



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2019133793, 27.03.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.03.2017 US 62/477,335;
09.02.2018 US 62/628,774

(43) Дата публикации заявки: 28.04.2021 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.10.2019(86) Заявка РСТ:
US 2018/024650 (27.03.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/183385 (04.10.2018)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар,11,
Гизатуллина Евгения Михайловна

(71) Заявитель(и):

**НЭШИНАЛ ЮНИВЕРСИТИ ОФ
СИНГАПУР (SG),
НКАРТА, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ЛЕОНГ, Джун, Хао (SG),
ШИМАСАКИ, Норико (SG),
СЕОУ, Си, Вун (SG),
КАМПАНА, Дарио (SG),
ТРЭЙГЕР, Джеймс, Барнаби (US),
ЛАЗЕТИЧ, Александра, Лейда Лиана (US),
ГУО, Чао (US),
БУРЕН, Луксиан, Гуо (US),
МАСРАНИ, Шиям, Сашикант (US)****(54) УСЕЧЕННЫЕ ХИМЕРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ NKG2D И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В
ИММУНОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЕСТЕСТВЕННЫХ КЛЕТОК-КИЛЛЕРОВ****(57) Формула изобретения**

1. Полинуклеотид, кодирующий химерный рецептор, который содержит:
 - (а) внеклеточный рецепторный домен,

где указанный внеклеточный рецепторный домен содержит пептид, который связывает нативные лиганды члена D группы 2 рецепторов естественных киллеров (NKG2D), где пептид, который связывает нативные лиганды NKG2D, представляет собой фрагмент NKG2D, где фрагмент NKG2D кодируется полинуклеотидом, содержащим SEQ ID NO: 2; и
 - (б) эффекторный домен, содержащий трансмембранную область и внутриклеточный сигнальный домен,

где внутриклеточный сигнальный домен содержит CD3-дзета, и где CD3-дзета кодируется полинуклеотидом, содержащим SEQ ID NO: 13.
2. Полинуклеотид по п. 1, где трансмембранная область эффекторного домена содержит трансмембранный домен CD8a.
3. Полинуклеотид по п. 1, где трансмембранная область эффекторного домена дополнительно содержит шарнирную область CD8a.
4. Полинуклеотид по п. 3, где шарнирная область CD8a кодируется полинуклеотидом, содержащим SEQ ID NO: 5.
5. Полинуклеотид по п. 1, где внутриклеточный сигнальный домен дополнительно

содержит 4-1BB.

6. Полинуклеотид по п. 5, где 4-1BB кодируется полинуклеотидом, содержащим SEQ ID NO: 12.

7. Полинуклеотид по п. 1, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с CD8a, 4-1BB и CD3z.

8. Полинуклеотид по п. 7, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 18.

9. Полинуклеотид по п. 7, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 108.

10. Полинуклеотид по п. 7, где химерный рецептор содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19.

11. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, имеющему рак, композиции, содержащей естественную клетку-киллера (НК), экспрессирующую химерный рецептор, кодируемый полинуклеотидом по любому из пп. 1-10.

12. Способ по п. 11, где указанные НК-клетки являются аутологичными клетками, выделенными из организма пациента, имеющего рак или инфекционное заболевание.

13. Способ по п. 11, где указанные НК-клетки являются аллогенными клетками, выделенными из организма донора.

14. Применение полинуклеотида по любому из пп. 1-10 в изготовлении лекарственного препарата для усиления цитотоксичности НК-клеток у млекопитающего, нуждающегося в этом.

15. Применение полинуклеотида по любому из пп. 1-10 в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения рака или инфекционного заболевания у млекопитающего, нуждающегося в этом.

