



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104160** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61K 31/7068** (2006.01)  
**A61P 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2011 08055</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Лежен Паскаль (FR),</b> <b>Вріньо Патрісія (FR)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>27.11.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>САНОФІ,</b> 174 Avenue de France, F-75013 Paris, France (FR)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.01.2014</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>08291118.1</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 1914242 A, 23.04.2008 WO 2006/099875 A, 28.09.2006 WO 99/62526 A, 09.12.1999 ELLIS JONATHAN H ET AL: "Engineered anti-CD38 monoclonal antibodies for immunotherapy of multiple myeloma" JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 155, no. 2, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 925-937, XP002146232
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>28.11.2008</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.10.2011, Бюл.№ 19</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.01.2014, Бюл.№ 1</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/IB2009/055391, 27.11.2009</b>	

**(54) ПРОТИПУХЛИННІ КОМБІНАЦІЇ, ЯКІ МІСТЯТЬ АНТИТІЛА, ЩО СПЕЦИФІЧНО РОЗПІЗНАЮТЬ CD38, І ЦИТАРАБІН**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується протипухлинної фармацевтичної комбінації, що містить антитіло, яке специфічно розпізнає CD38, і цитарабін.

UA 104160 C2



Даний винахід належить до комбінацій моноклональних антитіл, спрямованих проти CD38, і цитарабіну, що мають терапевтичну ефективність при лікуванні новоутворень.

CD38 являє собою трансмембранний глікопротеїн II типу масою 45 кДа з довгим С-кінцевим позаклітинним доменом і коротким N-кінцевим цитоплазматичним доменом. Білок CD38 являє собою біфункціональний ектофермент, що може каталізувати перетворення  $\text{NAD}^+$  у циклічну АДФ-рибозу (цАДФР), а також гідролізувати цАДФР в АДФ-рибозу. CD38 піддається підвищувальній регуляції і втягнений у багато які гемопоетичні злоякісні пухлини.

Моноклональні антитіла 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 і 38SB39, які специфічно розпізнають CD38, описані в заявці РСТ WO2008/047242. Вказані антитіла проти CD38 здатні убивати  $\text{CD38}^+$  клітини за допомогою трьох різних цитотоксичних механізмів: індукції апоптозу, антитілозалежної клітиноопосередкованої цитотоксичності (АЗКЦ) і комплементзалежної цитотоксичності (КЗЦ). Крім того, ці антитіла здатні безпосередньо індукувати апоптоз  $\text{CD38}^+$  клітин, навіть за відсутності клітин строми або цитокінів стромального походження. Цитарабін являє собою антиметаболічний засіб, який використовується у хіміотерапії. Зберігається потреба в новому й ефективному лікарському засобі для лікування злоякісних пухлин.

У рамках даного винаходу виявлено, що ефективність гуманізованих антитіл проти CD38 можна значно удосконалити, коли їх вводять у поєднанні щонайменше з однією речовиною, яка має терапевтичну ефективність при лікуванні злоякісних пухлин і має механізм, ідентичний одному з гуманізованих антитіл проти CD38 або відмінний від нього, і який обмежений в даному винаході цитарабіном.

Термін «антитіло» використовують у даному документі в найширшому змісті, і конкретно він охоплює моноклональні антитіла (включаючи повнорозмірні моноклональні антитіла) будь-якого ізотипу, такого як IgG, IgM, IgA, IgD і IgE, поліклональні антитіла, поліспецифічні антитіла, химерні антитіла і фрагменти антитіл. Типове IgG антитіло складається з двох ідентичних важких ланцюгів і двох ідентичних легких ланцюгів, які з'єднані дисульфідними зв'язками. Кожен важкий і легкий ланцюг містить константну область і варіабельну область. Кожна варіабельна область містить три сегменти, які називають «областями, які визначають комплементарність» («CDR») або «гіперваріабельними областями», що головним чином відповідають за зв'язування з епітопом антигену. Їх звичайно позначають як CDR1, CDR2 і CDR3 і послідовно нумерують з N-кінця. Більш консервативні ділянки варіабельних областей за межами CDR називають «каркасними областями».

Як застосовують у даному документі, « $V_H$ » або « $VH$ » належить до варіабельної області важкого ланцюга імуноглобуліну антитіла, включаючи важкий ланцюг фрагмента Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' або F(ab')<sub>2</sub>. Посилання на « $V_L$ » або « $VL$ » належить до варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну антитіла, включаючи легкий ланцюг фрагмента Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' або F(ab')<sub>2</sub>.

Антитіло 38SB13 містить щонайменше один важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO: 50, і щонайменше один легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO: 38, вказаний важкий ланцюг містить три послідовних CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO: 1, 2 і 3, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовних CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO: 4, 5 і 6.

Антитіло 38SB18 містить щонайменше один важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO: 52, і щонайменше один легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO: 40, вказаний важкий ланцюг містить три послідовних CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO: 7, 8 і 9, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовних CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO: 10, 11 і 12.

Антитіло 38SB19 містить щонайменше один важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO: 54, і щонайменше один легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO: 42, вказаний важкий ланцюг містить три послідовних CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO: 13, 81 і 15, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовних CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO: 16, 17 і 18.

Антитіло 38SB30 містить щонайменше один важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO: 56, і щонайменше один легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO: 44, вказаний важкий ланцюг містить три послідовних CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO: 19, 20 і 21, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовних CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO: 22, 23 і 24.

Антитіло 38SB31 містить щонайменше один важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO: 58, і щонайменше один легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO: 46, вказаний важкий ланцюг містить три послідовних CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO: 25, 26 і 27, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовних CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO: 28, 29 і 30.

Антитіло 38SB39 містить щонайменше один важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO: 60, і щонайменше один легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO: 48, вказаний важкий ланцюг містить три послідовних CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO: 31, 32 і 33, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовних CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO: 34, 35 і 36.

