РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 2017 123 548 (13) A

(51) МПК
C12N 5/07 (2010.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: **2017123548, 04.12.2015**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
05.12.2014 US 62/088,309

(43) Дата публикации заявки: **14.01.2019** Бюл. № **02**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **05.07.2017**

(86) Заявка PCT:
US 2015/064112 (04.12.2015)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2016/090320 (09.06.2016)

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

(71) Заявитель(и):
МЕМОРИАЛ СЛОАН-КЕТТЕРИНГ КЭНСЕР СЕНТЕР (US),
ЕУРЕКА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
БРЕНТДЖЕНС Ренье Дж. (US),
СМИТ Эрик Л. (US),
ЛЮ Чэн (US)

(54) **ХИМЕРНЫЕ АНТИГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, НАЦЕЛЕННЫЕ НА АНТИГЕН СОЗРЕВАНИЯ В-КЛЕТОК, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный домен, где внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) человеческого антитела, который специфически связывается с антигеном созревания В-клеток (BMCA).

2. CAR по п. 1, где человеческий scFv из CAR связывается с антигеном созревания В-клеток (BMCA) с аффинностью связывания (K_d), составляющей от примерно 1×10^{-9} М до примерно 3×10^{-6} М.

3. CAR по п. 1 или 2, где человеческий scFv из CAR связывается с антигеном созревания В-клеток (BMCA) с аффинностью связывания (K_d), составляющей от примерно 1×10^{-9} М до примерно 1×10^{-8} М.

4. CAR по любому из пп. 1-3, где человеческий scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно

RU 2017123548 A

90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из: SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65.

5. CAR по любому из пп. 1-4, где человеческий scFv содержит: вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65, а также их консервативных модификаций.

6. CAR по любому из пп. 1-5, где человеческий scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65.

7. CAR по п. 6, где человеческий scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21.

8. CAR по п. 6, где человеческий scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53.

9. CAR по п. 6, где человеческий scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 57.

10. CAR по п. 6, где человеческий scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61.

11. CAR по п. 6, где человеческий scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 65.

12. CAR по любому из пп. 1-11, где человеческий scFv содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66.

13. CAR по любому из пп. 1-12, где человеческий scFv содержит: вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66, а также их консервативных модификаций.

14. CAR по любому из пп. 1-13, где человеческий scFv содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66.

15. CAR по п. 14, где человеческий scFv содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22.

16. CAR по п. 14, где человеческий scFv содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54.

17. CAR по п. 14, где человеческий scFv содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 58.

18. CAR по п. 14, где человеческий scFv содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 62.

19. CAR по п. 14, где человеческий scFv содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 66.

20. CAR по любому из пп. 1-19, где человеческий scFv содержит: (а) вариабельную

RU 2017123548 A

область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66.

21. CAR по любому из пп. 1-20, где человеческий scFv содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65, а также их консервативных модификаций, и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66, а также их консервативных модификаций.

22. CAR по любому из пп. 1-21, где человеческий scFv содержит (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66.

23. CAR по п. 22, где человеческий scFv содержит:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2;

(b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6;

(c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10;

(d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14;

(e) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18;

(f) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, и вариабельную область легкой

RU 2017123548 A

цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22;

(g) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 25, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 26;

(h) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 29, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 30;

(i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 33, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 34;

(j) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 37, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38;

(k) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 41, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 42;

(l) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 45, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 46;

(m) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 49, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 50;

(n) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54;

(o) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 57, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 58;

(p) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 62; или

(q) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 65, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 66.

24. CAR по п. 23, где человеческий scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22.

RU 2017123548 A

25. CAR по п. 23, где человеческий scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54.

26. CAR по п. 23, где человеческий scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 57; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 58.

27. CAR по п. 23, где человеческий scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 62.

28. CAR по п. 23, где человеческий scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 65; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 66.

29. CAR по любому из пп. 1-28, где человеческий scFv содержит линкер между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи человеческого scFv.

30. CAR по любому из пп. 1-29, где человеческий scFv содержит: (a) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 и 187, а также их консервативных модификаций; и (b) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 и 190, а также их консервативных модификаций.

31. CAR по п. 30, где человеческий scFv содержит: (a) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 и 186, а также их консервативных модификаций; и (b) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 и 189, а также их консервативных модификаций.

