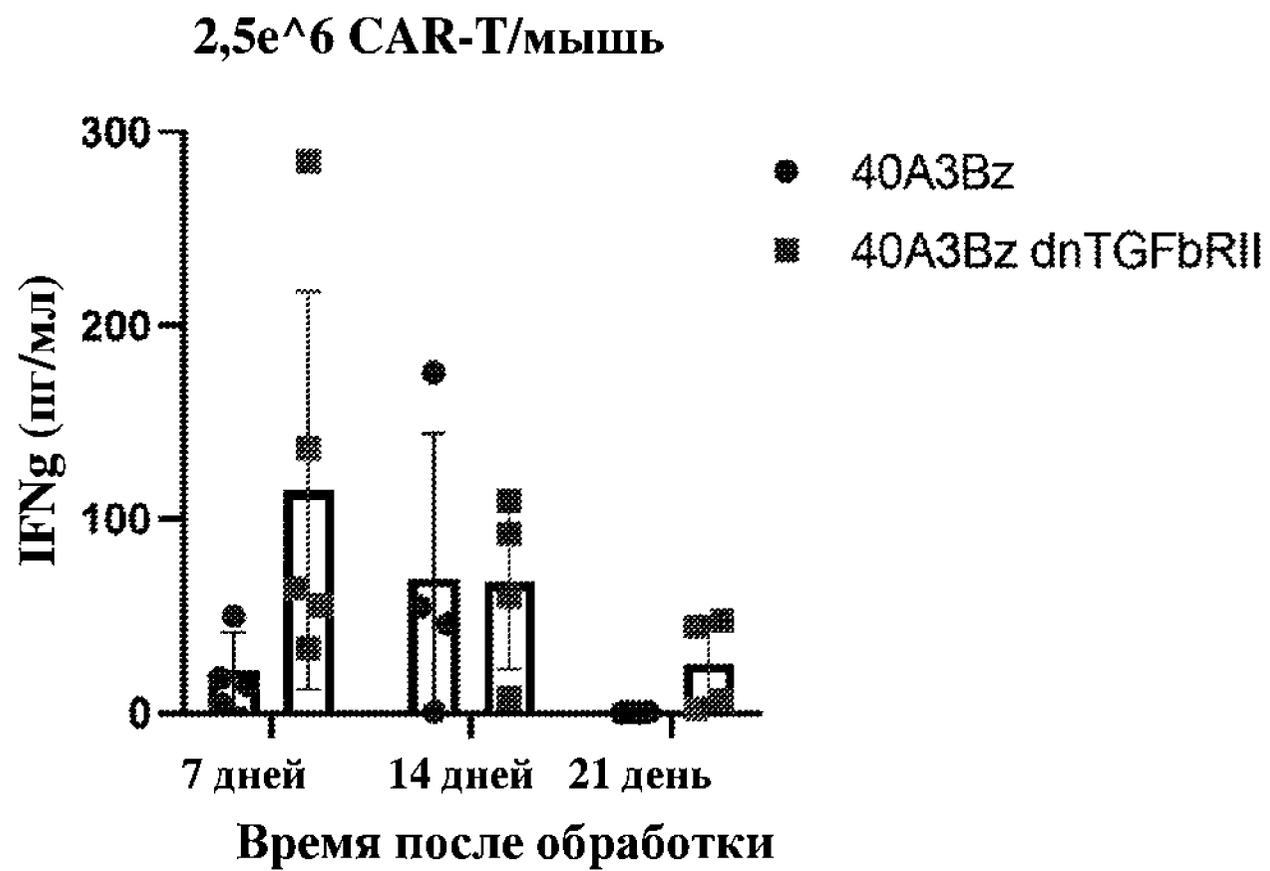
- ◆ Необработанные
- 5E6 нетрансдуцированных клеток/мышь
- ◇ 0,5E6 клеток 40A3 Vz/мышь
- ▼ 2,5E6 клеток 40A3 Vz/мышь
- ◆ 5E6 клеток 40A3 Vz/мышь
- ◇ 0,5E6 клеток 40A3 dnTGFbRII/мышь
- 2,5E6 клеток 40A3 dnTGFbRII/мышь
- ▲ 5E6 клеток 40A3 dnTGFbRII/мышь