Гібридомні клітинні лінії, які продукують антитіла миші проти CD38 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 і 38SB39 здані на збереження в Американську колекцію типових культур (10801 University Bid, Manassas, VA, 20110-2209, USA), 21 червня 2006 року, під номерами депозитів PTA-7667, PTA-7669, PTA-7670, PTA-7666, PTA-7668 і PTA-7671, відповідно (як описано в WO 2008/047242).

Термін «гуманізоване антитіло», як застосовують у даному документі, належить до химерного антитіла, що містить мінімальну послідовність, отриману з імуноглобуліну, який не є людським. Метою гуманізації є зниження імуногенності ксеногенного антитіла, такого як мишаче антитіло, для введення людині, при цьому зберігаючи повну афінність і специфічність зв'язування антитіла з антигеном. Гуманізовані антитіла або антитіла, адаптовані для того, щоб інші ссавці не розвивали на них імунну реакцію, можна одержати, використовуючи декілька способів, таких як зміна поверхні і трансплантація CDR. Як застосовують у даному документі, у способі зміни поверхні використовують поєднання молекулярного моделювання, статистичного аналізу і мутагенезу для зміни поверхонь варіабельних областей антитіла, що не належить до CDR, щоб домогтися подібності з поверхнями відомих антитіл цільового організму-хазяїна. Спосіб трансплантації CDR включає заміну областями, які визначають комплементарність, наприклад, антитіла миші, у каркасному домені людини, наприклад, див. WO 92/22653. Гуманізовані химерні антитіла переважно мають константні області і варіабельні області, відмінні від областей, які визначають комплементарність (CDR), отримані по суті або винятково з відповідних областей антитіла людини і CDR, отримані по суті або винятково від ссавця, який відрізняється від людини.

Стратегії і способи зміни поверхні антитіл, а також інші способи зниження імуногенності антитіл усередині іншого організму-хазяїна, розкриті в патенті США 5639641, який включений у даний документ у повному обсязі за допомогою посилання. Антитіла можна гуманізувати, використовуючи множини інших способів, включаючи трансплантацію CDR (EP 0239400; WO 91/09967; патенти США NO: 5530101 і 5585089), або покриття зміни поверхні (EP 0592106; EP 0519596; Padlan E. A., 1991, Molecular Immunology 28(4/5): 489-498; Studnicka G. M. et al., 1994, Protein Engineering, 7(6): 805-814; Roguska M.A. et al., 1994, PNAS, 91: 969-973), перестановку ланцюгів (патент США NO: 5565332) і ідентифікацію гнучких залишків (PCT/US2008/074381). Антитіла людини можна одержати великою кількістю відомих у даній галузі способів, включаючи способи фагового дисплея. Також див. патенти США NO: 4444887, 4716111, 5545806 і 5814318; і публікації міжнародних патентних заявок NO: WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735 і WO 91/10741 (вказані матеріали включені в повному обсязі за допомогою посилання).

Антитіла проти CD38 з фармацевтичної комбінації за даним винаходом являють собою гуманізовані антитіла, які розпізнають CD38 і убивають CD38<sup>+</sup> клітини за допомогою апоптозу, АЗКЦ і КЗЦ. У додатковому варіанті здійснення гуманізовані антитіла за винаходом здатні убивати вказані CD38<sup>+</sup> клітини за допомогою апоптозу навіть за відсутності клітин стромы або цитокінів стромального походження.

Переважаючим варіантом такого гуманізованого антитіла є гуманізоване антитіло 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 або 38SB39 або його фрагмент, що зв'язує епітоп.

CDR з антитіл 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 і 38SB39 установлювали за допомогою моделювання, а їхні молекулярні структури передбачали. Таким чином, в одному з варіантів здійснення даний винахід належить до гуманізованих антитіл або їх фрагментів, які зв'язують епітоп, що містить одну або декілька CDR, що містять амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 і 81. У переважному варіанті здійснення передбачена гуманізована версія 38SB13, що містить щонайменше один

важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, що містять амінокислотні послідовності, представлені в SEQ ID NO: 1, 2 і 3, і де вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, що містять амінокислотні послідовності, представлені в SEQ ID NO: 4, 5 і 6. В іншому переважному варіанті здійснення передбачена гуманізована версія 38SB18, що містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, що містять амінокислотні послідовності, представлені в SEQ ID NO: 7, 8 і 9, і де вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, що містять амінокислотні послідовності, представлені в SEQ ID NO: 10, 11 і 12. В іншому переважному варіанті здійснення передбачена гуманізована версія 38SB19, що містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, що містять амінокислотні послідовності, представлені в SEQ ID NO: 13, 81 і 15, і де вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, що містять амінокислотні послідовності, представлені в SEQ ID NO: 16, 17 і 18. В іншому переважному варіанті здійснення передбачена гуманізована версія 38SB30, що містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, що містять амінокислотні послідовності, представлені в SEQ ID NO: 19, 20 і 21, і де вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, що містять амінокислотні послідовності, представлені в SEQ ID NO: 22, 23 і 24. В іншому переважному варіанті здійснення передбачена гуманізована версія 38SB31, що містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, що містять амінокислотні послідовності, представлені в SEQ ID NO: 25, 26 і 27, і де вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, що містять амінокислотні послідовності, представлені в SEQ ID NO: 28, 29 і 30. В іншому переважному варіанті здійснення передбачена гуманізована версія 38SB39, що містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, що містять амінокислотні послідовності, представлені в SEQ ID NO: 31, 32 і 33, і де вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, що містять амінокислотні послідовності, представлені в SEQ ID NO: 34, 35 і 36.

В одному з варіантів здійснення даний винахід належить до гуманізованих антитіл або їх фрагментів, що містять  $V_H$ , який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи SEQ ID NO: 66 і 72. У переважному варіанті здійснення передбачене гуманізоване антитіло 38SB19, що містить  $V_H$ , який містить амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 66. В іншому переважному варіанті здійснення передбачене гуманізоване антитіло 38SB31, що містить  $V_H$ , який містить амінокислотну послідовність, представлену SEQ ID NO: 72.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до гуманізованих антитіл або їх фрагментів, що містять  $V_L$ , який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи SEQ ID NO: 62, 64, 68 і 70. У переважному варіанті здійснення передбачене гуманізоване антитіло 38SB19, що містить  $V_L$ , який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи SEQ ID NO: 62 і 64. В іншому переважному варіанті здійснення передбачене гуманізоване антитіло 38SB31, що містить  $V_L$ , який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи SEQ ID NO: 68 і 70.

