(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113573719 A
(43)申请公布日 2021.10.29

(21)申请号 201980088003.6

(22)申请日 2019.11.07

(30)优先权数据
62/757755 2018.11.08 US
62/826928 2019.03.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.07.05

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/060367 2019.11.07

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/097403 EN 2020.05.14

(71)申请人 朱诺治疗学股份有限公司
地址 美国华盛顿州

(72)发明人 J·哈斯卡尔 S·R·弗兰克尔 M·波茨 M·波尔德纳德 H·杰瑟普 姜岳 J·S·X·秦 N·索尼 M·沃克斯

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
A61K 35/17(2006.01)
C12N 5/0783(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)

权利要求书18页 说明书198页
序列表159页 附图176页

(54)发明名称

治疗和T细胞调节的方法和组合

(57)摘要

在一些方面，本公开文本涉及方法、组合物和用途，所述方法、组合物和用途涉及免疫疗法以及免疫调节化合物，所述免疫疗法如过继细胞疗法，例如T细胞疗法，所述免疫调节化合物如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3-泛素连接酶的抑制剂。所提供的方法、组合物和用途包括用于组合疗法的那些，所述组合疗法涉及与T细胞疗法结合施用或使用一种或多种免疫调节化合物，所述T细胞疗法例如为基因工程化T细胞疗法，其涉及诸如表达嵌合抗原受体(CAR)的T细胞在内的用重组受体工程化的细胞。还提供了组合物、向受试者施用的方法、用于在所述方法中使用的制品和试剂盒。在一些方面，所述方法和细胞的特征为过继细胞疗法的T细胞或通过免疫治疗剂募集的内源T细胞提供了增加或改善的活性、功效、持久性、扩增和/或增殖。

CN 113573719 A

1.一种挽救T细胞活性的方法,所述方法包括将多个具有耗竭表型的T细胞暴露于有效量的选自以下的免疫调节化合物:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述一种或多种T细胞包括表达特异性结合靶抗原的重组受体的T细胞。

3.一种增加T细胞活性或效力并且预防或抑制、减少或延迟T细胞耗竭的发作的方法,所述方法包括将多个T细胞暴露于有效量的选自以下的免疫调节化合物:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物,其中在不存在所述化合物的情况下,在诱导或能够诱导所述多个T细胞的耗竭表型的条件中进行所述暴露的至少一部分。

4.一种减少或延迟T细胞耗竭的发作的方法,所述方法包括将多个T细胞暴露于有效量的选自以下的免疫调节化合物:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物,其中在不存在所述化合物的情况下,在诱导或能够诱导所述多个T细胞的耗竭表型的条件中进行所述暴露的至少一部分。

5.根据权利要求3或权利要求4所述的方法,其中所述条件包括T细胞刺激条件,所述T细胞刺激条件包括暴露于能够刺激所述多个T细胞中的信号的至少一种T细胞刺激剂,所述信号任选地包括初级和/或共刺激信号。

6.根据权利要求5所述的方法,其中所述条件包括持久、重复、延长或长期暴露于所述至少一种T细胞刺激剂。

7.根据权利要求5或权利要求6所述的方法,其中所述至少一种T细胞刺激剂包括多克隆药剂、由所述多个T细胞上表达的受体特异性识别的抗原或由所述多个T细胞表达的抗原受体结合的药剂。

8.根据权利要求5-7所述的方法,其中所述至少一种T细胞刺激剂包括抗CD3抗体。

9.根据权利要求8所述的方法,其中所述至少一种T细胞刺激剂还包括特异性结合T细胞共刺激分子的药剂,任选地其中所述T细胞共刺激分子是CD28、CD137(4-1-BB)、OX40、CD40L或ICOS。