16. Полинуклеотид, кодирующий химерный рецептор, экспрессируемый клеткой, который содержит:

(а) внеклеточный рецепторный домен,

где указанный внеклеточный рецепторный домен содержит пептид, который связывает нативные лиганды члена D группы 2 рецепторов естественных киллеров (NKG2D),

где пептид, который связывает нативные лиганды NKG2D, представляет собой фрагмент NKG2D,

где фрагмент NKG2D кодируется полинуклеотидом, содержащим SEQ ID NO: 2, и

(б) эффекторный домен, содержащий трансмембранную область и внутриклеточный сигнальный домен,

где внутриклеточный сигнальный домен содержит CD3-дзета,

где CD3-дзета кодируется полинуклеотидом, содержащим SEQ ID NO: 13, и

где клетка дополнительно содержит мембраносвязанный интерлейкин 15 (mbIL15).

17. Полинуклеотид по п. 16, где трансмембранная область эффекторного домена содержит трансмембранный домен CD8a.

18. Полинуклеотид по п. 16, где трансмембранная область эффекторного домена дополнительно содержит шарнирную область CD8a.

19. Полинуклеотид по п. 18, где шарнирная область CD8a кодируется полинуклеотидом, содержащим SEQ ID NO: 5.

20. Полинуклеотид по п. 16, где mbIL15 кодируется полинуклеотидом, содержащим SEQ ID NO: 16.

21. Полинуклеотид по п. 20, где mbIL15 экспрессируется бистронно на том же полинуклеотиде, что и химерный рецептор.

22. Полинуклеотид по п. 20, где mbIL15 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17.

23. Полинуклеотид по п. 20, где эффекторный домен дополнительно содержит домен

RU 2019133793 A

RU 2019133793 A

ОХ-40.

24. Полинуклеотид по п. 23, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с шарнирной областью CD8a, трансмембранный домен CD8a, домен ОХ-40, CD3-дзета.

25. Полинуклеотид по п. 24, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 90 и связан с mbIL15, кодируемым SEQ ID NO: 16.

26. Полинуклеотид по п. 25, где химерный рецептор содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 91 и связан с mbIL15, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17.

27. Полинуклеотид по п. 23, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с шарнирной областью IgG4, трансмембранный домен CD8a, домен ОХ-40, CD3-дзета.

28. Полинуклеотид по п. 27, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 100 и связан с mbIL15, кодируемым SEQ ID NO: 16.

29. Полинуклеотид по п. 28, где химерный рецептор содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 101 и связан с mbIL15, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17.

30. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, имеющему рак, композиции, содержащей естественную клетку-киллера (НК), экспрессирующую химерный рецептор, кодируемый полинуклеотидом по любому из пп. 15-29.

31. Способ по п. 30, где указанные НК-клетки являются аутологичными клетками, выделенными из организма пациента, имеющего рак.

32. Способ по п. 30, где указанные НК-клетки являются аллогенными клетками, выделенными из организма донора.

33. Применение полинуклеотида по любому из пп. 15-29 в изготовлении лекарственного препарата для усиления цитотоксичности НК-клеток у млекопитающего, нуждающегося в этом.

34. Применение полинуклеотида по любому из пп. 15-29 в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения рака или инфекционного заболевания у млекопитающего, нуждающегося в этом.

35. Полинуклеотид, кодирующий химерный рецептор, который содержит:

(а) внеклеточный рецепторный домен,

где указанный внеклеточный рецепторный домен содержит пептид, который связывает нативные лиганды члена D группы 2 рецепторов естественных киллеров (NKG2D),

где пептид, который связывает нативные лиганды NKG2D, представляет собой фрагмент NKG2D,

где фрагмент NKG2D кодируется полинуклеотидом, содержащим: (i) фрагмент SEQ ID NO: 1, (ii) SEQ ID NO: 2 или (iii) SEQ ID NO: 3; и

(б) эффекторный домен, содержащий трансмембранную область и внутриклеточный сигнальный домен.

36. Полинуклеотид по п. 35, где эффекторный домен содержит CD16.

37. Полинуклеотид по п. 35, где эффекторный домен содержит рецептор 1, запускающий естественную цитотоксичность (NCR1).

