



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020138027, 21.05.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

23.05.2018 US 62/675,617;

15.05.2019 US 62/848,519

(43) Дата публикации заявки: 23.06.2022 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 23.12.2020

(86) Заявка РСТ:

IB 2019/054187 (21.05.2019)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2019/224716 (28.11.2019)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ПФАЙЗЕР ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ЧАН, Чью Шунь (US),****ГУНТАС, Гуркан (US),****КАТРАГАДДА, Мадан (US),****МАТУР, Дивия (US),****РУТ, Адам Рид (US),****МОСЯК, Лидия (US),****ЛАВАЛЛИ, Эдвард Роланд (US)****(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ GUCY2C И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ****(57) Формула изобретения**

1. Биспецифическое антитело, специфически связывающееся с GUCY2c и CD3, где биспецифическое антитело содержит первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь.

2. Биспецифическое антитело по п.1, где:

а. первая полипептидная цепь содержит в направлении от N-конца к С-концу:

i. домен 1, содержащий область VL антитела против GUCY2c (VL GUCY2c) и область VH антитела против CD3 (VH CD3), и

ii. первый способствующий гетеродимеризации домен; и

б. вторая полипептидная цепь содержит в направлении от N-конца к С-концу:

i. домен 2, содержащий область VL антитела против CD3 (VL CD3) и область VH антитела против GUCY2c (VH GUCY2c), и

ii. второй способствующий гетеродимеризации домен;

где VL GUCY2c и VH GUCY2c образуют домен, специфически связывающийся с GUCY2c; и VL CD3 и VH против CD3 образуют домен, специфически связывающийся с CD3.

3. Биспецифическое антитело по п.1, где:

а. первая полипептидная цепь содержит в направлении от N-конца к С-концу:

i. домен 1, содержащий VL CD3 и VH GUCY2c, и

ii. первый способствующий гетеродимеризации домен; и  
b. вторая полипептидная цепь содержит в направлении от N-конца к C-концу:  
i. домен 2, содержащий VL GUCY2c и VH CD3, и  
ii. второй способствующий гетеродимеризации домен;  
где VL GUCY2c и VH GUCY2c образуют домен, специфически связывающийся с GUCY2c; и VL CD3 и VH CD3 образуют домен, специфически связывающийся с CD3.

4. Биспецифическое антитело по п.1, где:  
a. первая полипептидная цепь содержит в направлении от N-конца к C-концу:  
i. домен 1, содержащий VH GUCY2c и VL CD3, и  
ii. первый способствующий гетеродимеризации домен; и  
b. вторая полипептидная цепь содержит в направлении от N-конца к C-концу:  
i. домен 2, содержащий VH CD3 и VL GUCY2c, и  
ii. второй способствующий гетеродимеризации домен;  
где VL GUCY2c и VH GUCY2c образуют домен, специфически связывающийся с GUCY2c; и VL CD3 и VH CD3 образуют домен, специфически связывающийся с CD3.

5. Биспецифическое антитело по п.1, где:  
a. первая полипептидная цепь содержит в направлении от N-конца к C-концу:  
i. домен 1, содержащий VH CD3 и VL GUCY2c, и  
ii. первый способствующий гетеродимеризации домен; и  
b. вторая полипептидная цепь содержит в направлении от N-конца к C-концу:  
i. домен 2, содержащий VH GUCY2c и VL CD3, и  
ii. второй способствующий гетеродимеризации домен,  
где VL GUCY2c и VH GUCY2c образуют домен, специфически связывающийся с GUCY2c; и VL CD3 и VH CD3 образуют домен, специфически связывающийся с CD3.

6. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-5, где каждый из первого способствующего гетеродимеризации домена и второго способствующего гетеродимеризации домена содержит Fc-область, содержащую домен CH2 и домен CH3, где аминокислотная последовательность каждого из домена CH2 и/или CH3 содержит по меньшей мере одну аминокислотную модификацию по сравнению с Fc-областью дикого типа, приводящую к образованию выступа или впадины.

7. Биспецифическое антитело по п.6, где первый способствующий гетеродимеризации домен и второй способствующий гетеродимеризации домен не являются оба выступами или впадинами; и/или

где первый способствующий гетеродимеризации домен и второй способствующий гетеродимеризации домен образуют Fc-область иммуноглобулина IgG.