10.根据权利要求9所述的方法,其中所述至少一种T细胞刺激剂包括抗CD28抗体。

11.根据权利要求3-10中任一项所述的方法,其中所述多个T细胞中的一种或多种表达与靶抗原结合的重组抗原受体。

12.根据权利要求11所述的方法,其中所述至少一种T细胞刺激剂与所述重组抗原受体结合。

13.根据权利要求12所述的方法,其中所述至少一种T细胞刺激剂是或包括对所述重组抗原受体具有特异性的抗独特型抗体。

14.根据权利要求12所述的方法，其中所述至少一种T细胞刺激剂是或包括由所述重组抗原受体识别或结合的靶抗原或其部分，和/或其中所述条件包括暴露于所述靶抗原。

15.根据权利要求12-14中任一项所述的方法，其中所述重组抗原受体是重组T细胞受体(TCR)。

16.根据权利要求12-14中任一项所述的方法，其中所述重组抗原受体是嵌合抗原受体(CAR)。

17.根据权利要求1-16中任一项所述的方法，其中所述一种或多种T细胞是原代人T细胞，任选地来自受试者。

18.根据权利要求1-17中任一项所述的方法，其中所述暴露是离体进行的。

19.根据权利要求1-17中任一项所述的方法，其中所述暴露是在体内进行的。

20.根据权利要求19所述的方法，其中所述暴露包括向受试者施用所述化合物，任选地其中所述T细胞来自所述受试者，其中施用所述化合物是向所述受试者施用。

21.根据权利要求20所述的方法，其中所述暴露包括所述化合物的所述施用，并且其中，在所述暴露之前，已向所述受试者施用包含所述多个T细胞的组合物以治疗疾病或病症，任选地其中所述靶抗原与所述疾病或病症相关。

22.根据权利要求19-21中任一项所述的方法，其中所述暴露包括向受试者施用所述多个T细胞，任选地其中，其中所述T细胞来自所述受试者，其中施用所述化合物是向所述受试者施用。

23.根据权利要求22所述的方法，其中：

所述暴露包括向所述受试者施用所述多个T细胞以治疗疾病或病症，任选地其中所述靶抗原与所述疾病或病症相关，其中，在所述暴露之前，已向所述受试者施用所述化合物；或

所述暴露包括向所述受试者施用所述多个T细胞以治疗疾病或病症，任选地其中所述靶抗原与所述疾病或病症相关，并且包括向所述受试者施用所述化合物。

24.一种治疗方法，所述方法包括向受试者施用免疫调节化合物，其中所述免疫调节化合物选自：沙利度胺类似物；沙利度胺衍生物；与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物；Ikaros(IKZF1)的抑制剂；Aiolos(IKZF3)的抑制剂；以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物，其中，(a)在施用所述化合物之前，已向所述受试者施用T细胞疗法，所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞，或(b)在施用所述化合物之前或在施用所述化合物时，所述受试者或来自所述受试者的血液样品包含或已确认包含表达重组抗原受体的一种或多种T细胞，

其中在施用所述化合物时，在所述受试者中的重组受体表达T细胞中的一种或多种具有耗竭表型。

25.根据权利要求24所述的方法，其中在施用所述化合物时，已在所述受试者中或在来自所述受试者的生物样品中检测或测量到所述重组受体表达T细胞中的一种或多种的耗竭表型或者指示所述耗竭表型的标记或参数。

26.根据权利要求24或权利要求25所述的方法，其中在来自所述受试者的生物样品中，总重组受体表达T细胞的至少或至少约10％、至少或至少约20％、至少或至少约30％、至少

或至少约40％、或至少或至少约50％具有耗竭表型。

27.根据权利要求24-26中任一项所述的方法，其中在来自所述受试者的生物样品中，与在先前时间点在可比的生物样品中具有耗竭表型的重组受体表达细胞的百分比相比，大于或大于约10％、大于或大于约20％、大于或大于约30％、大于或大于约40％、或大于或大于约50％的重组受体表达T细胞具有所述耗竭表型。

28.一种治疗方法，所述方法包括：

(a)选择受试者作为施用免疫调节化合物的候选者，所述选择的受试者具有耗竭的重组受体表达T细胞；并且

(b)向所述受试者施用所述免疫调节化合物，其中所述免疫调节化合物选自：沙利度胺类似物；沙利度胺衍生物；与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物；Ikaros(IKZF1)的抑制剂；Aiolos(IKZF3)的抑制剂；以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物。

29.根据权利要求28所述的方法，其中所述选择的受试者的或来自所述选择的受试者的组织、肿瘤、生物流体或生物样品包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的并具有耗竭表型的一种或多种T细胞。