CR: 0/10
CR: 0/10
CR: 3/10
CR: 1/10
CR: 6/10
CR: 10/10

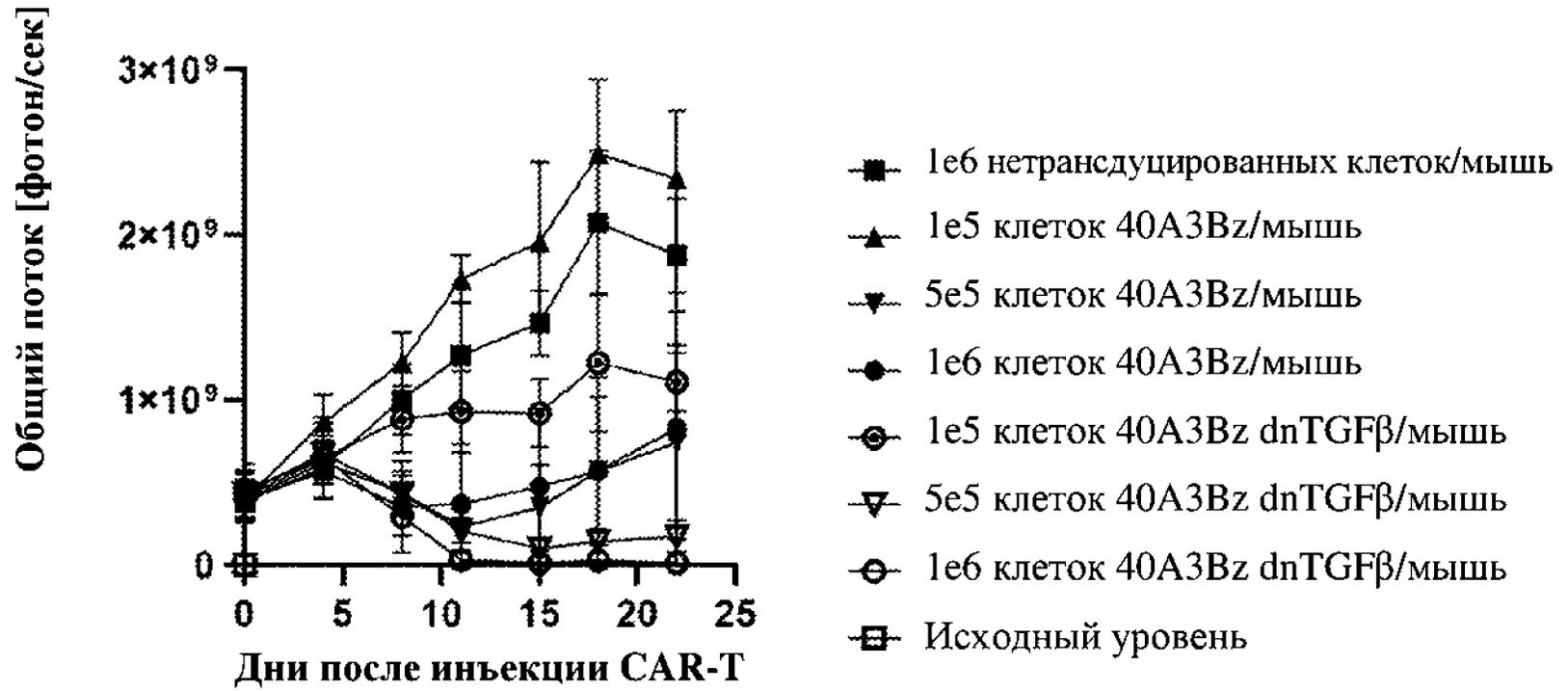
Фиг. 8Е



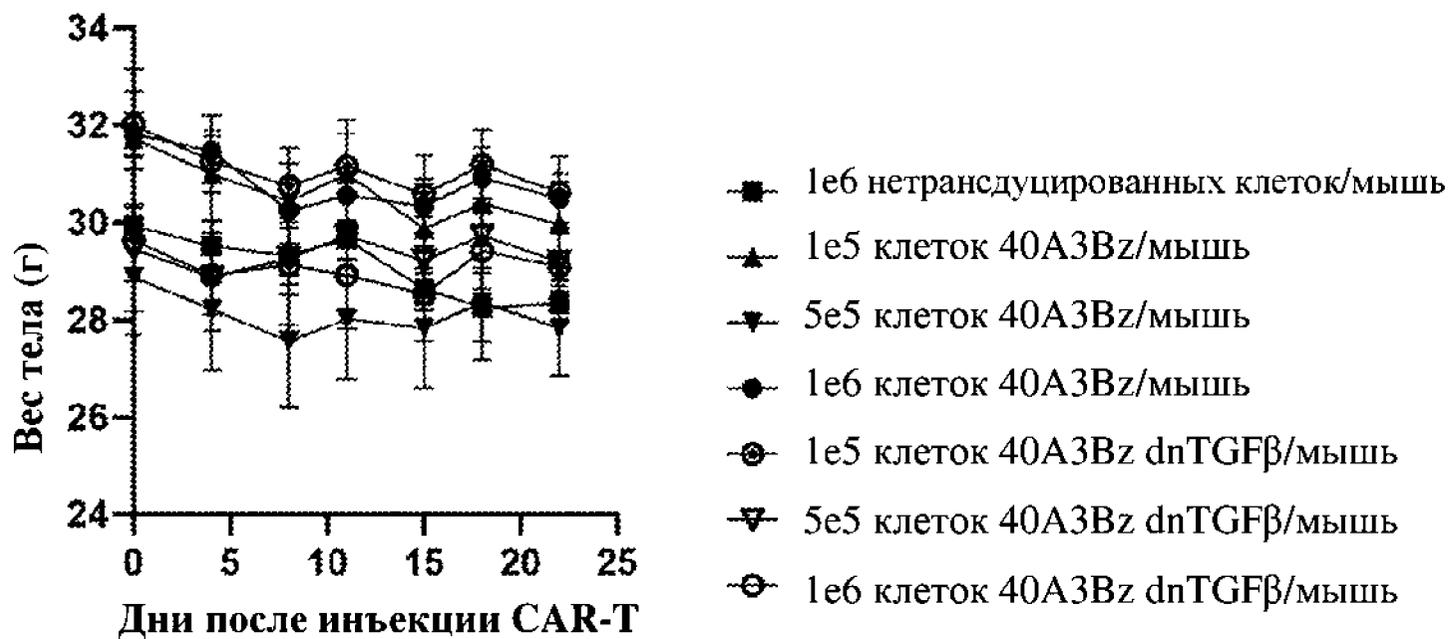
Фиг. 8F



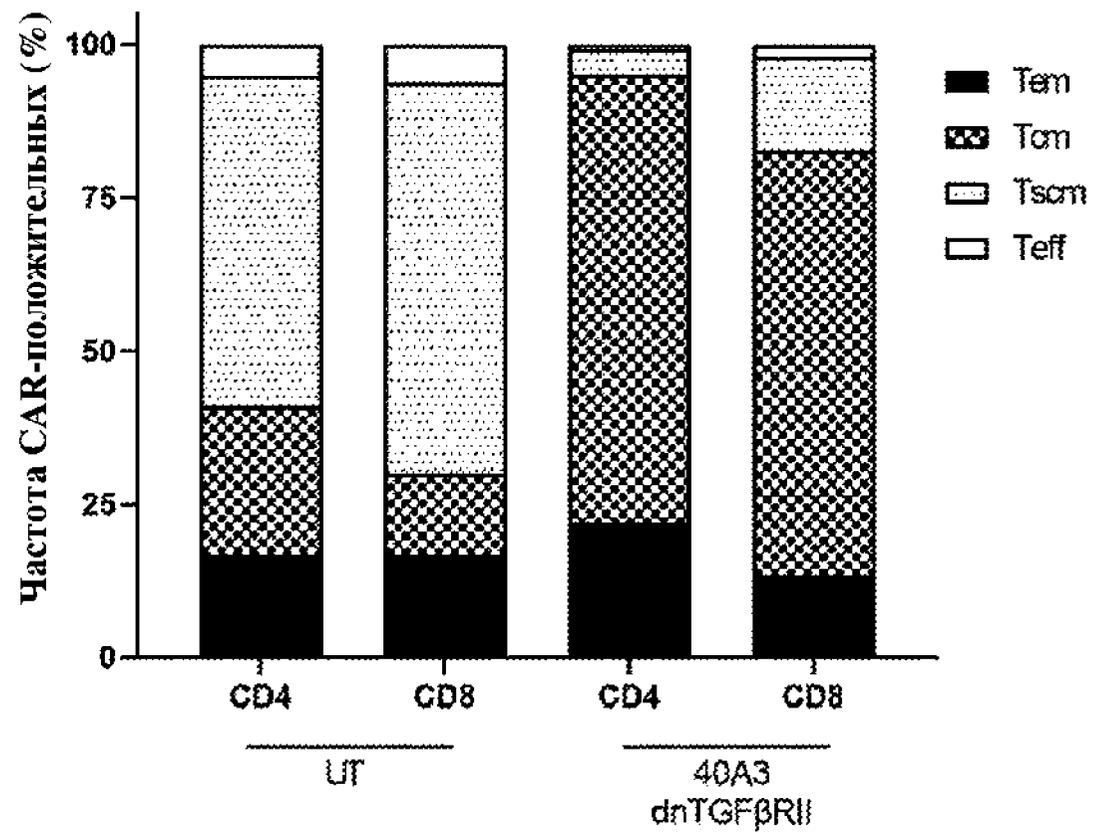
Фиг. 8G



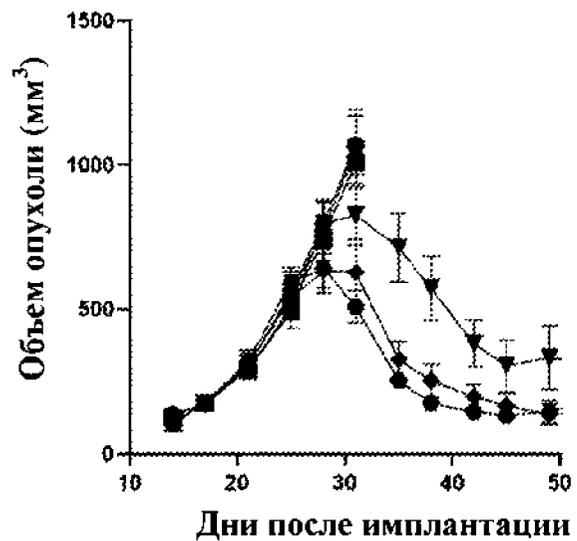