Показано, що кожна гуманізована версія антитіл 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 і 38SB39 надзвичайно ефективна як засіб проти злоякісних пухлин. Їхнє одержання, фізичні властивості і корисні фармакологічні властивості описані в WO 2008/047242, що включена в даний документ як посилання в повному обсязі. Як правило, дози, використовувані для лікування людських істот, що залежать від факторів, зумовлених суб'єктами, що підлягають лікуванню, становлять від 1 до 150 мг/кг при пероральному введенні або від 1 до 150 мг/кг при внутрішньовенному введенні.

Цитозин-арабінозид або цитарабін або araC (торгова назва: Aracytin™) є антиметаболічним засобом (1 $\beta$ -арабінофуранозилцитозин). Цитарабін швидко перетворюється в цитозинарабінозидтрифосфосфат, який ушкоджує ДНК, коли клітинний цикл знаходиться в S фазі (синтез ДНК). Отже, більше всього ушкоджуються клітини, які швидко діляться, яким потрібно реплікувати ДНК для мітозу. Цитарабін також інгібує ферменти ДНК і РНК полімерази і нуклеотидредуктази, необхідні для синтезу ДНК.

В організмі цитарабін швидко дезамінується в неактивну похідну урацилу і, отже, його часто вводять за допомогою безупинної внутрішньовенної інфузії.

Один аспект за винаходом являє собою фармацевтичну композицію, що містить антитіло проти CD38 у поєднанні щонайменше з цитарабіном. Оскільки активність продуктів залежить від використовуваних доз, то можна використовувати більш низькі дози і підвищувати активність, при цьому знижуючи токсичні явища. Удосконалену ефективність комбінації за винаходом

можна продемонструвати шляхом визначення терапевтичного синергізму. Комбінація виявляє терапевтично синергізм, якщо вона терапевтично перевершує кращий засіб, який використовується у дослідженні окремо в його максимальній переносимій дозі або в найбільш протестованій дозі, коли в даного виду тварин не досягається токсичності.

Цю ефективність можна визначити кількісно, наприклад,  $\log_{10}$  смерті клітин, який визначають

$$\log_{10} \text{ смерті клітин} = T - C(\text{доб}) / 3,32 \times T_d,$$

де T-C представляє затримку росту пухлини, що являє собою середній час у днях для пухлин із групи лікування (T) і пухлин з контрольної групи (C) до досягнення попередньо визначеного значення (наприклад, 1 г), а  $T_d$  представляє час у днях, необхідний для подвоєння об'єму пухлини у контрольних тварин [T. H. Corbett et al., Cancer, 40: 2660-2680 (1977); F. M. Schabel et al., Cancer Drug Development, Part B, Methods in Cancer Research, 17: 3-51, New York, Academic Press Inc. (1979)]. Продукт вважають активним, якщо  $\log_{10}$  смерті клітин вищий або дорівнює 0,7. Продукт вважають дуже активним, якщо  $\log_{10}$  смерті клітин перевищує 2,8.

Комбінація, у якій кожен компонент буде присутній у дозі, як правило, яка не перевищує його максимальну переносиму дозу, буде виявляти терапевтичний синергізм, коли  $\log_{10}$  смерті клітин буде перевищувати значення  $\log_{10}$  смерті клітин кращого компонента, коли його вводять окремо і використовують у його максимальній переносимій дозі або в найбільш протестованій дозі.

Ефективність дії комбінацій на солідні пухлини можна визначити експериментально в такий спосіб:

на 0 добу тваринам, які беруть участь в експерименті, як правило, мишам, підшкірно трансплантують по обидва боки фрагмент пухлини масою від 30 до 60 мг. Тварин, які несуть пухлини, рандомізують, ґрунтуючись на розмірі їхніх пухлин до того, як їх піддавали різним впливам і контролям. Хіміотерапію починають, коли пухлини досягають попередньо визначеного розміру після трансплантації, у залежності від типу пухлини, а спостереження за тваринами ведуть щодня. Різні групи тварин зважують щодня в процесі лікування доти, поки не буде досягнута максимальна втрата маси і не відбудеться наступний набір повної маси. Потім групи зважують один або два рази на тиждень до закінчення дослідження.

Пухлини вимірюють від 1 до 5 разів на тиждень, у залежності від часу подвоєння пухлини, доти, поки пухлина не досягне приблизно 2 г або поки тварина не вмере (якщо це відбувається перш, ніж пухлина досягне 2 г). Некропсію тварин проводять безпосередньо після умиртвіння або смерті.

Противопухлинну активність визначають відповідно до різних зареєстрованих параметрів.

Результати, отримані при використанні комбінацій hu38SB19 і цитарабіну, які використані у їхніх оптимальних дозах, позначені далі в даному документі як приклади.

Отже, даний винахід також належить до фармацевтичних композицій, які містять комбінації за винаходом.

Компоненти, з яких складається комбінація, можна вводити одночасно, напіводночасно, окремо або розділити проміжком часу для того, щоб досягти максимальної ефективності комбінації; для кожного введення можна варіювати його тривалість від швидкого введення до безупинної перфузії.

У результаті, для цілей даного винаходу комбінації не обмежені винятково тими, які одержують за допомогою фізичного сполучення компонентів, але також включають ті, які допускають роздільне введення, яке може бути одночасним або розділене проміжком часу.

Композиції за винаходом переважно являють собою композиції, які можна вводити парентерально. Однак ці композиції можна вводити перорально, підшкірно або інтраперитонеально у випадку локалізованої регіонарної терапії.