30.根据权利要求29所述的方法，其中所述组织、肿瘤、生物流体或生物样品包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的多个T细胞，其中在所述组织、流体、肿瘤或样品中至少或至少约10％、至少或至少约20％、至少或至少约30％、至少或至少约40％、至少或至少约50％、至少或至少约60％、至少或至少约70％或者至少或至少约80％的表达所述重组受体的T细胞具有耗竭表型。

31.根据权利要求29或权利要求30所述的方法，其中所述组织、肿瘤、生物流体或生物样品包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的多个T细胞，其中在所述选择的受试者的或来自所述选择的受试者的组织、肿瘤、流体或样品中，与在较早时间点在来自所述受试者的所述流体、组织、肿瘤或样品或者在来自所述受试者的可比的流体、组织、肿瘤或样品中表达所述重组受体的T细胞的百分比或数量相比，多大于或大于约10％、多大于或大于约20％、多大于或大于约30％、多大于或大于约40％、或多大于或大于约50％、或多大于2倍、或多大于3倍、或多大于5倍、或多大于10倍的表达所述重组抗原受体的T细胞具有所述耗竭表型。

32.根据权利要求27或权利要求30所述的方法，其中在所述化合物的所述施用之前，已向所述受试者施用表达所述重组受体的多个T细胞，并且所述较早时间点是恰好在向所述受试者施用表达重组抗原受体的所述多个T细胞之前的时间。

33.根据权利要求27或权利要求30所述的方法，其中，在所述化合物的所述施用之前，已向所述受试者施用表达所述重组受体的多个T细胞，并且其中所述较早时间点是在施用所述T细胞之后并且在所述选择之前。

34.根据权利要求27或权利要求30或权利要求33所述的方法，其中所述先前时间点是如下时间：

在向所述选择的受试者施用表达所述重组受体的T细胞之后，并且是在所述受试者的血液中可检测到峰值或最大水平的表达重组受体的T细胞时或之前；

在所述确定或选择之前的1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、

13天、14天或更长时间内。

35.根据权利要求24-34中任一项所述的方法，其中：

在施用所述T细胞疗法时，所述受试者患有疾病或病症；或

在施用所述T细胞疗法时并且在施用所述化合物时，所述受试者患有疾病或病症。

36.根据权利要求20-35中任一项所述的方法，其中在施用所述T细胞疗法时，所述受试者患有疾病或病症，并且在施用所述化合物时，在所述受试者中所述疾病或病症在施用所述T细胞疗法后已复发或进展或者已被认为对所述化合物无反应。

37.根据权利要求1-36中任一项所述的方法，其中关于T细胞或T细胞群，所述耗竭表型包括：

在相同条件下与参考T细胞群相比，所述T细胞或多个T细胞上一种或多种耗竭标记任选地2、3、4、5或6种耗竭标记的表面表达的水平或程度的增加，或者展现所述表面表达的所述T细胞群的百分比的增加；或者

在相同条件下与参考T细胞群相比，在暴露于抗原或抗原受体特异性药剂时，由所述T细胞或T细胞群展现出的活性水平或程度的降低。

38.根据权利要求37所述的方法，其中所述水平、程度或百分比的增加是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。

39.根据权利要求37所述的方法，其中所述水平、程度或百分比的降低是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。

40.根据权利要求37-39中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群是已知具有非耗竭表型的T细胞群，是幼稚T细胞群，是中枢记忆T细胞群，或者是干细胞样中枢记忆T细胞群，任选地来自衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的同一受试者或与所述受试者相同的物种。

41.根据权利要求37-40中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群(a)是受试者匹配的群体，其包含从衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的受试者血液中分离出的大量T细胞，任选地其中所述大量T细胞不表达所述重组受体，和/或(b)在接受施用一定剂量的表达所述重组受体的T细胞之前，从衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的受试者获得。

42.根据权利要求37-40中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群在其施用于所述受试者之前是包含所述T细胞疗法的样品的组合物或包含表达所述重组受体的T细胞的药物组合物，任选地其中所述组合物是冷冻保存的样品。

43.根据权利要求37-42中任一项所述的方法，其中所述一种或多种耗竭标记中的一种或多种是抑制性受体。

44.根据权利要求37-43中任一项所述的方法，其中所述一种或多种耗竭标记中的一种或多种选自PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA和TIGIT。