Фиг. 8H



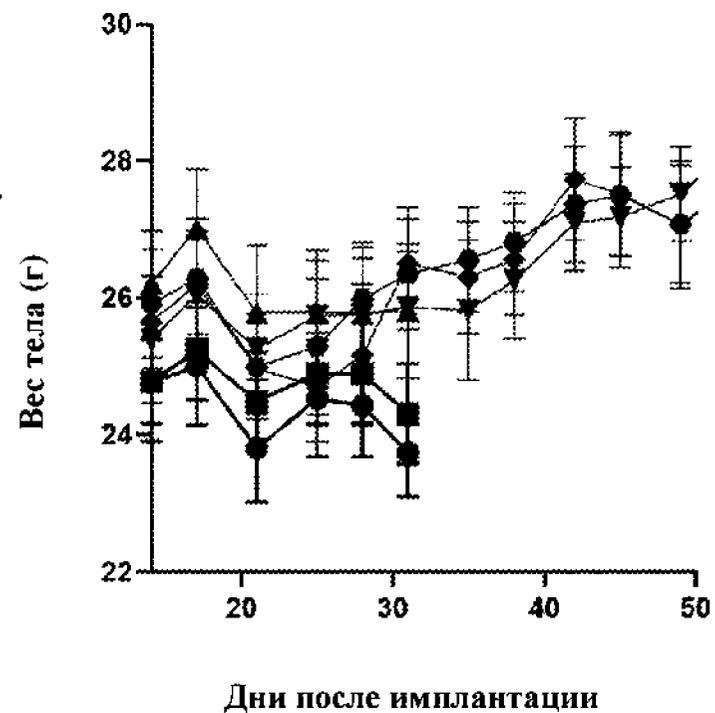
Фиг. 8I



Фиг. 9А



- Необработанные
- 6e6 UT SMART/мышь
- ▲ 0,3e6 40A3Bz dnTGFβRII SMART/мышь
- ▼ 1e6 40A3Bz dnTGFβRII SMART/мышь
- ◆ 3e6 40A3Bz dnTGFβRII SMART/мышь
- ◆ 6e6 40A3Bz dnTGFβRII SMART/мышь