8. Биспецифическое антитело по п.7, где домен CH3 первого способствующего гетеродимеризации домена содержит мутации Y349C и/или T366W для образования выступа; и

домен CH3 второго способствующего гетеродимеризации домена содержит мутации S354C, T366S, L368A и/или Y407V для образования впадины (нумерация в соответствии с индексом EU).

9. Биспецифическое антитело по п.8, где и домен CH2 первого способствующего гетеродимеризации домена, и домен CH2 второго способствующего гетеродимеризации домена содержит мутации L234A, L235A и/или G237A (нумерация в соответствии с индексом EU).

10. Биспецифическое антитело по п.9, где первый способствующий гетеродимеризации домен содержит последовательность SEQ ID NO:188 для образования выступа; и

второй способствующий гетеродимеризации домен содержит последовательность SEQ ID NO:189 для образования впадины.

11. Биспецифическое антитело по любому из пп.2-10, где VL GUCY2c и VH CD3 соединены глицин-сериновым линкером; и VL CD3 и VH GUCY2c соединены глицин-сериновым линкером.
12. Биспецифическое антитело по п.11, где глицин-сериновый линкер является линкером 1, содержащим последовательность SEQ ID NO:190.
13. Биспецифическое антитело по п.11, где глицин-сериновый линкер является линкером 2, содержащим последовательность SEQ ID NO:191.
14. Биспецифическое антитело по любому из пп.2-13, где домен 1 ковалентно связан с первым способствующим гетеродимеризации доменом посредством цистеинового линкера; и домен 2 ковалентно связан со вторым способствующий гетеродимеризации доменом посредством цистеинового линкера; где цистеиновый линкер содержит по меньшей мере пять аминокислот.
15. Биспецифическое антитело по п.14, где цистеиновый линкер является линкером 3, содержащим последовательность SEQ ID NO:192.
16. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-15, где первая полипептидная цепь ковалентно связана со второй полипептидной цепью по меньшей мере одной дисульфидной связью.
17. Биспецифическое антитело по п.16, где по меньшей мере одна дисульфидная связь образуется между линкером 3 первой полипептидной цепи и линкером 3 второй полипептидной цепи.
18. Биспецифическое антитело по п.16 или 17, где по меньшей мере одна дисульфидная связь образуется между первым способствующим гетеродимеризации доменом и вторым способствующим гетеродимеризации доменом.
19. Биспецифическое антитело по п.17 или 18, где каждая дисульфидная связь образуется посредством связывания двух остатков цистеина.
20. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-19, где:
- a. CDR1 VL GUCY2c, CDR2 VL GUCY2c и CDR3 VL GUCY2c из VL GUCY2c содержат последовательность SEQ ID NO:92, 100, 104, 106, 112, 119, 125, 129, 134, 136, 137, 138, 140, 143, 145, 147, 150, 152, 156, 158, 160, 162, 166, 170, 171, 172, 173, 174 или 175;
  - b. CDR1 VH CD3, CDR2 VH CD3 и CDR3 VH CD3 из VH CD3 содержат последовательность SEQ ID NO:1, 9 или 273;
  - c. CDR1 VL CD3, CDR2 VL CD3 и CDR3 VL CD3 из VL CD3 содержат последовательность SEQ ID NO:76, 84, 90, 274, 275 или 276; и/или
  - d. CDR1 VH GUCY2c, CDR2 VH GUCY2c и CDR3 VH GUCY2c из VH GUCY2c содержат последовательность SEQ ID NO:11, 19, 26, 33, 41, 48, 52, 57, 60, 62, 64, 65, 67, 69, 71 или 73.
21. Биспецифическое антитело по п.20, где:
- a. CDR1 VL GUCY2c содержит последовательность SEQ ID NO:93, 101, 105, 107, 113, 120, 148, 153, 163 или 167; CDR2 VL GUCY2c содержит последовательность SEQ ID NO:78, 94, 102, 108, 114, 141, 144, 146, 149, 151, 157, 159, 161, 164 или 168; и CDR3 VL GUCY2c содержит последовательность SEQ ID NO:95, 109, 115, 121, 142, 154, 165 или 169;
  - b. CDR1 VH CD3 содержит последовательность SEQ ID NO:2, 268 или 277; CDR2 VH CD3 содержит последовательность SEQ ID NO:3, 10, 269 или 270; и CDR3 VH CD3 содержит последовательность SEQ ID NO:4;
  - c. CDR1 VL CD3 содержит последовательность SEQ ID NO:77, 85, 91, 278, 279 или 280; CDR2 VL CD3 содержит последовательность SEQ ID NO:78 или 281; и