45.根据权利要求37-44中任一项所述的方法，其中所述活性或为炎性细胞因子之一或

组合的增殖、细胞毒性或产生中的一种或多种，任选地其中所述细胞因子之一或组合选自IL-2、IFN-γ和TNF-α。

46.根据权利要求37-45中任一项所述的方法，其中暴露于所述抗原或抗原受体特异性药剂包括与所述抗原或抗原受体特异性药剂、任选地结合所述重组受体的药剂孵育，其中所述抗原任选地为所述靶抗原。

47.根据权利要求46所述的方法，其中所述抗原或抗原受体特异性药剂包括表达抗原的靶细胞，任选地所述疾病、障碍或病症的细胞。

48.根据权利要求2和11--47中任一项所述的方法，其中所述靶抗原与疾病、障碍或病症的细胞或组织相关，为疾病、障碍或病症的细胞或组织所特有，和/或在疾病、障碍或病症的细胞或组织上表达。

49.根据权利要求2和11-48中任一项所述的方法，其中所述靶抗原是肿瘤抗原。

50.根据权利要求2和11-48中任一项所述的方法，其中所述靶抗原选自αvβ6整合素(avb6整合素)、B细胞成熟抗原(BCMA)、BAFF-R、B7-H3、B7-H6、碳酸酐酶9(CA9，也称为CAIX或G250)、癌症-睾丸抗原、癌症/睾丸抗原1B(CTAG，也称为NY-ESO-1和LAGE-2)、癌胚抗原(CEA)、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白A2、C-C基序趋化因子配体1(CCL-1)、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、CD133、CD138、CD171、CS-1、硫酸软骨素蛋白聚糖4(CSPG4)、表皮生长因子蛋白(EGFR)、截短的表皮生长因子蛋白(tEGFR)、表皮生长因子受体III型突变体(EGFR vIII)、上皮糖蛋白2(EPG-2)、上皮糖蛋白40(EPG-40)、肝配蛋白B2、肝配蛋白受体A2(EPHa2)、雌激素受体、Fc受体样蛋白5(FCRL5；也称为Fc受体同源物5或FCRH5)、胎儿乙酰胆碱受体(胎儿AchR)、叶酸结合蛋白(FBP)、叶酸受体α、神经节苷脂GD2、O-乙酰化GD2(OGD2)、神经节苷脂GD3、糖蛋白100(gp100)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)、G蛋白偶联受体5D(GPCR5D)、Her2/neu(受体酪氨酸激酶erb-B2)、Her3(erb-B3)、Her4(erb-B4)、erbB二聚体、人高分子量黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)、乙型肝炎表面抗原、人白细胞抗原A1(HLA-A1)、人白细胞抗原A2(HLA-A2)、IL-22受体α(IL-22Rα)、IL-13受体α2(IL-13Rα2)、激酶插入结构域受体(kdr)、κ轻链、L1细胞粘附分子(L1-CAM)、L1-CAM CE7表位、含有富亮氨酸重复序列的蛋白8家族成员A(LRRC8A)、Lewis Y、黑色素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、间皮素(MSLN)、c-Met、鼠巨细胞病毒(CMV)、粘蛋白1(MUC1)、MUC16、自然杀伤细胞2族成员D(NKG2D)配体、黑色素A(MART-1)、神经细胞粘附分子(NCAM)、癌胚胎抗原、黑色素瘤优先表达抗原(PRAME)、孕酮受体、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原(PSCA)、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、受体酪氨酸激酶样孤儿受体1(ROR1)、存活蛋白、TACI、滋养层糖蛋白(TPBG，也称为5T4)、肿瘤相关糖蛋白72(TAG72)、酪氨酸酶相关蛋白1(TRP1，也称为TYRP1或gp75)、酪氨酸酶相关蛋白2(TRP2，也称为多巴色素互变异构酶、多巴色素δ异构酶或DCT)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)、肾母细胞瘤1(WT-1)、病原体特异性或病原体表达的抗原、或与通用标签相关的抗原、和/或生物素化分子、和/或由HIV、HCV、HBV或其他病原体表达的分子。

51.根据权利要求1-42中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症是B细胞恶性肿瘤或B细胞衍生的恶性肿瘤。