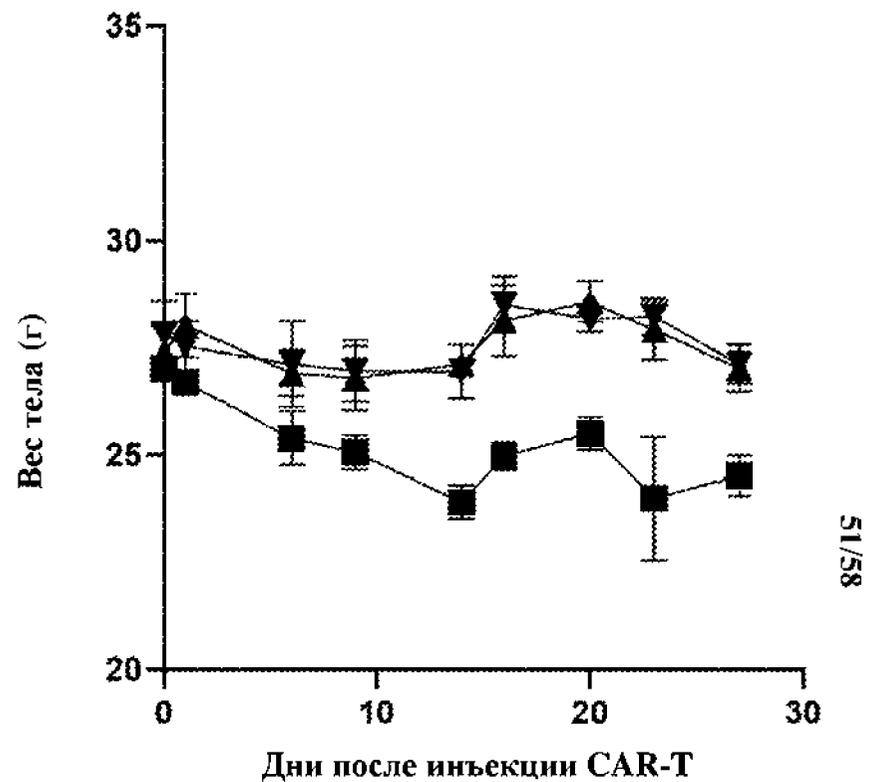
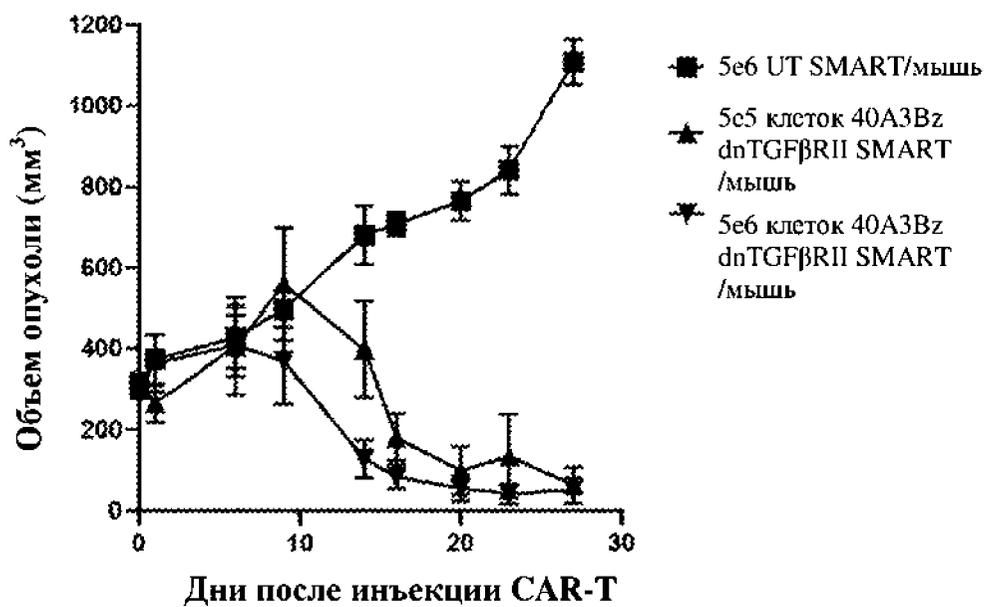
50/58

Фиг. 9В

CTG-3610

Мембранный STEAP2 (2+, 5)

TGFb (2+, 2)



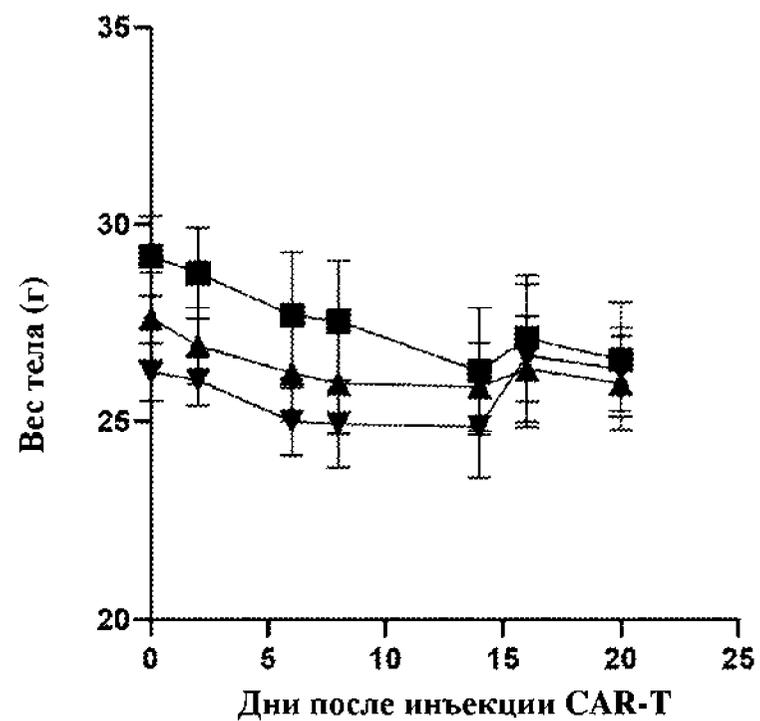
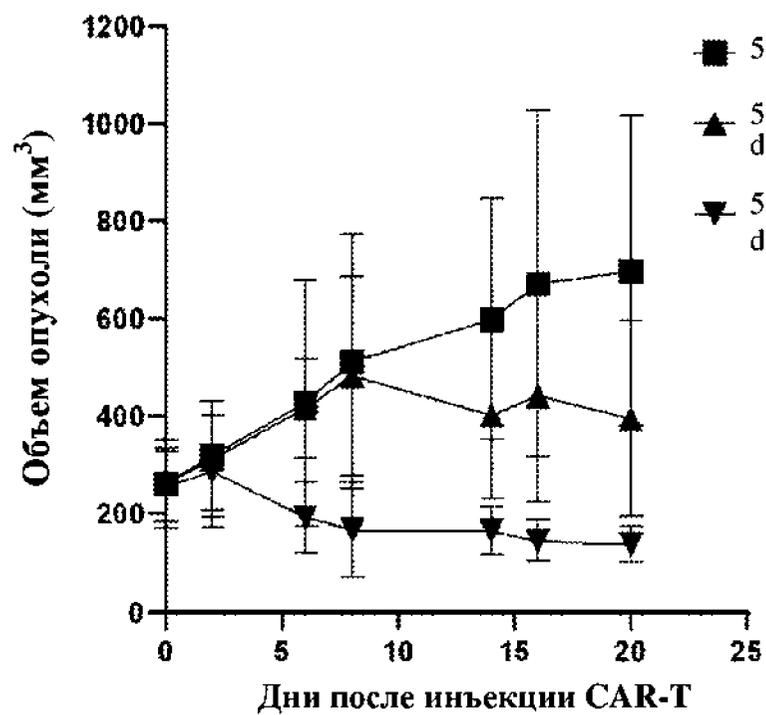
82/5