32. CAR по п. 30 или 31, где человеческий scFv содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 и 185, а также их консервативных модификаций; и (b) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 и 188, а также их консервативных модификаций.

33. CAR по любому из пп. 1-32, где человеческий scFv содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 и 185; (b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 и 186; (c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 и 187; (d) CDR1 вариабельной

RU 2017123548 A

области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 и 188; (e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 и 189; и (f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 и 190.

34. CAR по любому из пп. 1-33, где человеческий scFv содержит:

(a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 89, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 90, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 91, или ее консервативные модификации;

(b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 95, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 96, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 97, или ее консервативные модификации;

(c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 101, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 102, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 103, или ее консервативные модификации;

(d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 107, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 108, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 109, или ее консервативные модификации;

(e) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 113, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 114, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 115, или ее консервативные модификации;

(f) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121, или ее консервативные модификации;

(g) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

RU 2017123548 A

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 125, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 126, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 127, или ее консервативные модификации;

(h) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 131, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 132, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 133, или ее консервативные модификации;

(i) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 137, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 138, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 139, или ее консервативные модификации;

(j) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 143, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 144, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 145, или ее консервативные модификации;

(k) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 149, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 150, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 151, или ее консервативные модификации;

(l) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 155, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 156, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 157, или ее консервативные модификации;

(m) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 161, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 162, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 163, или ее консервативные модификации;

(n) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 167, или ее консервативные

RU 2017123548 A

модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 168, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 169, или ее консервативные модификации;

(o) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 173, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 174, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 175, или ее консервативные модификации;

(p) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 179, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 180, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 181, или ее консервативные модификации; или

(q) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 185, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 186, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 187, или ее консервативные модификации.

35. CAR по п. 34, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 167; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 168; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 169.

36. CAR по п. 34, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 173; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 174; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 175.

37. CAR по п. 34, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 185; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 186; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 187.

38. CAR по п. 34, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121.

RU 2017123548 A

39. CAR по п. 34, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 179; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 180; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 181.

40. CAR по любому из пп. 1-39, где человеческий scFv содержит:

(a) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 92, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 93, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 94, или ее консервативные модификации;

(b) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 98, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 99, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 100, или ее консервативные модификации;

(c) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 104, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 105, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 106, или ее консервативные модификации;

(d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 110, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 111, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 112, или ее консервативные модификации;

(e) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 116, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 117, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 118, или ее консервативные модификации;

(f) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124, или ее консервативные модификации;

(g) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 128, или ее консервативные

RU 2017123548 A

модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 129, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 130, или ее консервативные модификации;

(h) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 134, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 135, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 136, или ее консервативные модификации;

(i) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 140, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 141, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 142, или ее консервативные модификации;

(j) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 146, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 147, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 148, или ее консервативные модификации;

(k) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 152, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 153, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 154, или ее консервативные модификации;

(l) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 158, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 159, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 160, или ее консервативные модификации;

(m) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 164, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 165, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 166, или ее консервативные модификации;

(n) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 170, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную

RU 2017123548 A

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 171, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 172, или ее консервативные модификации;

(o) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 176, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 177, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 178, или ее консервативные модификации;

(p) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 182, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 183, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 184, или ее консервативные модификации; или

(q) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 188, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 189, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 190, или ее консервативные модификации.

41. CAR по п. 40, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 170; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 171; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 172.

42. CAR по п. 40, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 176; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 177; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 178.

43. CAR по п. 40, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 188; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 189; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 190.

44. CAR по п. 40, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124.

45. CAR по п. 40, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области легкой

RU 2017123548 A

цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 182; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 183; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 184.

46. CAR по любому из пп. 1-45, где человеческий scFv содержит:

(a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 89; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 90; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 91; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 92; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 93; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 94;

(b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 95; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 96; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 97; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 98; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 99; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 100;

(c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 101; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 102; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 103; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 104; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 105; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 106;

(d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 107; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 108; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 109; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 110; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 111; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 112;

(e) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 113; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 114; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

RU 2017123548 A

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 115; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 116; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 117; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 118;

(f) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124;

(g) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 125; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 126; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 127; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 128; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 129; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 130;

(h) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 131; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 132; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 133; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 134; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 135; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 136;

(i) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 137; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 138; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 139; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 140; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 141; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 142;

(j) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 143; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 144; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

RU 2017123548 A

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 145; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 146; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 147; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 148;

(k) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 149; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 150; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 151; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 152; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 153; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 154;

(l) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 155; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 156; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 157; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 158; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 159; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 160;

(m) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 161; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 162; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 163; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 164; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 165; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 166;

(n) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 167; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 168; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 169; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 170; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 171; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 172;

(o) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 173; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 174; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

RU 2017123548 A

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 175; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 176; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 177; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 178;

(p) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 179; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 180; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 181; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 182; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 183; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 184; или

(q) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 185; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 186; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 187; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 188; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 189; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 190.