38. Полинуклеотид по п. 35, где эффекторный домен содержит рецептор 2, запускающий естественную цитотоксичность (NCR2), или рецептор 3, запускающий естественную цитотоксичность (NCR3).

39. Полинуклеотид по любому из пп. 35-38, где эффекторный домен дополнительно содержит 4-1BB.

RU 2019133793 A

RU 2019133793 A

40. Полинуклеотид по п. 36, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с CD16.

41. Полинуклеотид по п. 40, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 23.

42. Полинуклеотид по п. 40, где химерный рецептор содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24.

43. Полинуклеотид по п. 40, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с NCR1.

44. Полинуклеотид по п. 43, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 27.

45. Полинуклеотид по п. 43, где химерный рецептор содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28.

46. Полинуклеотид по п. 38, где химерный рецептор содержит по меньшей мере часть аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 21.

47. Полинуклеотид по п. 36, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с NCR3.

48. Полинуклеотид по п. 47, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 29.

49. Полинуклеотид по п. 47, где химерный рецептор содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 30.

50. Полинуклеотид по п. 39, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с трансмембранным/внутриклеточным доменом CD16, и 4-1BB.

51. Полинуклеотид по п. 39, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с шарнирной областью CD8a, трансмембранный/внутриклеточный домен CD16 и 4-1BB.

52. Полинуклеотид по п. 51, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 25.

53. Полинуклеотид по п. 51, где химерный рецептор содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26.

54. Полинуклеотид по п. 39, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с NCR1, и 4-1BB.

55. Полинуклеотид по п. 54, где химерный рецептор содержит аминокислотную последовательность NCR1 под SEQ ID NO: 20.

56. Полинуклеотид по п. 39, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с CD8a, 4-1BB и CD3z.

57. Полинуклеотид по п. 56, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 18.

58. Полинуклеотид по п. 56, где химерный рецептор содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19.

59. Полинуклеотид по п. 39, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с NCR3, и 4-1BB, и где NCR3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22.

60. Полинуклеотид по п. 39, где химерный рецептор содержит один или несколько из трансмембранного/внутриклеточного домена NCR1 под SEQ ID NO: 20 или трансмембранного/внутриклеточного домена NCR3 под SEQ ID NO: 22.

61. Полинуклеотид по п. 39, где эффекторный домен содержит GS-линкер между 4-1BB и одним из CD16, NCR1, NCR3, 2B4 или NKp80.

62. Полинуклеотид по любому из пп. 35-61, где домен химерного рецептора содержит шарнирную область.

63. Полинуклеотид по п. 62, где шарнирная область кодируется последовательностью

нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 5.

64. Полинуклеотид по п. 62, где шарнирная область кодируется фрагментом последовательности нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 5.

65. Полинуклеотид по п. 62, где шарнирная область содержит повторяющийся мотив глицин-серин, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31.

66. Полинуклеотид по п. 62, где шарнирная область содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32.

67. Полинуклеотид по п. 62, где шарнирная область содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33.

68. Полинуклеотид по п. 62, где шарнирная область кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 34.

69. Полинуклеотид по п. 62, где шарнирная область содержит часть бета-адренергического рецептора.

70. Полинуклеотид по п. 69, где шарнирная область кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 40.

71. Полинуклеотид по п. 69, где шарнирная область кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 42.

72. Полинуклеотид по любому из пп. 35-71, где внеклеточный рецепторный домен дополнительно содержит сигнальный пептид CD8a, где сигнальный пептид содержит последовательность нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 4.

73. Полинуклеотид по любому из пп. 35-72, где эффекторный домен содержит одну или несколько последовательностей полу-ITAM.

74. Полинуклеотид по п. 72, где полу-ITAM содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14.

75. Полинуклеотид по п. 72, где полу-ITAM содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37.

76. Полинуклеотид по любому из пп. 35-75, где эффекторный домен содержит одну или несколько последовательностей ITSM.