52.根据权利要求2和11-51中任一项所述的方法，其中所述靶抗原是CD20、CD19、CD22、

ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igκ、Igλ、CD79a、CD79b或CD30。

53.根据权利要求2和11-52中任一项所述的方法，其中所述靶抗原是CD19。

54.根据权利要求1-51中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症是多发性骨髓瘤。

55.根据权利要求2和11-51和54中任一项所述的方法，其中所述靶抗原是BCMA、G蛋白偶联受体C类5族成员D(GPRC5D)、CD38(环状ADP核糖水解酶)、CD138(黏结蛋白聚糖-1，黏结蛋白聚糖，SYN-1)、CS-1(CS1，CD2子集1，CRACC，SLAMF7，CD319和19A24)、BAFF-R、TACI或FcRH5。

56.根据权利要求2和11-51和55中任一项所述的方法，其中所述靶抗原是BCMA。

57.根据权利要求26、27和29-56中任一项所述的方法，其中所述生物样品是血液样品。

58.根据权利要求26、27和29-56中任一项所述的方法，其中所述生物样品是肿瘤样品，任选地是肿瘤活检样品。

59.一种治疗方法，所述方法包括：

(a)向患有癌症的受试者施用T细胞疗法，所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞；并且

(b)向所述受试者以一定的量、持续时间和/或频率施用免疫调节化合物，所述免疫调节化合物选自：沙利度胺类似物；沙利度胺衍生物；与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物；Ikaros(IKZF1)的抑制剂；Aiolos(IKZF3)的抑制剂；以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化和/或耗尽和/或降解的化合物，所述量、持续时间和/或频率有效于：

(1)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后，与不进行所述化合物的所述施用的情况相比，在所述受试者中实现所述幼稚或非耗竭T细胞的抗原特异性或抗原受体驱动活性的增加，所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞；或

(2)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后，与不进行所述化合物的所述施用的情况相比，在所述受试者中预防、抑制或延迟所述幼稚或非耗竭T细胞的耗竭表型的发作，所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞；或

(3)与不向所述受试者进行所述施用的情况相比，在所述受试者中逆转耗竭T细胞的耗竭表型，所述耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞。

60.根据权利要求59所述的方法，其中所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加，并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作和/或逆转所述耗竭表型。

61.根据权利要求59或权利要求60所述的方法，其中所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加，并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作。

62.根据权利要求59或权利要求60所述的方法，其中所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加，并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作以及逆转所述耗竭表型。

63.一种治疗方法，所述方法包括：

(a)向患有癌症的受试者施用T细胞疗法，所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与靶抗

原结合的重组抗原受体的T细胞;并且

(b)向所述受试者以一定的量、持续时间和/或频率施用免疫调节化合物,所述免疫调节化合物选自:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化和/或耗尽和/或降解的化合物,所述量、持续时间和/或频率有效于:

(1)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后,与不进行所述化合物的所述施用的情况相比,在所述受试者中实现所述幼稚或非耗竭T细胞的抗原特异性或抗原受体驱动活性的增加,所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞;或

(2)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后,与不进行所述化合物的所述施用的情况相比,在所述受试者中预防、抑制或延迟所述幼稚或非耗竭T细胞的耗竭表型的发作,所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞;或

(3)与不向所述受试者进行所述施用的情况相比,在所述受试者中逆转耗竭T细胞的耗竭表型,所述耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞。

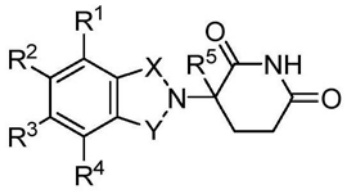
64.根据权利要求63所述的方法,其中所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作和/或逆转所述耗竭表型。

65.根据权利要求63或权利要求64所述的方法,其中所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作。

66.根据权利要求63或权利要求64所述的方法,其中所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作以及逆转所述耗竭表型。

67.根据权利要求1-66中任一项所述的方法,其中所述化合物耗尽或降解Ikaros(IKZF1)。

68.根据权利要求1-67中任一项所述的方法,其中所述化合物是具有以下结构的化合物:



其中

X和Y中的一个是-C(O)-,并且X和Y中的另一个是-C(O)-或-CH_2-;