Композиції для парентерального введення як правило являють собою фармацевтично прийнятні стерильні розчини або суспензії, що необов'язково можна одержувати в міру необхідності під час використання. Для одержання неводних розчинів або суспензій можна використовувати натуральні рослинні олії, такі як маслинова олія, сезамова олія або рідкі вуглеводні або ін'єктовані складні органічні ефіри, такі як етилолеат. Стерильні водні розчини можуть складатися з розчину продукту у воді. Водні розчини підходять для внутрішньовенного введення, за умови, що відповідним чином скоректований pH і розчин є ізотонічним, наприклад, за рахунок достатньої кількості хлориду натрію або глюкози. Стерилізацію можна здійснювати шляхом нагрівання або будь-якими іншим засобами, що не роблять несприятливого впливу на

композицію. Також комбінації можуть приймати форму ліпосом або форму, пов'язану з носіями, такими як циклодекстрини або поліетиленгліколі.

Композиції для перорального, підшкірного або інтраперитонеального введення переважно являють собою водні суспензії або розчини.

У комбінаціях за винаходом, застосування компонентів яких може бути одночасним, роздільним або розділеним проміжком часу, особливо сприятливо, щоб кількість гуманізованого антитіла проти CD38 складало від 10 до 90% по масі комбінації, такий зміст можна варіювати відповідно до властивостей асоційованої речовини, шуканої ефективності і властивостей злоякісної пухлини, що підлягає лікуванню.

Комбінації за винаходом особливо ефективні при лікуванні декількох типів злоякісних пухлин, включаючи (але без обмеження) наступні: карциноми й аденокарциноми, включаючи пухлини сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, голови і шиї, простати, нирок, печінки, легких, яєчників, підшлункової залози, шлунка, шийки матки, щитовидної залози і шкіри, і включаючи плоскоклітинну карциному; гемопоетичні пухлини лімфоїдного відростка, включаючи множинну мієлому, лейкоз, гострий і хронічний лімфоцитарний (або лімфоїдний) лейкоз, гострий і хронічний лімфобластний лейкоз, В-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, неходжкінську лімфому (наприклад, лімфома Беркітта); гемопоетичні пухлини мієлоїдного відростка, включаючи гострі і хронічні мієлогенні (мієлоїдний або мієлоцитарний) лейкози і промієлоцитарний лейкоз; пухлини мезенхімального походження, включаючи фібросаркому, остеосаркому і рабдоміосаркому; пухлини центральної і периферичної нервової системи, включаючи астроцитому, нейробластому, гліому і шваноми; і інші пухлини, включаючи меланому, тератокарциному, пігментну ксеродерму, кератоакантому і семіному, і інші ще не встановлені злоякісні пухлини, у яких експресується CD38. В основному, їх можна використовувати для лікування лейкозу, лімфоми і злоякісних пухлин, стійких до загальноживаних засобів проти злоякісних пухлин, оскільки антитіла проти CD38 мають унікальний механізм дії.

Таким чином, винахід також належить до використання вказаних вище комбінацій для виробництва лікарського засобу для лікування злоякісної пухлини.

Приклад:

У цьому прикладі демонстрували ефективність комбінації антитіла проти CD38/цитарабін за винаходом для інгібування росту пухлини *in vivo*.

Як модель пухлини вибрали клітинну лінію трансплантованого Т-клітинного гострого лімфобластного лейкозу людини (T-ALL), DND-41, імплантовану SCID мишам.

Hu38SB19 вносили у фізіологічний розчин з фосфатним буфером, без  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$ , pH 7,4. Hu38SB19 вводили внутрішньовенно на 18, 21, 24, 27 добу після імплантації пухлини.

Palmo Ara-C, похідна цитарабіну, що підходить для повільно вивільнюваного введення мишам, вносили в 3% етанол, 1% полісорбат 80, 96% воду і вводили підшкірно на 18, 21, 24, 27 добу після імплантації пухлини.

Результати експерименту викладені в таблиці 1.

Час подвоєння пухлини = 3,4 доби.

Використовували наступні кінцеві точки:

- Токсичність виявляли при дозуваннях, що викликають  $\geq 20\%$  утрату маси або тіла  $\geq 10\%$  смерть від лікарського засобу,

- Протипухлинну ефективність визначали шляхом оцінки  $\log_{10}$  смерті клітин =  $(T - C) / [3,32 \times (\text{час подвоєння пухлини, доби})]$  (Т - означає середній час досягнення 750 мг мишею, що проходила лікуванню, а С - означає середній час (26,9 доби) досягнення того ж розміру контрольними мишами; безпухлинних, що вижили виключали з цих досліджень і зводили в окрему таблицю). Протипухлинна активність не виявлена при  $\log$  смерті клітин  $< 0,7$ , а висока активність лікування виявлена при  $\log$  смерті клітин  $\geq 2,8$

- Безпухлинний, що вижив (TFS): відповідає повній регресії нижче межі пальпації (63 мг) протягом усієї тривалості дослідження ( $> 100$  доби після останнього лікування).

- Терапевтичний синергізм: комбінація має терапевтичний синергізм, якщо вона більш активна, ніж краще окремо досліджений засіб (щонайменше на 1  $\log$  смерті клітин).

Токсичність окремо для Palmo Ara-C спостерігали при дозі 96,3 мг/кг/ін'єкція - 6 смертей, пов'язаних з лікарським засобом, серед 6 мишей, що проходили лікування. Найвища нетоксична доза (HNTD) для Palmo Ara-C склала 58,0 мг/кг/ін'єкція (загальна ін'єктована доза = 232,0 мг/кг). Виявлено, що доза 58,0 мг/кг/ін'єкція має високу активність з  $\log_{10}$  смерті клітин 5,4 і 3/6 TFS на 160 добу. Також виявлено, що доза нижче 36,0 мг/кг/ін'єкція (загальна ін'єктована доза = 144,0 мг/кг) має високу активність з  $\log_{10}$  смерті клітин 4,3. Найнижча доза 22,3 мг/кг/ін'єкція активна з  $\log_{10}$  смерті клітин 2,0.

Відносно hu38SB19, продукт показав гарну переносимість при дозі 40 мг/кг/ін'єкція. Токсичність не спостерігали, що можна пояснити відсутністю перехресної реактивності антитіла з CD38 миші.  $\log_{10}$  смерті клітин склав 0,5, що вказує на неактивність hu38DB19 у цих умовах.