Фиг. 9С

CTG-2440

Мембранный STEAP2 (2+, 5)

TGFb (2+, 2)



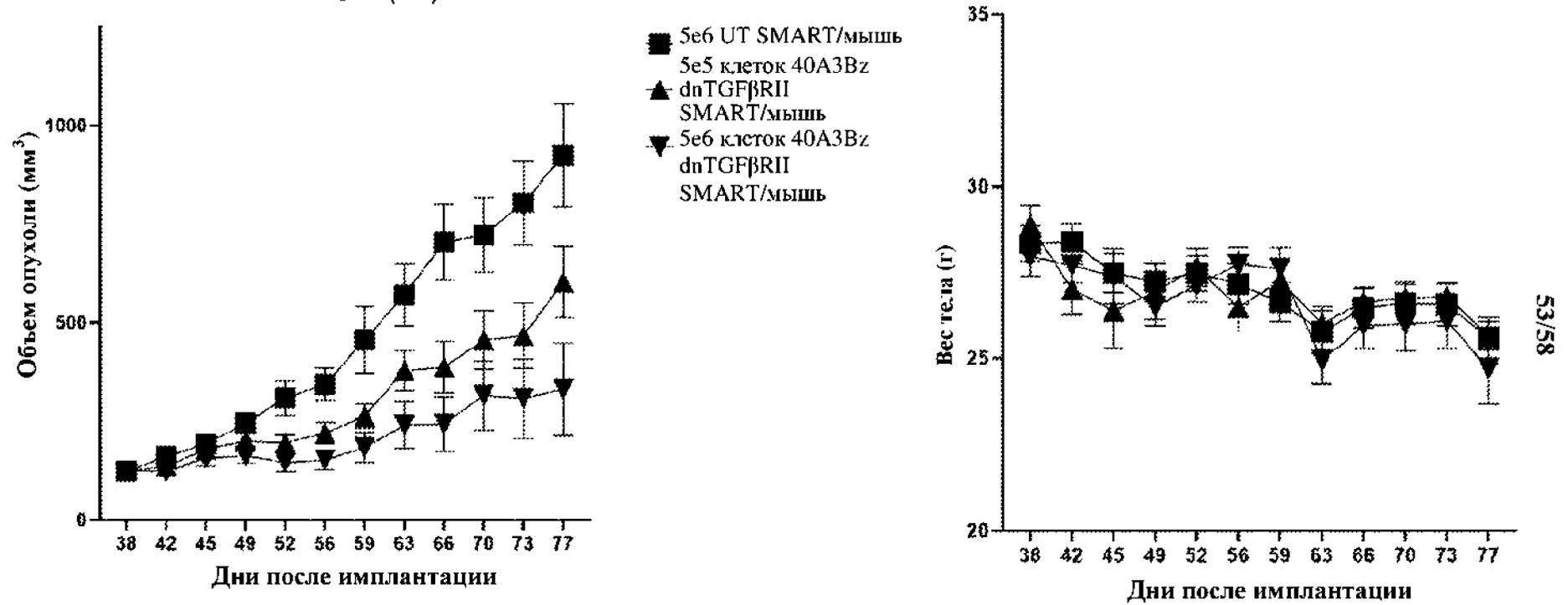
52/58

Фиг. 9D

Lucap 147

Мембранный STEAP2 (1+, 5)

TGFb (n/a)