- CDR3 VL CD3 содержит последовательность SEQ ID NO:79; и
- d. CDR1 VH GUCY2c содержит последовательность SEQ ID NO:12, 20, 27, 34, 42, 74, 257, 258, 259, 260 или 261;
- CDR2 VH GUCY2c содержит последовательность SEQ ID NO:13, 21, 28, 35, 43, 53, 66, 68, 70, 72, 75, 262, 263, 264, 265, 266 или 267; и
- CDR3 VH GUCY2c содержит последовательность SEQ ID NO:14, 22, 29, 36 или 44.
22. Биспецифическое антитело по п.20, где:
- CDR1 VH GUCY2c содержит последовательность SEQ ID NO:74 или 259;
  - CDR2 VH GUCY2c содержит последовательность SEQ ID NO:75 или 267;
  - CDR3 VH GUCY2c содержит последовательность SEQ ID NO:29;
  - CDR1 VL GUCY2c содержит последовательность SEQ ID NO:148;
  - CDR2 VL GUCY2c содержит последовательность SEQ ID NO:149; и
  - CDR3 VL GUCY2c содержит последовательность SEQ ID NO:142.
23. Биспецифическое антитело по п.20 или 22, где:
- CDR1 VH CD3 содержит последовательность SEQ ID NO:2 или 268;
  - CDR2 VH CD3 содержит последовательность SEQ ID NO:10 или 270;
  - CDR3 VH CD3 содержит последовательность SEQ ID NO:4;
  - CDR1 VL CD3 содержит последовательность SEQ ID NO:91;
  - CDR2 VL CD3 содержит последовательность SEQ ID NO:78; и
  - CDR3 VL CD3 содержит последовательность SEQ ID NO:79.
24. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-23, где:
- VL GUCY2c содержит последовательность SEQ ID NO:92, 100, 104, 106, 112, 119, 125, 129, 134, 136, 137, 138, 140, 143, 145, 147, 150, 152, 156, 158, 160, 162, 166, 170, 171, 172, 173, 174 или 175;
  - VH CD3 содержит последовательность SEQ ID NO:1 или 9;
  - VL CD3 содержит последовательность SEQ ID NO:76, 84 или 90; и/или
  - GUCY2c содержит последовательность SEQ ID NO:11, 19, 26, 33, 41, 48, 52, 57, 60, 62, 64, 65, 67, 69, 71 или 73.
25. Биспецифическое антитело по п.24, где:
- VH GUCY2c область содержит последовательность SEQ ID NO:73; и
  - VL GUCY2c область содержит последовательность SEQ ID NO:147.
26. Биспецифическое антитело по п.24, где:
- VH CD3 область содержит последовательность SEQ ID NO:9; и
  - VL CD3 область содержит последовательность SEQ ID NO:90.
27. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-19, содержащее:
- CDR1 VL GUCY2c, содержащую аминокислоты с последовательностью RASESV-X<sub>L1.30</sub>-X<sub>L1.30a</sub>-YG-X<sub>L1.30d</sub>-SLLQ,
  - CDR2 VL GUCY2c, содержащую аминокислоты с последовательностью SEQ ID NO:149,
  - CDR3 VL GUCY2c, содержащую аминокислоты с последовательностью SEQ ID NO:142,
  - CDR1 VH GUCY2c, содержащую аминокислоты с последовательностью GFTFS-X<sub>H1.31</sub>-X<sub>H1.32</sub>-WMH,
  - CDR2 VH GUCY2c, содержащую аминокислоты с последовательностью EIK-X<sub>H2.52A</sub>-X<sub>H2.53</sub>-X<sub>H2.54</sub>-X<sub>H2.55</sub>-X<sub>H2.56</sub>-X<sub>H2.57</sub>-NVHEKFKD, и
  - CDR3 VH GUCY2c, содержащую аминокислоты с последовательностью T-X<sub>H3.96</sub>-X<sub>H3.97</sub>-X<sub>H3.98</sub>-X<sub>H3.99</sub>-X<sub>H3.100</sub>-G-X<sub>H3.100B</sub>-WF-X<sub>H3.100E</sub>-X<sub>H3.101</sub>-V.
28. Биспецифическое антитело по п.27, где
- X<sub>L1.30</sub> является D, N или S,