- 5 Комбінація Palmo Ara-C у дозі 96,3 мг/кг/ін'єкція і hu38SB19 у дозі 40 мг/кг/ін'єкція показала токсичність - 5 смертей, пов'язаних з лікарським засобом, серед 6 мишей, що проходили лікування, тобто дуже близьку до того, що спостерігали при використанні тільки Palmo Ara-C у такій же дозі. Дозу Palmo Ara-C 58,0 мг/кг/ін'єкція і hu38SB19 40 мг/кг/ін'єкція рахували за HNTD. Відмінно те, що при цій дозі 5 з 6 мишей залишалися TFS до кінця дослідження (160 доба).
- 10 Більш низька доза Palmo Ara-C 36,0 мг/кг/ін'єкція і hu38SB19 40 мг/кг/ін'єкція показала  $\log_{10}$  смерті клітин 8,1 і 3/6 TFS у порівнянні з  $\log_{10}$  смерті клітин 4,3 і 0/6 TFS для дози тільки Palmo Ara-C однакової токсичності і, таким чином, її вважали високо активною. Протипухлинну активність  $\log_{10}$  смерті клітин 2,7 зареєстрували для найнижчої дози комбінації, у порівнянні з  $\log_{10}$  смерті клітин 2,0 для дози Palmo Ara-C однакової токсичності. Автори даного винаходу прийшли до висновку про те, що комбінація виявляє терапевтичний синергізм у порівнянні з
- 15 кращим окремо дослідженим засобом Palmo Ara-C.

Таблиця 1

Комбінація hu38SB19 і Palmo Ara-C проти запущеного Т-клітинного гострого лімфобластного лейкозу людини DND-41, імплантованого самкам SCID мишей

hu38SB19IV	Palmo Ara-C SC							
40,0 (160,0)	-	18, 21, 24, 27	0/6	-2,1 (19)	6,1	0,5	0/6	HDT - неактивна
-	96,3 (385,2)	18, 21, 24, 27	6/6	-26,6 (31)	-	-	-	Токсична
-	58,0 (232,0)		0/6	-6,1 (31)	60,5	5,4	3/6	HNTD - високо активна
-	36,0 (144,0)		0/6	-4,6 (30)	48,6	4,3	0/6	Високо активна
-	22,3 (89,2)		0/6	-0,5 (32)	22,1	2,0	0/6	Активна
40,0 (160,0)	96,3 (385,2)	18, 21, 24, 27	5/6	-21,6 (34)	-	-	-	Токсична
40,0 (160,0)	58,0 (232,0)		0/6	-6,5 (30)			5/6	HNTD - Високо активна
40,0 (160,0)	36,0 (144,0)		0/6	-3,2 (31)	90,9	8,1	3/6	Високо активна
40,0 (160,0)	22,3 (89,2)		0/6	-1,7 (19)	30,8	2,7	0/6	Активна

Час подвоєння пухлини = 3,4 доби. Середній розмір пухлини на початку лікування = 124-136 мг. Час до досягнення середньою контрольною пухлиною 750 мг = 26,9 доби. BWC = зміна маси тіла, T-C = затримка росту пухлини, HDT = найвища протестована доза, HNTD = найвища нетоксична доза, TFS = безпухлинні, що вижили, IV = внутрішньовенно, SC = підшкірно. Сполуки: hu38SB19 = фізіологічний розчин з фосфатним буфером без  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$ , р 7,4, Palmo Ara-C = 3% етанол, 1% полісорбат 80, 96% вода.



СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> SANOFI-AVENTIS

<120> ПРОТИПУХЛИННІ КОМБІНАЦІЇ, ЯКІ МІСТЯТЬ АНТИТІЛА, ЩО СПЕЦИФІЧНО РОЗПІЗНАЮТЬ CD38, І ЦИТАРАБІН

<130> FR2008-113

<160> 81

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 5

<212> Білок

<213> Mus sp.

<400> 1

Ser Tyr Gly Met Asn  
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> Білок

<213> Mus sp.

<400> 2

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 5

<212> Білок

<213> Mus sp.

<400> 3

Arg Gly Phe Ala Tyr  
1 5

<210> 4

<211> 15

<212> Білок

<213> Mus sp.

<400> 4

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr Gly Asn Gly Phe Met Asn  
1 5 10 15

<210> 5

<211> 7

<212> Білок

<213> Mus sp.

<400> 5

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
1 5

<210> 6

<211> 9

<212> Білок

<213> Mus sp.

<400> 6

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Phe Thr  
1 5

<210> 7

<211> 5

<212> Білок

<213> Mus sp.

<400> 7

Asn Ser Gly Met Asn  
1 5

<210> 8

<211> 17

<212> Білок

<213> Mus sp.

<400> 8

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 5

<212> Білок

<213> Mus sp.

<400> 9

Arg Gly Phe Val Tyr  
1 5

<210> 10

<211> 15

<212> Білок

<213> Mus sp.

<400> 10

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Leu Lys

1 5 10 15

<210> 11  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 11

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5

<210> 12  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 12

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Tyr Thr  
 1 5

<210> 13  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 13

Asp Tyr Trp Met Gln  
 1 5

<210> 14  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 14

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

Gly

<210> 15  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 15

Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 16  
 <211> 11

<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 16

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala  
1 5 10

<210> 17  
<211> 7  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 17

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile  
1 5

<210> 18  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 18

Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 19  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 19

Gly Ser Trp Met Asn  
1 5

<210> 20  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 20

Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe Arg  
1 5 10 15

Asp

<210> 21  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 21

Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 22  
<211> 11  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 22

Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala Val Ala  
1 5 10

<210> 23  
<211> 7  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 23

Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr  
1 5

<210> 24  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 24

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr Thr  
1 5

<210> 25  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 25

Ser Tyr Thr Leu Ser  
1 5

<210> 26  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 26

Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Glu  
1 5 10 15

Gly

<210> 27

<211> 8  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 27

Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe  
 1 5

<210> 28  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 28

Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala Val Ala  
 1 5 10

<210> 29  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 29

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr  
 1 5

<210> 30  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 30

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr  
 1 5

<210> 31  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 31

Asn Phe Gly Met His  
 1 5

<210> 32  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 32

Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val Lys  
 1 5 10 15

Gly

<210> 33  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 33

Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr  
 1 5 10

<210> 34  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 34

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala  
 1 5 10

<210> 35  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 35

Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser  
 1 5

<210> 36  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 36

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr  
 1 5

<210> 37  
 <211> 336  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(336)

<400> 37  
 aac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct ctt ggg  
 Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

48

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gaa agt gtt gag att tat 96  
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr  
 20 25 30

ggc aat ggt ttt atg aac tgg ttc cag cag aaa cca gga cag cca ccc 144  
 Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60

agg ttc agt gcc agt ggg tct agg aca gag ttc acc ctc acc att gat 240  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp  
 65 70 75 80

cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt caa caa att aat 288  
 Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn  
 85 90 95

gag gat cca ttc acg ttc gcc tgc ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 336  
 Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110

<210> 38  
 <211> 112  
 <212> Билорк  
 <213> Mus sp.

<400> 38

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr  
 20 25 30

Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp  
 65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn  
 85 90 95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110

<210> 39  
 <211> 336  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.



```

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 39
gac att gta ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg      48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1           5           10          15

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gag agt gtt gct att tat      96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr
          20          25          30

ggc aat agt ttt ctg aaa tgg ttc cag cag aaa ccg gga cag cca ccc      144
Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
          35          40          45

aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc      192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
          50          55          60

agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc acc att aat      240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65          70          75          80

cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt cag caa att aat      288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
          85          90          95

gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg      336
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
          100          105          110

<210> 40
<211> 112
<212> Блжок
<213> Mus sp.

<400> 40
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1           5           10          15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr
          20          25          30

Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
          35          40          45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
          50          55          60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65          70          75          80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn

```

85

90

95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

<210> 41  
<211> 324  
<212> ДНК  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

<400> 41  
gac att gtg atg gcc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gtt gga 48  
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15  
gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt act gtt 96  
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val  
20 25 30  
gtg gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cga ctg att 144  
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile  
35 40 45  
tac tcg gca tcc tat cgg tat att gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192  
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60  
agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct 240  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala  
65 70 75 80  
gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt cct ccg tac 288  
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr  
85 90 95  
acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 324  
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 42  
<211> 108  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 42

Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val  
20 25 30  
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile

```

35          40          45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50          55          60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65          70          75          80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85          90          95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100         105

<210> 43
<211> 324
<212> ДНК
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 43
gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ttg tcc aca tca gtt gga      48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
1          5          10          15

gac agg gtc agt atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg gtt act gct      96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala
20         25         30

gtt gcc tgg ttt caa cag aaa cca gga caa tct cca aaa cta ctg att      144
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35         40         45

tat tcg gca tcc cac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc      192
Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50         55         60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ttc acc atc atc agt gtg cag gct      240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala
65         70         75         80

gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt caa caa cat tat act act ccc acg      288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr
85         90         95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gac ttc aga cgg      324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg
100        105

<210> 44
<211> 108
<212> Білок
<213> Mus sp.
```

<400> 44

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala  
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg  
100 105

<210> 45

<211> 324

<212> DHK

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 45

gac act gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ata tcc aca tca gtt gga 48  
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gtt gtg ggt agt gct 96  
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala  
20 25 30

gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att 144  
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

tac tgg gca tcc acc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192  
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct 240  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80

gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat ccg tac 288  
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 324  
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105

<210> 46  
 <211> 108  
 <212> Билок  
 <213> Mus sp.

<400> 46

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala  
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105

<210> 47  
 <211> 324  
 <212> ДНН  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(324)

<400> 47  
 gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly  
 1 5 10 15

gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat 96  
 Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn  
 20 25 30

gtt gcc tgg tat caa cac aaa cca gga caa tcc cct aaa ata atg att 144  
 Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile  
 35 40 45

tat tgc gcg tcc tcc cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192  
Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

agt gga tct ggg aca ctt ttc act ctc acc atc aac aat gtg cag tct 240  
Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80

gaa gac ttg gca gag tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctc 288  
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
85 90 95

acg ttc ggc tgc ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 324  
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 48  
<211> 108  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile  
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 49  
<211> 342  
<212> ДНК  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(342)

<400> 49  
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca agc tac 96  
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr  
 20 25 30  
 gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144  
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met  
 35 40 45  
 ggc tgg ata aac acc tac act gga gaa cca aca tat gct gat gac ttt 192  
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
 50 55 60  
 aag gga cgt ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt 240  
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe  
 65 70 75 80  
 ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288  
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 gta aga cgc ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc 336  
 Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
 100 105 110  
 tct gca 342  
 Ser Ala

<210> 50  
 <211> 114  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 50

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100

105

110

Ser Ala

<210> 51  
<211> 342  
<212> ДНК  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(342)

<400> 51  
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48  
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15  
aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tct 96  
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser  
20 25 30  
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144  
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met  
35 40 45  
ggc tgg ata aac acc tac act gga gag ccg aca tat gct gat gac ttc 192  
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
50 55 60  
aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc tct gcc tat 240  
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr  
65 70 75 80  
ttg cag atc agt aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288  
Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys  
85 90 95  
gca aga agg ggt ttt gtt tac tgg ggc caa ggg act ctg gta act gtc 336  
Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
100 105 110  
tct gca 342  
Ser Ala

<210> 52  
<211> 114  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 52  
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15  
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser  
20 25 30



Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
100 105 110

Ser Ala

<210> 53  
<211> 360  
<212> ДНК  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(360)

<400> 53  
cag gtt cag ctc cag cag tct ggg gct gag ctg gca aga cct ggg act 48  
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr  
1 5 10 15  
tca gtg aag ttg tcc tgt aag gct tct ggc tac acc ttt act gac tac 96  
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30  
tgg atg cag tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gag tgg att 144  
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
ggg act att tat cct gga gat ggt gat act ggg tac gct cag aag ttc 192  
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
aag ggc aag gcc aca ttg act gcg gat aaa tcc tcc aaa aca gtc tac 240  
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
atg cac ctc agc agt ttg gct tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288  
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
gca aga ggg gat tac tac ggt agt aat tct ttg gac tat tgg ggt caa 336  
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 360  
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 54  
<211> 120  
<212> Бiлoк  
<213> Mus sp.