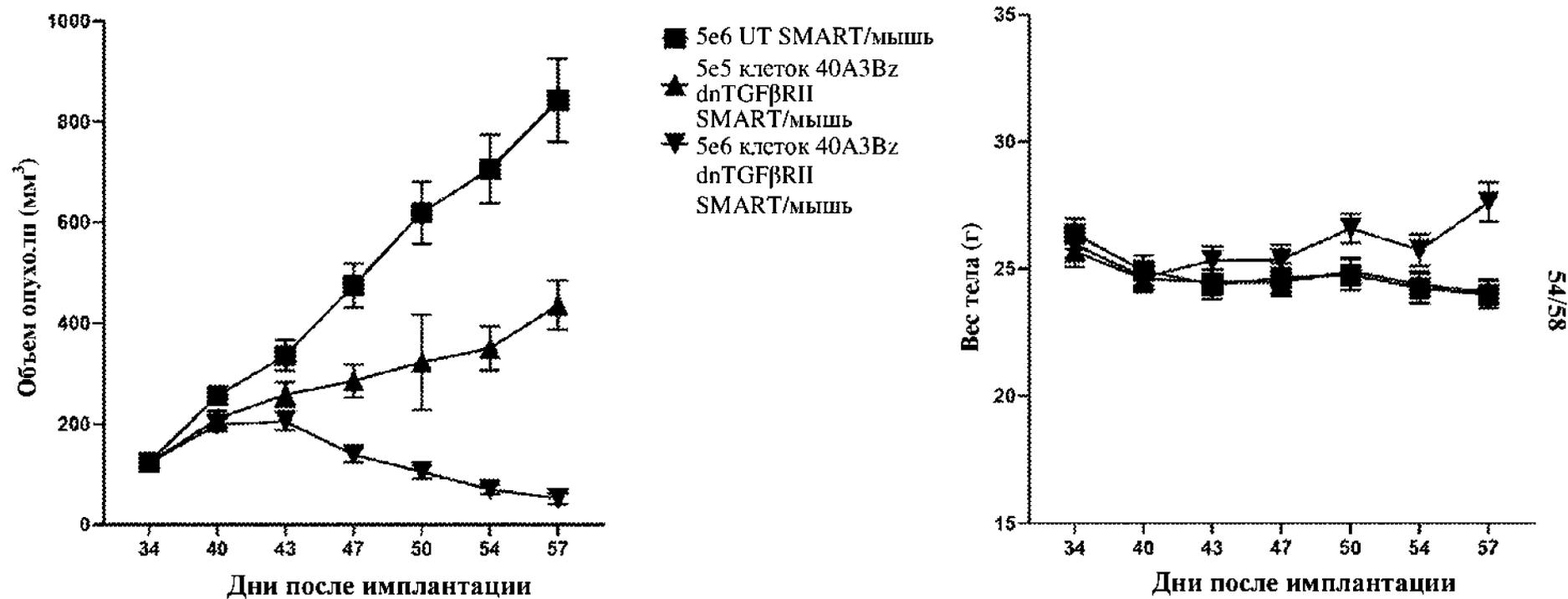


Фиг. 9Е

Lucap 73

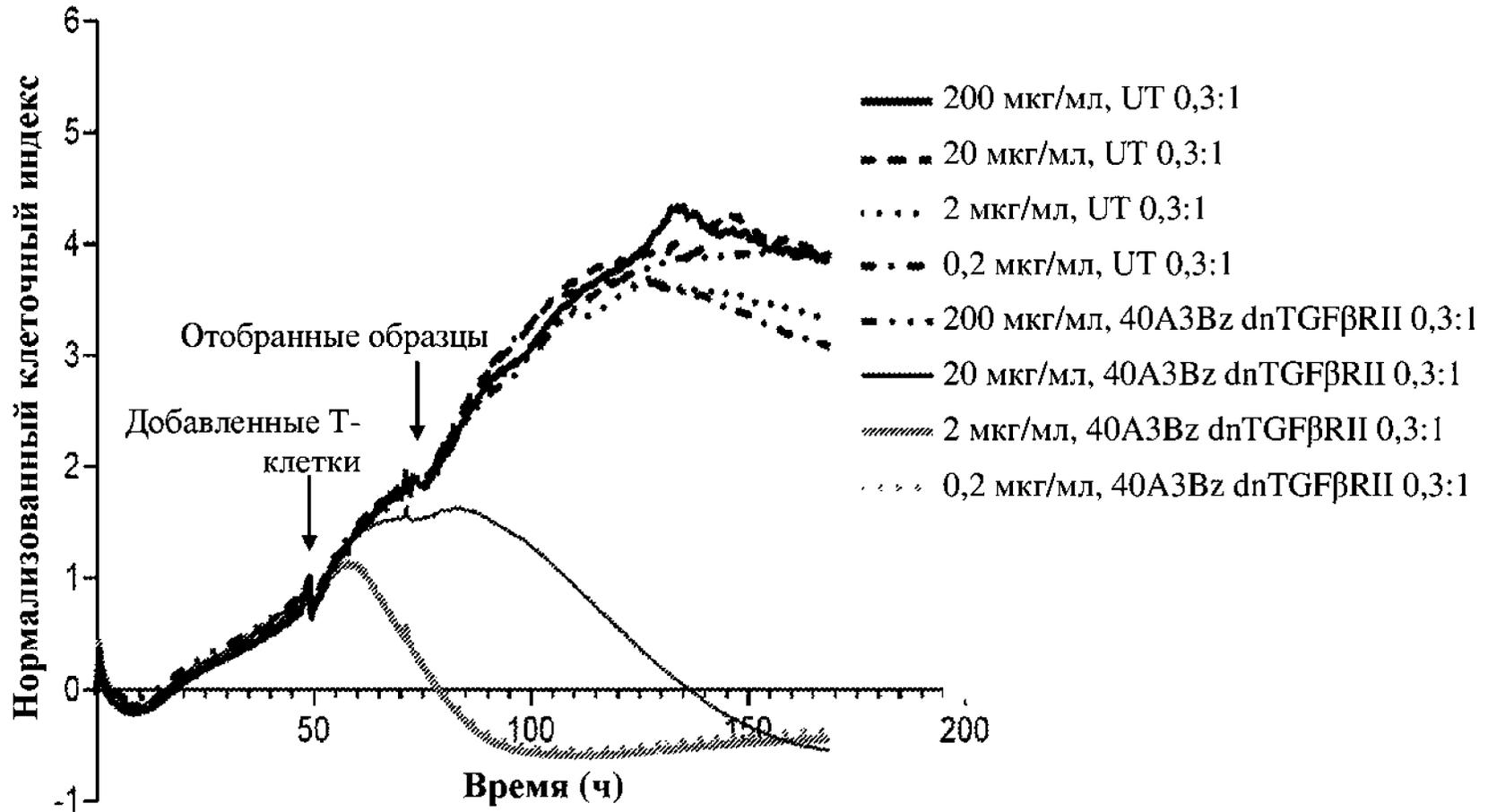
Мембранный STEAP2 (1+, 3)

TGFb (n/a)