- b. X<sub>L1.30a</sub> является Y, W или I,  
c. X<sub>L1.30d</sub> является T, S или H,  
d. X<sub>H1.31</sub> является S, R, W, Y, A, H, P, Y, T, N, K, D, G или V,  
e. X<sub>H1.32</sub> является Y, R, L, T, K, P, I, N, M, V или S,  
f. X<sub>H2.52A</sub> является P, T или V,  
g. X<sub>H2.53</sub> является S, A, L или R,  
h. X<sub>H2.54</sub> является N, T, R, H, K, M, S, A, Y, T или I,  
i. X<sub>H2.55</sub> является E, R, K, N, Y, G, L, A, M, S, H, D или Q,  
j. X<sub>H2.56</sub> является L, W, Y, F, V, I, N или H,  
k. X<sub>H2.57</sub> является T, M, S, L, N, Q или V,  
l. X<sub>H3.96</sub> является I, F или K,  
m. X<sub>H3.97</sub> является T, V, L, I, M, F, Y или A,  
n. X<sub>H3.98</sub> является T, N, R, G, L или I,  
o. X<sub>H3.99</sub> является T, K, L, W, A, S, M, P, N или R,  
p. X<sub>H3.100</sub> является E, G, A, H, S, D, T, R, Q, K, Y, L или M,  
q. X<sub>H3.100B</sub> является Y или H,  
r. X<sub>H3.100E</sub> является F или L, и  
s. X<sub>H3.101</sub> является D, Y, E или S.
29. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-19, 27 или 28, где антитело связывается с эпитопом на внеклеточном домене GUCY2c, где эпитоп содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток, выбранный из аминокислотных остатков R73, S74, S75, T76, E78, G79, L80, L82, L83, R84 или I86 SEQ ID NO:406.
30. Выделенное моноклональное антитело человека по п.29, где эпитоп содержит по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять или по меньшей мере десять аминокислотных остатков, выбранных из аминокислотных остатков R73, S74, S75, T76, E78, G79, L80, L82, L83, R84 или I86 SEQ ID NO:406.
31. Выделенное моноклональное антитело человека по п.29, где эпитоп содержит аминокислотные остатки R73, S74, S75, T76, E78, G79, L80, L82, L83, R84 или I86 SEQ ID NO:406.
32. Выделенное моноклональное антитело человека по п.29, где эпитоп содержит аминокислоты, имеющие последовательность SEQ ID NO:406.
33. Выделенное моноклональное антитело человека по п.29, где эпитоп является функциональным эпитопом.
34. Выделенное моноклональное антитело человека по п.29, где выделенное антитело человека и контакты аминокислот эпитопа GUCY2c находятся в пределах 3,8 Ангстрем, что определяют посредством кристаллографии.
35. Биспецифическое антитело, специфически связывающееся с GUCY2c и CD3, где биспецифическое антитело содержит первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, и где:
- а. первая полипептидная цепь содержит следующие области в следующем порядке в направлении от N-конца к C-концу:
- VL антитела против GUCY2c (VL GUCY2c) (SEQ ID NO:147) - линкер 1 (SEQ ID NO:190) - VH антитела против CD3 (VH CD3) (SEQ ID NO:9) - линкер 3 (SEQ ID NO:192) -

первый способствующий гетеродимеризации домен (SEQ ID NO:188); и

в. вторая полипептидная цепь содержит следующие области в следующем порядке в направлении от N-конца к С-концу:

VL антитела против CD3 (VL CD3) (SEQ ID NO:90) - линкер 2 (SEQ ID NO:191) - VH антитела против GUCY2c (VH GUCY2c) (SEQ ID NO:73)- линкер 3 (SEQ ID NO:192) - второй способствующий гетеродимеризации домен (SEQ ID NO:189).