<400> 54

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr  
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 55  
<211> 357  
<212> ДHK  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(357)

<400> 55  
cag gtc cag tta cag caa tct gga cct gaa ctg gtg agg cct ggg gcc 48  
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
1 5 10 15

tca gtg aag att tcc tgc aaa act tct ggc tac gca ttc agt ggc tcc 96  
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser  
20 25 30

tgg atg aac tgg gtg aag cag agg cct gga cag ggt cta gag tgg att 144  
 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

gga cgg att tat ccg gga gat gga gat atc att tac aat ggg aat ttc 192  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe  
 50 55 60

agg gac aag gtc aca ctg tct gca gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac 240  
 Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

atg cag ctc agc agc ctg acc tct gtg gac tct gcg gtc tat ttt tgt 288  
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
 85 90 95

tcg aga tgg ggg aca ttt acg ccg agt ttt gac tat tgg ggc caa ggc 336  
 Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

acc act ctc aca gtc tcc tca 357  
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 56  
 <211> 119  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 56

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser  
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe  
 50 55 60

Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
 85 90 95

Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 57  
 <211> 351  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(351)

<400> 57  
 gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48  
 Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 tcc ctg aaa ctc tcc tgt gaa gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96  
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 acc ctg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag acg agg ctg gag tgg gtc 144  
 Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 gca acc att agt att ggt ggt cgc tac acc tat tat cca gac agt gtg 192  
 Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60  
 gag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240  
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 ctg caa atg aac agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 aca aga gat ttt aat ggt tac tct gac ttc tgg ggc caa ggc acc act 336  
 Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 ctc aca gtc tcc tca 351  
 Leu Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 58  
 <211> 117  
 <212> БДНК  
 <213> Mus sp.

<400> 58  
 Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

```

50          55          60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85          90          95

Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100         105         110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 59
<211> 360
<212> ДНК
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 59
aat gta cag ctg gta gag tct ggg gga ggc tta gtg cag cct gga ggg      48
Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1          5          10          15

tcc cgg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt aac ttt      96
Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
20         25         30

gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag ggt ctg gag tgg gtc      144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35         40         45

gca tac att cgt agt ggc agt ggt acc atc tac tat tca gac aca gtg      192
Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val
50         55         60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac acc ctg ttc      240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe
65         70         75         80

ctg caa atg acc agt cta agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt      288
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85         90         95

gca aga tcc tac tat gat ttc ggg gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa      336
Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100        105        110

ggg act ctg gtc act gtc tct gca      360
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115        120

<210> 60

```

<211> 120  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 60

Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe  
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe  
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
115 120

<210> 61  
<211> 324  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

<400> 61  
gat atc gta atg acc cag tcc cac ctg agt atg agt acc tcc ctg gga 48  
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly  
1 5 10 15  
gat cct gtg tca atc act tgc aag gcc tca cag gat gtg agc acc gtc 96  
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val  
20 25 30  
gtt gct tgg tat cag cag aag ccc ggg caa tca ccc aga cgt ctc atc 144  
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile  
35 40 45  
tac tca gca tca tac cgt tac atc ggg gtg cct gac cga ttt act ggc 192  
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

tct ggc gct ggc aca gat ttc acc ttt aca att agt tcc gtc cag gcc 240  
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala  
65 70 75 80

gaa gac ctg gcc gtg tac tac tgc cag cag cac tac agt ccc cca tac 288  
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr  
85 90 95

act ttc ggg gga ggg act aag ctc gaa atc aaa cgt 324  
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 62  
<211> 108  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 62

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 63  
<211> 324  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

<400> 63  
gac att gtt atg gct caa agc cat ctg tct atg agc aca tct ctg gga 48  
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly  
1 5 10 15

```

gat cct gtg tcc atc act tgc aaa gcc agt caa gac gtg tct aca gtt      96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
                20                25                30

gtt gca tgg tat caa cag aag cca ggc cag tca ccc aga cgg ctc att      144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
                35                40                45

tac tca gct tct tac cga tac atc ggg gtc cct gac aga ttt aca ggt      192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
                50                55                60

agt ggg gcc ggt act gac ttc act ttt act atc tca tcc gta caa gcc      240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
        65                70                75                80

gaa gac ctg gca gta tat tac tgc cag caa cat tat tcc cca ccc tac      288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
                85                90                95

aca ttc ggc ggg ggt act aag ctg gaa att aaa cgt      324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
                100                105

```

<210> 64  
 <211> 108  
 <212> БЛЮК  
 <213> Homo sapiens

<400> 64

```

Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1                5                10                15

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
                20                25                30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
                35                40                45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50                55                60

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65                70                75                80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
                85                90                95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100                105

```

<210> 65  
 <211> 360  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens



<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(360)

<400> 65  
 cag gta cag ctc gtt cag tcc ggc gcc gag gta gct aag cct ggt act 48  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr  
 1 5 10 15  
 tcc gta aaa ttg tcc tgt aag gct tcc ggg tac aca ttt aca gac tac 96  
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 tgg atg cag tgg gta aaa cag cgg cca ggt cag ggc ctg gag tgg att 144  
 Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 gga aca ata tat ccc ggc gac ggc gac aca ggc tat gcc cag aag ttt 192  
 Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 caa ggc aag gca acc ctt act gct gat aaa tct tcc aag act gtc tac 240  
 Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr  
 65 70 75 80  
 atg cat ctg tct tcc ttg gca tct gag gat agc gct gtc tat tac tgt 288  
 Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 gct agg ggg gac tac tat ggg tca aat tcc ctg gat tac tgg ggc cag 336  
 Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 ggc acc agt gtc acc gtg agc agc 360  
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 66  
 <211> 120  
 <212> Билнок  
 <213> Homo sapiens