47. CAR по п. 46, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 167; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 168; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 169; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 170; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 171; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 172.

48. CAR по п. 46, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 173; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 174; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 175; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 176; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 177; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 178.

49. CAR по п. 46, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 185; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 186; CDR3 вариабельной области

RU 2017123548 A

тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 187; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 188; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 189; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 190.

50. CAR по п. 46, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124.

51. CAR по п. 46, где человеческий scFv содержит: CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 179; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 180; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 181; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 182; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 183; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 184.

52. CAR по любому из пп. 1-51, где BCMA содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 71.

53. CAR по любому из пп. 1-52, где человеческий scFv связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71.

54. CAR по п. 53, где человеческий scFv содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, и V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22.

55. CAR по п. 53 или 54, где человеческий scFv содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124.

56. CAR по любому из пп. 1-55, где человеческий scFv содержит сигнальный пептид, который ковалентно связан с 5□-концом внеклеточного антигенсвязывающего домена.

57. CAR по любому из пп. 1-56, где трансмембранный домен содержит полипептид CD8, полипептид CD28, полипептид CD3ζ, полипептид CD4, полипептид 4-1BB, полипептид OX40, полипептид ICOS, полипептид CTLA-4, полипептид PD-1, полипептид LAG-3, полипептид 2B4, полипептид BTLA, синтетический пептид (не на основе белка, связанного с иммунным ответом) или их сочетание.

RU 2017123548 A

58. CAR по п. 57, где трансмембранный домен содержит полипептид CD8.

59. CAR по п. 57, где трансмембранный домен содержит полипептид CD28.

60. CAR по любому из пп. 1-59, где внутриклеточный домен содержит полипептид CD3ζ.

61. CAR по любому из пп. 1-60, где внутриклеточный домен дополнительно содержит по меньшей одну сигнальную область.

62. CAR по п. 61, где по меньшей мере одна сигнальная область содержит полипептид CD28, полипептид 4-1BB, полипептид OX40, полипептид ICOS, полипептид DAP-10, полипептид PD-1, полипептид CTLA-4, полипептид LAG-3, полипептид 2B4, полипептид BTLA, синтетический пептид (не на основе белка, связанного с иммунным ответом) или их сочетание.

63. CAR по п. 61 или 62, где сигнальная область представляет собой костимулирующую сигнальную область.

64. CAR по п. 63, где по меньшей мере одна костимулирующая сигнальная область содержит полипептид CD28, полипептид 4-1BB, полипептид OX40, полипептид ICOS, полипептид DAP-10 или их сочетание.

65. CAR по п. 64, где по меньшей мере одна костимулирующая сигнальная область содержит полипептид CD28.

66. CAR по п. 64, где по меньшей мере одна костимулирующая сигнальная область содержит полипептид 4-1BB.

67. CAR по любому из пп. 61-65, где трансмембранный домен содержит полипептид CD28, внутриклеточный домен содержит полипептид CD3ζ и сигнальный домен содержит полипептид CD28.

68. CAR по любому из пп. 61-64 и 66, где трансмембранный домен содержит полипептид CD8, внутриклеточный домен содержит полипептид CD3ζ и сигнальный домен содержит полипептид 4-1BB.

69. CAR по любому из пп. 1-68, который экспрессируется рекомбинантно.

70. CAR по любому из пп. 1-69, который экспрессируется с вектора.

71. CAR по п. 70, где вектор представляет собой γ-ретровирусный вектор.

72. Выделенная иммунореактивная клетка, содержащая CAR по любому из предшествующих пунктов.

73. Выделенная иммунореактивная клетка по п. 72, которая трансдуцирована CAR.

74. Выделенная иммунореактивная клетка по п. 72 или 73, отличающаяся тем, что CAR конститутивно экспрессируется на поверхности иммунореактивной клетки.

75. Выделенная иммунореактивная клетка по любому из пп. 72-74, которая дополнительно трансдуцирована по меньшей мере одним костимулирующим лигандом, вследствие чего иммунореактивная клетка экспрессирует по меньшей мере один костимулирующий лиганд.