77. Полинуклеотид по п. 76, где ITSM содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 15.

78. Полинуклеотид по п. 76, где ITSM содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35.

79. Полинуклеотид по п. 76, где эффекторный домен содержит домен 2B4.

80. Полинуклеотид по п. 35, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с линкером GS3, шарнирную область CD8a, трансмембранный/внутриклеточный домен CD16 и 4-1BB.

81. Полинуклеотид по п. 80, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 43.

82. Полинуклеотид по п. 35, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с линкером GS3, трансмембранный/внутриклеточный домен CD16 и 4-1BB.

83. Полинуклеотид по п. 82, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 44.

84. Полинуклеотид по п. 35, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с трансмембранным/внутриклеточным доменом CD16, и 4-1BB.

85. Полинуклеотид по п. 84, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 45.

86. Полинуклеотид по п. 35, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с шарнирной областью CD8a, трансмембранный домен CD8a, 4-1BB и 2B4.

87. Полинуклеотид по п. 86, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 46.

RU 2019133793 A

RU 2019133793 A

88. Полинуклеотид по п. 35, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с внеклеточным доменом бета-адренергического рецептора, трансмембранный домен бета-адренергического рецептора, 4-1BB и 2B4.

89. Полинуклеотид по п. 88, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 47.

90. Полинуклеотид по п. 35, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с шарнирной областью CD8a, трансмембранный домен CD8a, 4-1BB, 2B4, линкер GS3 и NKp80.

91. Полинуклеотид по п. 90, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 48.

92. Полинуклеотид по п. 35, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с шарнирной областью CD8a, трансмембранный домен CD8a, 4-1BB, линкер GS3 и NKp80.

93. Полинуклеотид по п. 92, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 49.

94. Полинуклеотид по п. 35, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, который является кодон-оптимизированным и связан с линкером GS3, дополнительный фрагмент NKG2D, внеклеточный домен бета-адренергического рецептора, трансмембранный домен бета-адренергического рецептора, 4-1BB, дополнительный линкер GS3 и NKp80.

95. Полинуклеотид по п. 94, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 50.

96. Полинуклеотид по п. 35, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, который является кодон-оптимизированным и связан с линкером GS3, дополнительный фрагмент NKG2D, шарнирную область CD8a, транс мембранный домен CD8a, 4-1BB, дополнительный линкер GS3 и NKp80.

97. Полинуклеотид по п. 96, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 51.

98. Полинуклеотид по п. 35, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, который является кодон-оптимизированным и связан с линкером GS3, дополнительный фрагмент NKG2D, шарнирную область CD8a, трансмембранный/внутриклеточный домен CD16 и 4-1BB.

99. Полинуклеотид по п. 98, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 52.

100. Полинуклеотид по п. 35, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с шарнирной областью CD8a, трансмембранный/внутриклеточный домен CD16, 4-1BB и 2B4.

101. Полинуклеотид по п. 100, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 53.

102. Полинуклеотид по п. 35, где химерный рецептор содержит фрагмент NKG2D, связанный с шарнирной областью CD8a, трансмембранный/внутриклеточный домен CD16, 4-1BB, линкер GS3 и NKp80.

103. Полинуклеотид по п. 102, где химерный рецептор кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 54.

104. Полинуклеотид по любому из пп. 35-103, где химерный рецептор не содержит DNAX-активирующий белок 10 (DAP10).

105. Полинуклеотид по любому из пп. 35-55 и пп. 60-104, где химерный рецептор не содержит мотив ITAM.

106. Полинуклеотид, кодирующий химерный рецептор, который содержит:

(а) внеклеточный рецепторный домен, где указанный внеклеточный рецепторный

домен содержит пептид, который связывает нативные лиганды члена D группы 2 рецепторов естественных киллеров (NKG2D), где пептид, который связывает нативные лиганды NKG2D, представляет собой фрагмент NKG2D,

(b) трансмембранную область, где указанная транс мембранная область содержит CD8a, и

(c) эффекторный домен, где указанный эффекторный домен содержит 4-1BB и CD3-дзета,

где полинуклеотид совместно экспрессируется с дополнительной конструкцией, кодирующей мембраносвязанный интерлейкин 15 (mbIL15).