(1)R^1、R^2、R^3和R^4中每一个独立地是卤素、1至4个碳原子的烷基或1至4个碳原子的烷氧基,或

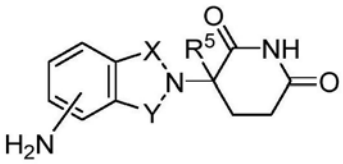
(2)R^1、R^3、R^4和R^5中的一个是-NHR^a,并且R^1、R^2、R^3和R^4中其余的是氢,其中R^a是氢或1至8个碳原子的烷基;

R^5是氢或1至8个碳原子的烷基、苄基或卤素;

条件是如果X和Y是-C(O)-并且(i)R^1、R^2、R^3和R^4中每一个是氟;或(ii)R^1、R^2、R^3和R^4中每一个是氨基,则R^5不是氢;

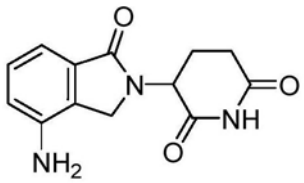
或其药学上可接受的盐。

69.根据权利要求1-68中任一项所述的方法,其中所述化合物是具有以下结构的化合物:



其中X和Y中的一个是-C(O)-并且X和Y中的另一个是-C(O)-或-CH_2-,并且R^5是氢或低级烷基或其药学上可接受的盐。

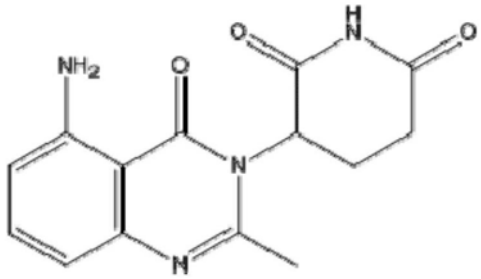
70.根据权利要求1-69中任一项所述的方法,其中所述化合物是或包含具有以下结构的3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮:



或其对映异构体或对映异构体的混合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。

71.根据权利要求1-70中任一项所述的方法,其中所述化合物是3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮。

72.根据权利要求1-67中任一项所述的方法,其中所述化合物是为或包含具有以下结构的3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的化合物:

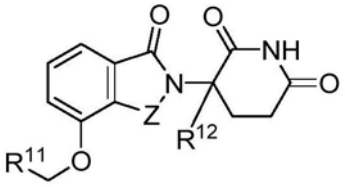


或其对映异构体或对映异构体的混合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。

73.根据权利要求1-67和72中任一项所述的方法,其中所述化合物是3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮。

74.根据权利要求20-73中任一项所述的方法,其中以如下有效量施用所述免疫调节化合物:每天从或从约1mg至50mg、每天从或从约1mg至25mg、每天从或从约1mg至10mg、每天从或从约1mg至5mg、每天从或从约5mg至50mg、每天从或从约5mg至25mg、每天从或从约5mg至10mg,任选地,其中所述施用是按循环方案每日进行,持续一定的时间。

75.根据权利要求1-67中任一项所述的方法,其中所述化合物是具有以下结构的化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