76. Выделенная иммунореактивная клетка по п. 75, отличающаяся тем, что по меньшей мере один костимулирующий лиганд выбирают из группы, состоящей из 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14, а также их сочетаний.

77. Выделенная иммунореактивная клетка по любому из пп. 72-76, которая дополнительно трансдуцирована по меньшей мере одним цитокином, вследствие чего иммунореактивная клетка секретирует по меньшей мере один цитокин.

78. Выделенная иммунореактивная клетка по п. 77, отличающаяся тем, что по меньшей мере один цитокин выбирают из группы, состоящей из IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, а также их сочетаний.

79. Выделенная иммунореактивная клетка по любому из пп. 72-78, которую выбирают из группы, состоящей из Т-клетки, клетки-естественного киллера (NK), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL), регуляторной Т-клетки, человеческой эмбриональной стволовой

RU 2017123548 A

клетки, лимфоидной клетки-предшественника, клетки-предшественника Т-клетки и плюрипотентной стволовой клетки, из которой могут дифференцироваться лимфоидные клетки.

80. Выделенная иммунореактивная клетка по п. 79, представляющая собой Т-клетку.

81. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая химерный антиген рецептор (CAR) по любому из пп. 1-71.

82. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п. 81, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 207.

83. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п. 81, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 208.

84. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п. 81, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 209.

85. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п. 81, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 229.

86. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п. 81, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 230.

87. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п. 81, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 231.

88. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п. 81, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 232.

89. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п. 81, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 233.

90. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п. 81, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 234.

91. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п. 81, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 235.

92. Вектор, содержащий выделенную молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 81-91.

93. Вектор по п. 92, представляющий собой γ-ретровирусный вектор.

94. Клетка-хозяин, экспрессирующая молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 81-91.

95. Клетка-хозяин по п. 94, представляющая собой Т-клетку.

96. Способ уменьшения опухолевой нагрузки у субъекта, включающий введение эффективного количества иммунореактивной клетки по любому из пп. 72-80 субъекту, в результате чего индуцируется гибель опухолевых клеток у субъекта.

97. Способ по п. 96, приводящий к уменьшению количества опухолевых клеток.

98. Способ по п. 96, приводящий к уменьшению размера опухоли.

99. Способ по п. 96, приводящий к уничтожению опухоли у субъекта.

100. Способ по любому из пп. 96-99, где опухоль выбирают из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема.

101. Способ по п. 100, где опухоль представляет собой множественную миелому.

102. Способ по любому из пп. 96-101, где субъект является человеком.

103. Способ по любому из пп. 96-102, где иммунореактивная клетка представляет собой Т-клетку.

104. Способ увеличения или продления срока выживания субъекта, имеющего неоплазию, включающий введение эффективного количества иммунореактивной клетки по любому из пп. 72-80 субъекту, в результате чего увеличивается или продлевается срок выживания субъекта.

RU 2017123548 A

105. Способ по п. 104, где неоплазию выбирают из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема.

106. Способ по п. 105, где неоплазия представляет собой множественную миелому.

107. Способ по любому из пп. 104-106, приводящий к уменьшению или уничтожению опухолевой нагрузки у субъекта.

108. Способ получения иммунореактивной клетки, которая связывается с антигеном созревания В-клеток (BMCA), включающий введение в иммунореактивную клетку нуклеотидной последовательности, кодирующей химерный антигенный рецептор (CAR), который содержит внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный домен, где внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит человеческий scFv, который специфически связывается с BMCA.

109. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество иммунореактивной клетки по любому из пп. 72-80 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

110. Фармацевтическая композиция по п. 109, предназначенная для лечения неоплазии.

111. Фармацевтическая композиция по п. 110, где неоплазию выбирают из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема.

112. Фармацевтическая композиция по п. 111, где неоплазия представляет собой множественную миелому.

113. Набор для лечения неоплазии, включающий иммунореактивную клетку по любому из пп. 72-80.

114. Набор по п. 113, дополнительно включающий письменные инструкции по применению иммунореактивной клетки для лечения субъекта, имеющего неоплазию.

115. Набор по п. 113 или 114, где неоплазию выбирают из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема.

116. Набор по п. 115, где неоплазия представляет собой множественную миелому.

RU 2017123548 A