107. Полинуклеотид, кодирующий химерный рецептор, который содержит:

(a) внеклеточный рецепторный домен, где указанный внеклеточный рецепторный домен содержит пептид, который связывает нативные лиганды члена D группы 2 рецепторов естественных киллеров (NKG2D), где пептид, который связывает нативные лиганды NKG2D, представляет собой фрагмент NKG2D,

(b) трансмембранную область, где указанная транс мембранная область содержит CD8a, и

(c) эффекторный домен, где указанный эффекторный домен содержит 4-1BB и внутриклеточный домен 2B4 или DAP10.

108. Полинуклеотид по любому из пп. 106 или 107, где полинуклеотид совместно экспрессируется с дополнительной конструкцией, кодирующей мембраносвязанный интерлейкин 15 (mbIL15).

109. Полинуклеотид, кодирующий химерный рецептор, который содержит:

(a) внеклеточный рецепторный домен, где указанный внеклеточный рецепторный домен содержит пептид, который связывает нативные лиганды члена D группы 2 рецепторов естественных киллеров (NKG2D), где пептид, который связывает нативные лиганды NKG2D, представляет собой фрагмент NKG2D, где фрагмент NKG2D кодируется полинуклеотидом, содержащим: (i) фрагмент последовательности под SEQ ID NO: 1, (ii) последовательность под SEQ ID NO: 2, (iii) последовательность под SEQ ID NO: 3 или (iv) последовательность под SEQ ID NO: 68,

(b) трансмембранную область, где указанная транс мембранная область содержит трансмембранную область CD3-дзета, и

(c) эффекторный домен.

110. Полинуклеотид по п. 109, где полинуклеотид совместно экспрессируется с мембраносвязанным интерлейкином 15 (mbIL15).

111. Полинуклеотид, кодирующий химерный рецептор, который содержит:

(a) внеклеточный рецепторный домен,

где указанный внеклеточный рецепторный домен содержит пептид, который связывает нативные лиганды члена D группы 2 рецепторов естественных киллеров (NKG2D),

где пептид, который связывает нативные лиганды NKG2D, представляет собой фрагмент NKG2D,

где фрагмент NKG2D кодируется полинуклеотидом, содержащим: (i) фрагмент последовательности под SEQ ID NO: 1, (ii) последовательность под SEQ ID NO: 2, (iii) последовательность под SEQ ID NO: 3 или (iv) последовательность под SEQ ID NO: 68; и

(b) эффекторный домен, содержащий трансмембранную область и внутриклеточный сигнальный домен.

112. Полинуклеотид по любому из пп. 35-111, где полинуклеотид функционально связан с по меньшей мере одним элементом, регулирующим экспрессию химерного рецептора.

113. Вектор, содержащий полинуклеотид по любому из пп. 35-112, где полинуклеотид

функционально связан с по меньшей мере одним элементом, регулирующим экспрессию химерного рецептора.

114. Вектор по п. 113, где вектор представляет собой ретровирус.

115. Естественная клетка-киллер, полученная методами генной инженерии, содержащая полинуклеотид по любому из пп. 35-112.

116. Выделенная естественная клетка-киллер, полученная методами генной инженерии, по п. 115, которая является аутологичной клеткой, выделенной из организма пациента.

117. Выделенная естественная клетка-киллер, полученная методами генной инженерии, по п. 115, которая является аллогенной клеткой, выделенной из организма донора.

118. Способ усиления цитотоксичности НК-клеток у млекопитающего, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение указанному млекопитающему НК-клеток, где указанные НК-клетки экспрессируют химерный рецептор, кодируемый полинуклеотидом по любому из пп. 35-112.