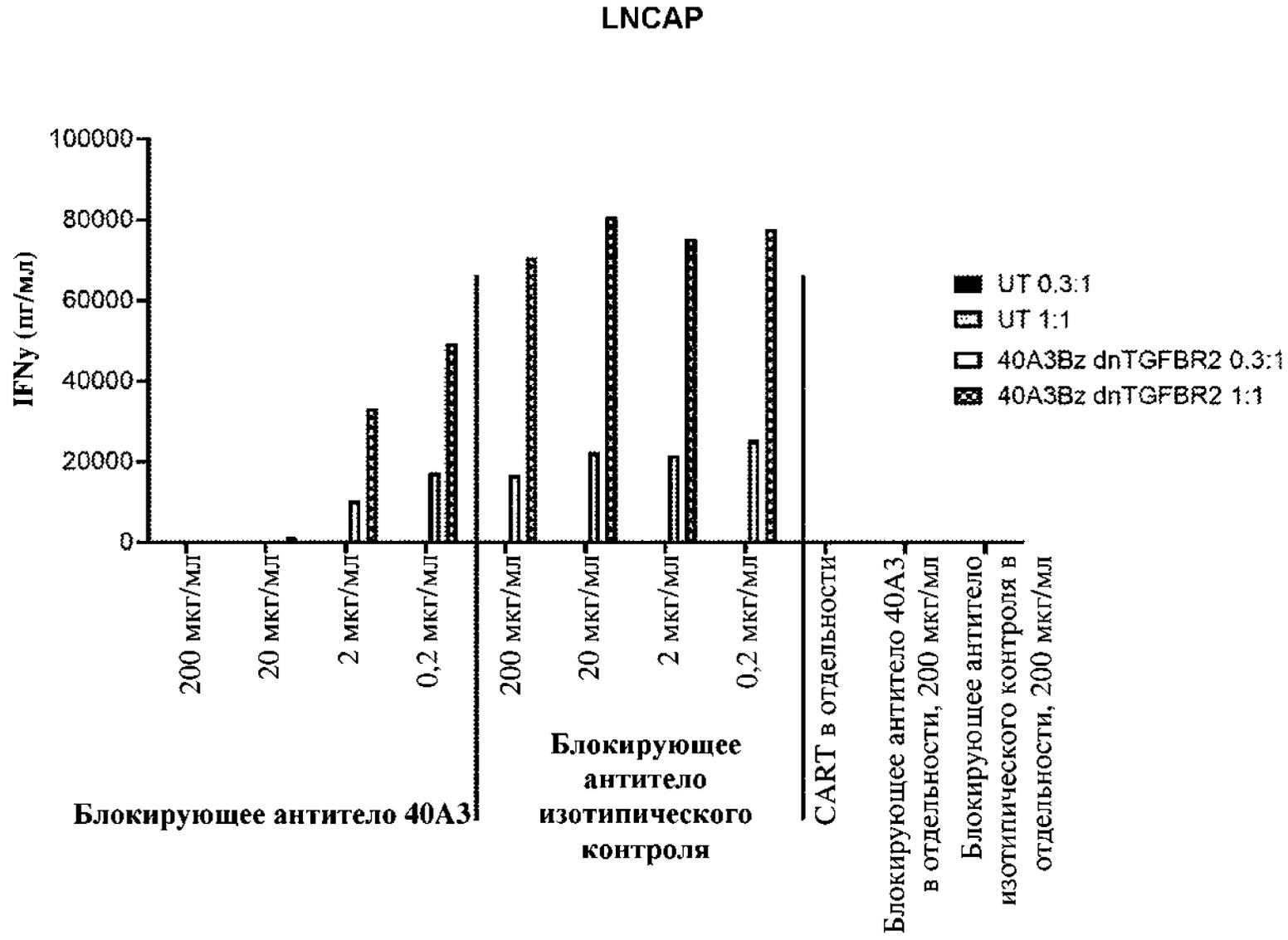


Фиг. 9F

LNCAP

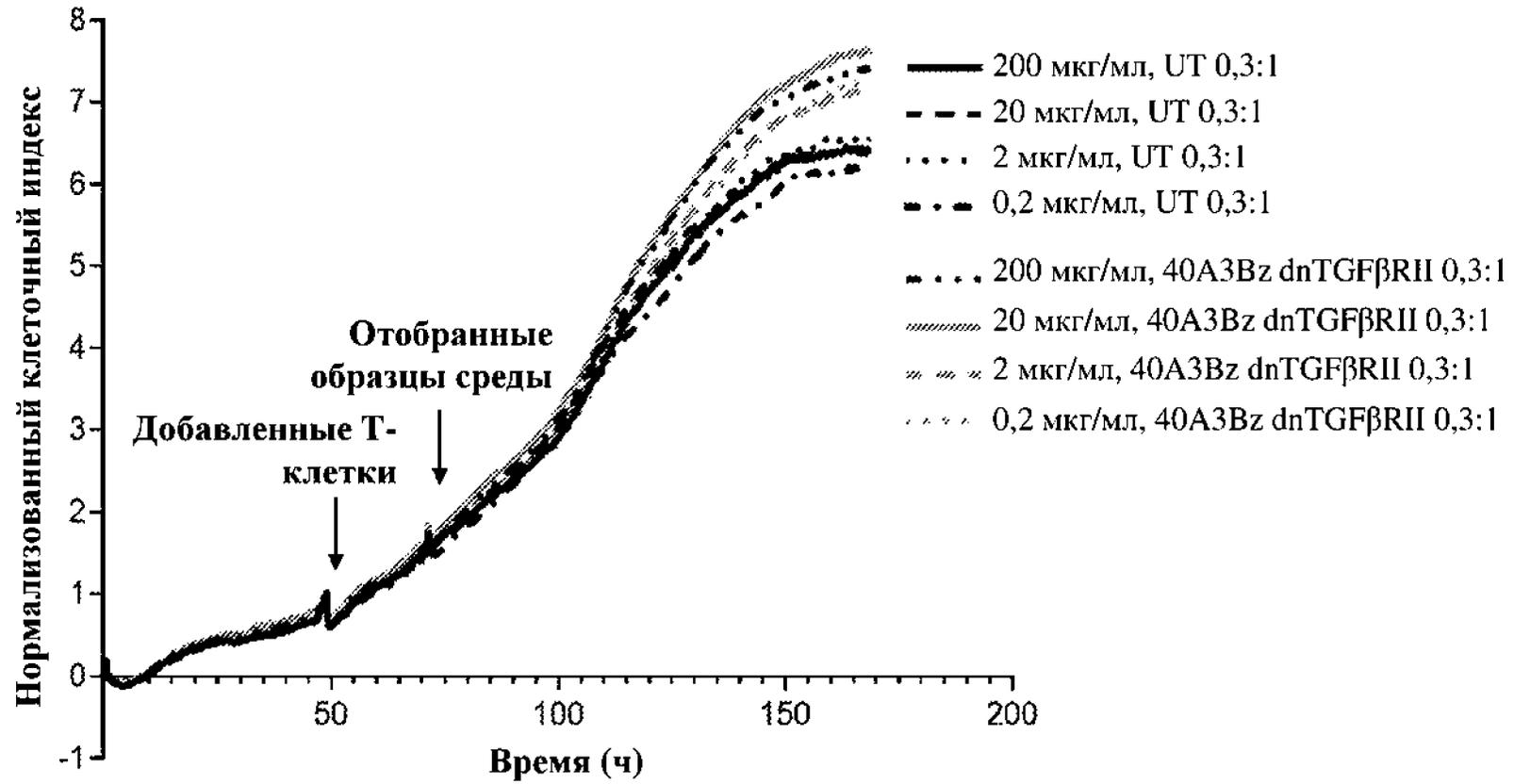


Фиг. 10А