<400> 66  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr

65                      70                      75                      80

Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
                              85                      90                      95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
                              100                      105                      110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
                              115                      120

```
<210> 67
<211> 324
<212> ДНК
<213> Homo sapiens.
```

```
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)
```

[illegible]

<210>	68
<211>	108
<212>	Білок
<213>	Homo sapiens

<400> 68

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80

Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 69  
<211> 324  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

<400> 69  
gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc tcc atc tcc acc tcc atc ggc 48  
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly  
1 5 10 15  
gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96  
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala  
20 25 30  
gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144  
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gcc cgg ttc acc ggc 192  
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly  
50 55 60  
tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc 240  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80  
gag gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac 288  
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
85 90 95  
acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt 324  
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 70  
 <211> 108  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 70

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala  
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105

<210> 71  
 <211> 351  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(351)

<400> 71

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc ggc gga ctg gtg aag cct ggc ggc 48  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

tcc ctg agg ctg tcc tgt gag gcc tcc ggc ttc acc ttc tcc tcc tac 96  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

acc ctg tcc tgg gtg agg cag acc cct ggc aag ggc ctg gag tgg gtg 144  
 Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

gcc acc atc tcc atc ggc ggc agg tac acc tac tac cct gac tcc gtg 192  
 Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc cgg gac aac gcc aag aac acc ctg tac 240  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

ctg cag atg aac tcc ctg aag tcc gag gac acc gcc atg tac tac tgt 288  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

acc cgg gac ttc aac ggc tac tcc gac ttc tgg ggc cag ggc acc aca 336  
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
100 105 110

ctg acc gtg tcc tcc 351  
Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 72  
<211> 117  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 72

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 73  
<211> 36  
<212> ДНК  
<213> Mus sp.

<400> 73

ggaggatcca tagacagatg ggggtgtcgt ttggtc 36

<210> 74  
 <211> 32  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<400> 74  
 ggaggatccc ttgaccaggc atcctagagt ca 32

<210> 75  
 <211> 32  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(32)  
 <223> змішані основи визначені наступним чином: H=A+T+C, S=G+C,  
 Y=C+T, K=G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 75  
 cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tc 32

<210> 76  
 <211> 35  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(35)  
 <223> змішані основи визначені наступним чином: H=A+T+C, S=G+C,  
 Y=C+T, K=G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 76  
 cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tcwgg 35

<210> 77  
 <211> 31  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(31)  
 <223> змішані основи визначені наступним чином: H=A+T+C, S=G+C,  
 Y=C+T, K=G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 77  
 ggagctcgay attgtgmtsa cmcarwctmc a 31

<210> 78  
 <211> 46  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

```

<400> 78
tatagagctc aagcttggat ggtgggaaga tggatacagt tgggtgc
46

<210> 79
<211> 21
<212> ДНК
<213> Mus sp.

<400> 79
atggagtcac agattcaggt c
21

<210> 80
<211> 32
<212> ДНК
<213> Mus sp.

<400> 80
ttttgaattc cagtaacttc aggtgtccac tc
32

<210> 81
<211> 17
<212> Белок
<213> Mus sp.

<400> 81

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

```

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Фармацевтична комбінація, яка містить антитіло, що специфічно розпізнає CD38, і щонайменше цитарабін, де вказане антитіло здатне вбивати CD38<sup>+</sup> клітини за допомогою апоптозу, антитілозалежної клітиноопосередкованої цитотоксичності (АЗКЦ) і комплементзалежної цитотоксичності (КЗЦ), при цьому вказане антитіло містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де
  - 10 (i) вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:1, 2 і 3, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:4, 5 і 6;
  - 15 (ii) вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:7, 8 і 9, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:10, 11 і 12;
  - 20 (iii) вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:13, 81 і 15, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:16, 17 і 18;
  - 25 (iv) вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:19, 20 і 21, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:22, 23 і 24;
  - 30 (v) вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:25, 26 і 27, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:28, 29 і 30; або
  - (vi) вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:31, 32 і 33, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:34, 35 і 36.
2. Комбінація за п. 1, де вказане антитіло являє собою химерне або гуманізоване антитіло.

3. Комбінація за п. 1 або 2, де вказаний важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO:66, і де вказаний легкий ланцюг містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи SEQ ID NO:62 і 64.

5 4. Комбінація за п. 1 або 2, де вказаний важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO:72, і де вказаний легкий ланцюг містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи SEQ ID NO:68 і 70.

10 5. Застосування антитіла, яке специфічно розпізнає CD38, для одержання фармацевтичної комбінації за п. 1, для виробництва лікарського засобу для лікування злоякісної пухлини; при цьому вказане антитіло містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де

(i) вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:1, 2 і 3, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:4, 5 і 6;

15 (ii) вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:7, 8 і 9, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:10, 11 і 12;

20 (iii) вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:13, 14 і 15, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:16, 17 і 18;

25 (iv) вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:19, 20 і 21, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:22, 23 і 24;

30 (v) вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:25, 26 і 27, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:28, 29 і 30; або

(vi) вказаний важкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:31, 32 і 33, а вказаний легкий ланцюг містить три послідовні області, що визначають комплементарність, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO:34, 35 і 36.

35 6. Застосування за п. 5, де вказане антитіло являє собою химерне або гуманізоване антитіло.

7. Застосування за п. 5 або 6, де вказаний важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO:66, і де вказаний легкий ланцюг містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи SEQ ID NO:62 і 64.

40 8. Застосування за п. 1 або 2, де вказане антитіло містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO:72, і де вказаний легкий ланцюг містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи SEQ ID NO:68 і 70.

9. Фармацевтична комбінація, яка містить антитіло, що специфічно розпізнає CD38, і щонайменше цитарабін, де вказане антитіло включає в себе:

45 - легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:62; і

- важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:66.

10. Фармацевтична комбінація за п. 9 для одночасного або окремого застосування при лікуванні злоякісної пухлини.

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601