119. Способ по п. 118, где указанные НК-клетки являются аутологичными клетками, выделенными из организма пациента.

120. Способ по п. 118, где указанные НК-клетки являются аллогенными клетками, выделенными из организма донора.

121. Способ лечения или предупреждения рака или инфекционного заболевания у млекопитающего, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества НК-клеток, где указанные НК-клетки экспрессируют химерный рецептор, кодируемый полинуклеотидом по любому из пп. 35-112.

122. Способ по п. 121, где указанные НК-клетки являются аутологичными клетками, выделенными из организма пациента, имеющего рак или инфекционное заболевание.

123. Способ по п. 121, где указанные НК-клетки являются аллогенными клетками, выделенными из организма донора.

124. Применение полинуклеотида по любому из пп. 35-112 в изготовлении лекарственного препарата для усиления цитотоксичности НК-клеток у млекопитающего, нуждающегося в этом.

125. Применение полинуклеотида по любому из пп. 35-112 в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения рака или инфекционного заболевания у млекопитающего, нуждающегося в этом.

126. Применение вектора по любому из пп. 113 или 114 в изготовлении лекарственного препарата для усиления цитотоксичности НК-клеток у млекопитающего, нуждающегося в этом.

127. Применение вектора по любому из пп. 113 или 114 в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения рака или инфекционного заболевания у млекопитающего, нуждающегося в этом.

128. Применение выделенной естественной клетки-киллера, полученной методами генной инженерии, по любому из пп. 115-117 для усиления цитотоксичности НК-клеток у млекопитающего, нуждающегося в этом.

129. Применение выделенной естественной клетки-киллера, полученной методами генной инженерии, по любому из пп. 116, 117 для лечения или предупреждения рака или инфекционного заболевания у млекопитающего, нуждающегося в этом.

130. Полинуклеотид, кодирующий химерный рецептор, который содержит:

(а) внеклеточный рецепторный домен,

где указанный внеклеточный рецепторный домен содержит пептид, который связывает нативные лиганды члена D группы 2 рецепторов естественных киллеров (NKG2D),

где пептид, который связывает нативные лиганды NKG2D, представляет собой фрагмент NKG2D,

где фрагмент NKG2D кодируется полинуклеотидом, содержащим: (i) фрагмент SEQ ID NO: 1, (ii) SEQ ID NO: 2, (iii) SEQ ID NO: 3 или (iv) SEQ ID NO: 68; и

(b) эффекторный домен, содержащий трансмембранную область и внутриклеточный сигнальный домен.

131. Трансгенная клетка, содержащая:

а) химерный рецептор, содержащийся в иммунной клетке, при этом химерный рецептор содержит:

(i) внеклеточный рецепторный домен, содержащий пептид, который связывает нативные лиганды члена D группы 2 рецепторов естественных киллеров (NKG2D), где пептид, который связывает нативные лиганды NKG2D, представляет собой фрагмент NKG2D; и

(ii) эффекторный домен, содержащий трансмембранную область и внутриклеточный сигнальный домен, где внутриклеточный сигнальный домен содержит CD3-дзета;

б) мембраносвязанный интерлейкин 15 (mbIL15).

132. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, имеющему рак, композиции, содержащей естественную клетку-киллера (НК), экспрессирующую:

а) химерный рецептор, содержащийся в иммунной клетке, при этом химерный рецептор содержит:

(i) внеклеточный рецепторный домен, содержащий пептид, который связывает нативные лиганды члена D группы 2 рецепторов естественных киллеров (NKG2D), где пептид, который связывает нативные лиганды NKG2D, представляет собой фрагмент NKG2D; и

(ii) эффекторный домен, содержащий трансмембранную область и внутриклеточный сигнальный домен, где внутриклеточный сигнальный домен содержит CD3-дзета;

б) мембраносвязанный интерлейкин 15 (mbIL15).