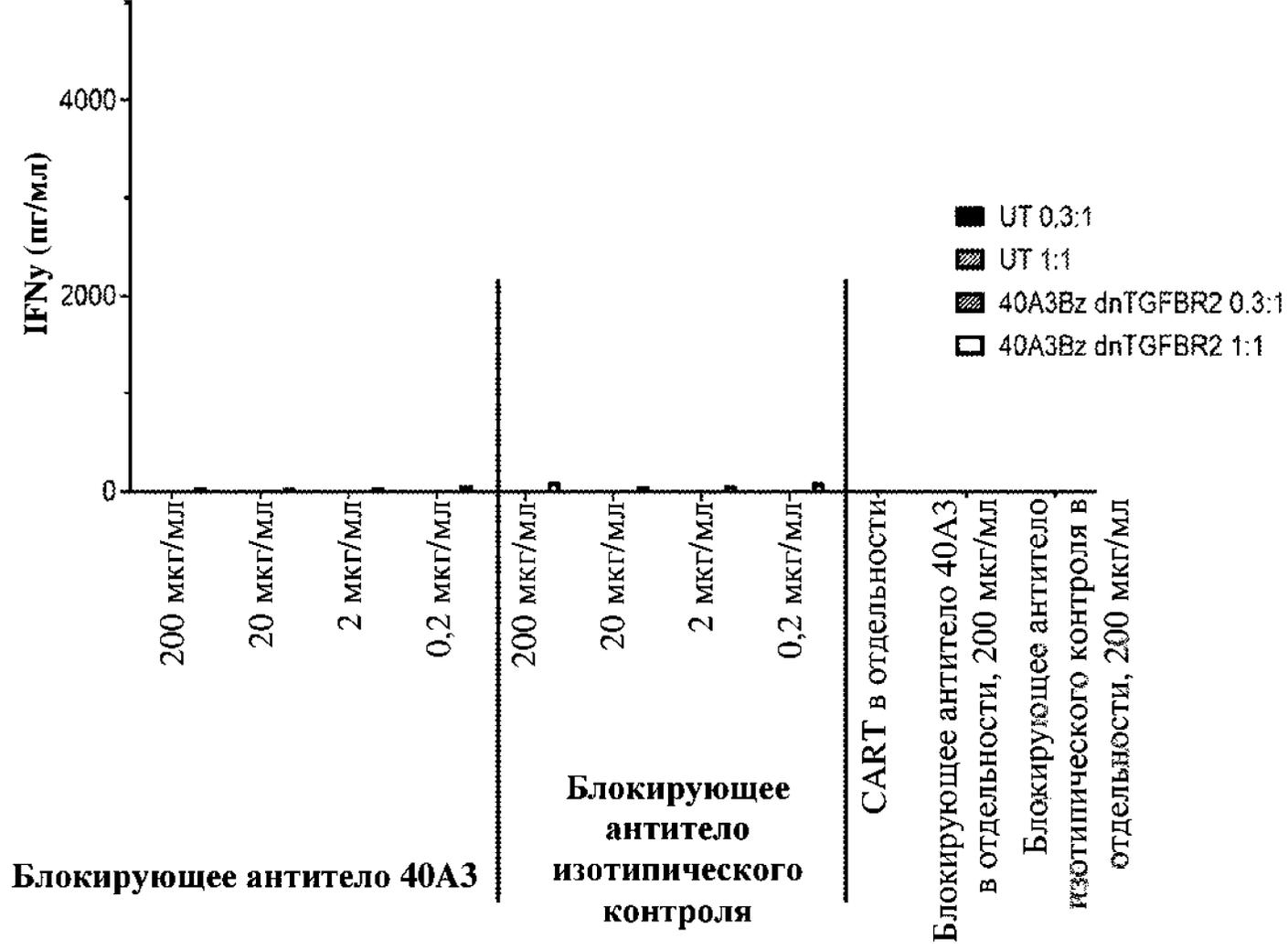
Фиг. 10В

LNCAP STEAP2 CRISPR



Фиг. 10С

LNCAP STEAP2 CRISPR



Фиг. 10D