36. Биспецифическое антитело по п.35, где VL GUCY2c и VH GUCY2c образуют домен, специфически связывающийся с GUCY2c; и VL CD3 и VH CD3 образуют домен, специфически связывающийся с CD3; где линкер 3 первой полипептидной цепи и линкер 3 второй полипептидной цепи ковалентно связаны друг с другом двумя дисульфидными связями;

где каждый из первого способствующего гетеродимеризации домена и второго способствующего гетеродимеризации домена содержит домен СН2 и домен СН3;

где домен СН3 первого способствующего гетеродимеризации домена образует выступ, и домен СН3 второго способствующего гетеродимеризации домена образует впадину; и

где по меньшей мере одна дисульфидная связь образуется между доменом СН3 первого способствующего гетеродимеризации домена и доменом СН3 второго способствующего гетеродимеризации домена.

37. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-36, дополнительно содержащее человеческий или гуманизированный каркас VH и человеческий или гуманизированный каркас VL.

38. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-36, где антитело или биспецифическое антитело является гуманизированным антителом.

39. Антитело по любому из пп.36-38, где

каркас VH содержит последовательность SEQ ID NO:5, 6, 7, 8, 15, 16, 17, 18, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 37, 38, 39, 40, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 54, 55, 56, 58, 59, 61 или 63; и/или каркас VL содержит последовательность SEQ ID NO:80, 81, 82, 83, 86, 87, 88, 89, 96, 97, 98, 99, 103, 110, 111, 116, 117, 118, 122, 123, 124, 126, 127, 128, 130, 131, 132, 133, 135, 139 или 155.

40. Биспецифическое антитело, специфически связывающееся с GUCY2c и CD3, где биспецифическое антитело содержит первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь;

где первую полипептидную цепь получают с помощью экспрессирующего вектора с регистрационным номером ATCC РТА-124944; и

вторую полипептидную цепь получают с помощью экспрессирующего вектора с регистрационным номером ATCC РТА-124943.

41. Биспецифическое антитело, способное специфически связываться с GUCY2c и CD3, содержащее первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где первая полипептидная цепь содержит последовательность SEQ ID NO:216, и вторая полипептидная цепь содержит последовательность SEQ ID NO:220.

42. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-41, где первая и вторая полипептидные цепи ковалентно связаны друг с другом по меньшей мере одной дисульфидной связью.

43. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-42, где антитело или биспецифическое антитело:

а. связывается с внеклеточным доменом GUCY2c человека;

б. демонстрирует повышенное время полужизни в сыворотке или опухоли от 30 мин до 100 дней; и/или

с. демонстрирует более низкое значение EC<sub>50</sub> от 0,0001 нМ до 100 нМ в присутствии

повышенных уровней экспрессии GUCY2c или повышенных уровней плотности рецептора.

44. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество биспецифического антитела по любому из пп.1-43 и фармацевтически приемлемый носитель.

45. Способ лечения GUCY2c-ассоциированного нарушения у пациента, включающий введение пациенту биспецифического антитела по любому из пп.1-43 или фармацевтической композиции по п.44.

46. Способ по п.45, где GUCY2c-ассоциированное нарушение является злокачественным новообразованием.

47. Способ по п.46, где злокачественное новообразование является злокачественным новообразованием пищеварительной системы, выбранным из группы, состоящей из злокачественного новообразования пищевода, желудка, тонкого кишечника, толстого кишечника, прямой кишки, анального канала, печени, желчного пузыря, аппендикса, желчных протоков и поджелудочной железы.

48. Способ лечения GUCY2c-ассоциированного нарушения у пациента, включающий введение пациенту биспецифического антитела по любому из пп.1-43 или фармацевтической композиции по п.44, где активируют ответ цитолитических Т-клеток.

49. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-43 или фармацевтическая композиция по п.44 для применения в терапии.

50. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-43 для применения в производстве лекарственного средства для применения в терапии.

51. Антитело или биспецифическое антитело по п.50, где терапия включает лечение GUCY2c-ассоциированного нарушения.

52. Антитело или биспецифическое антитело по п.51, где GUCY2c-ассоциированное нарушение является злокачественным новообразованием.

53. Антитело или биспецифическое антитело по п.52, где злокачественное новообразование является злокачественным новообразованием пищеварительной системы, выбранным из группы, состоящей из злокачественного новообразования пищевода, желудка, тонкого кишечника, толстого кишечника, прямой кишки, анального канала, печени, желчного пузыря, аппендикса, желчных протоков и поджелудочной железы.

54. Биспецифическое антитело по любому из пп.49-53, где с помощью терапии активируют ответ цитолитических Т-клеток.

55. Полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую биспецифическое антитело по любому из пп.1-43.

56. Вектор, содержащий полинуклеотид по п.55.

57. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п.56.

58. Клетка-хозяин по п.57, рекомбинантно продуцирующая биспецифическое антитело по любому из пп.1-43.

59. Клетка-хозяин по п.57 или 58, где клетка-хозяин выбрана из группы, состоящей из линий бактериальных клеток, линий клеток млекопитающего, линий клеток насекомых и линий дрожжевых клеток.

60. Клетка-хозяин по п.59, где линия клеток млекопитающего является линией клеток СНО.

61. Способ получения антитела или биспецифического антитела, включающий культивирование клетки-хозяина по любому из пп.57-60 в условиях, приводящих к продукции биспецифического антитела по любому из пп.1-43, и очистку антитела или биспецифического антитела из супернатанта культуры.

62. Применение биспецифического антитела по любому из пп.1-43, фармацевтической

композиции по п.44, полинуклеотида по п.55, вектора по п.56 или клетки-хозяина по любому из пп.57-60 в производстве лекарственного средства для лечения GUCY2с-ассоциированного нарушения.

63. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-43 или фармацевтическая композиция по п.44, для применения в лечении GUCY2с-ассоциированного нарушения.

64. Биспецифическое антитело или фармацевтическая композиция для применения по п.63, где GUCY2с-ассоциированное нарушение является злокачественным новообразованием, необязательно,

где злокачественное новообразование является злокачественным новообразованием пищеварительной системы, выбранным из группы, состоящей из злокачественного новообразования пищевода, желудка, тонкого кишечника, толстого кишечника, прямой кишки, анального канала, печени, желчного пузыря, аппендикса, желчных протоков и поджелудочной железы.

65. Биспецифическое антитело или фармацевтическая композиция для применения по п.63 или 64, где лечение активирует ответ цитолитических Т-клеток.

66. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-43, фармацевтическая композиция по п.44, полинуклеотид по п.55, вектор по п.56 или клетка-хозяин по любому из пп.57-60 для применения в лечении GUCY2с-ассоциированного нарушения.

67. Композиция, содержащая биспецифическое антитело по любому из пп.1-43 и второе терапевтическое средство.

68. Способ лечения злокачественного новообразования у индивидуума, включающий введение индивидууму комбинированного терапевтического средства, содержащего композицию по п.67.

69. Композиция, содержащая биспецифическое антитело по любому из пп.1-43 и противодиарейное средство.

70. Способ лечения злокачественного новообразования у индивидуума, включающий введение индивидууму комбинированного терапевтического средства, содержащего композицию по п.69.

71. Применение композиции по п.67 или 69 в производстве лекарственного средства для лечения GUCY2с-ассоциированного нарушения.

72. Композиция по п.67 или 69 для применения в лечении GUCY2с-ассоциированного нарушения.

73. Композиция для применения по п.71 или 72, где GUCY2с-ассоциированное нарушение является злокачественным новообразованием, необязательно,

где злокачественное новообразование является злокачественным новообразованием пищеварительной системы, выбранным из группы, состоящей из злокачественного новообразования пищевода, желудка, тонкого кишечника, толстого кишечника, прямой кишки, анального канала, печени, желчного пузыря, аппендикса, желчных протоков и поджелудочной железы.