Z是C＝O或CH_2；

R^{11}是-Z^1-R^{13}；

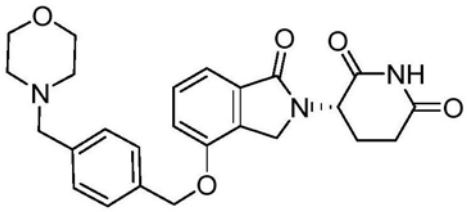
R^{12}是H或(C_1-C_6)烷基；

Z^1是6至10元芳基、杂芳基或杂环，它们各自可任选地被一个或多个卤素取代；或是键；

R^{13}是-(CH_2)$_n$-芳基、-O-(CH_2)$_n$-芳基、或-(CH_2)$_n$-O-芳基，其中所述芳基任选地被一个或多个以下项取代：(C_1-C_6)烷基，其本身任选地被一个或多个卤素取代；(C_1-C_6)烷氧基，其本身被一个或多个卤素取代；氧代基；氨基；羧基；氰基；羟基；卤素；氘；6至10元芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、或卤素取代；-$CONH_2$；或-COO-(C_1-C_6)烷基，其中所述烷基可任选地被一个或多个卤素取代；-(CH_2)$_n$-杂环、-O-(CH_2)$_n$-杂环或-(CH_2)$_n$-O-杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个以下项取代：(C_1-C_6)烷基，其本身任选地被一个或多个卤素取代；(C_1-C_6)烷氧基，其本身被一个或多个卤素取代；氧代基；氨基；羧基；氰基；羟基；卤素；氘；6至10元芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或卤素取代；-$CONH_2$；或-COO-(C_1-C_6)烷基，其中所述烷基可任选地被一个或多个卤素取代；或-(CH_2)$_n$-杂芳基、-O-(CH_2)$_n$-杂芳基或-(CH_2)$_n$-O-杂芳基，其中所述杂芳基任选地被一个或多个以下项取代：(C_1-C_6)烷基，其本身任选地被一个或多个卤素取代；(C_1-C_6)烷氧基，其本身被一个或多个卤素取代；氧代基；氨基；羧基；氰基；羟基；卤素；氘；6至10元芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或卤素取代；-$CONH_2$；或-COO-(C_1-C_6)烷基，其中所述烷基可任选地被一个或多个卤素取代；并且

n是0、1、2或3。

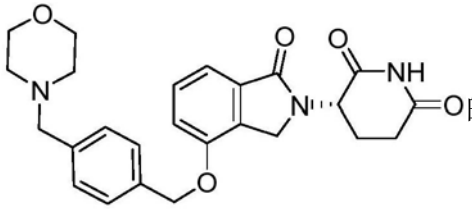
76.根据权利要求1-67和75中任一项所述的方法，其中所述化合物是



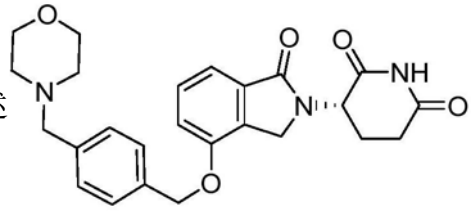
或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

，

77.根据权利要求1-67、75和76中任一项所述的方法，其中所述化合物是



的盐酸盐的形式A晶型。

78.根据权利要求77所述的方法，其中所述  的盐酸盐的形式A晶型的XRPD图的特征在于XRPD峰位于以下或大约以下位置中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个位置处或全部位置处：9.69、12.82、15.09、15.94、16.76、17.65、19.44、19.80、2230、22.47、22.95、23.02、24.29、24.48、24.70、26.27、26.77、27.60、29.43、29.72和32.91°2Θ。

79.根据权利要求20-67和75-78中任一项所述的方法，其中以每天从或从约0.1mg至1mg、每天从或从约0.1mg至0.6mg、从或从约0.1mg至0.3mg施用所述免疫调节化合物，任选地其中所述施用是按循环方案每日进行，持续一定的时间段。

80.根据权利要求20-79中任一项所述的方法，其中在开始施用所述T细胞疗法之后开始施用所述化合物。

81.根据权利要求59-80中任一项所述的方法，其中所述癌症是B细胞恶性肿瘤、B细胞衍生的恶性肿瘤、非血液肿瘤或实体瘤。

82.根据权利要求59-81中任一项所述的方法，其中所述靶抗原是肿瘤抗原，任选地其中所述靶抗原与所述癌症的细胞或组织相关，为所述癌症的细胞或组织所特有，和/或在所述癌症的细胞或组织上表达。

83.根据权利要求59-82中任一项所述的方法，其中所述靶抗原选自B细胞成熟抗原(BCMA)、αvβ6整合素(avb6整合素)、BAFF-R、B7-H3、B7-H6、碳酸酐酶9(CA9，也称为CAIX或G250)、癌症-睾丸抗原、癌症/睾丸抗原1B(CTAG，也称为NY-ESO-1和LAGE-2)、癌胚抗原(CEA)、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白A2、C-C基序趋化因子配体1(CCL-1)、CD5、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD30、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD45、CD79a、CD79b、CD123、CD133、CD138、CD171、CS-1、硫酸软骨素蛋白聚糖4(CSPG4)、表皮生长因子蛋白(EGFR)、截短的表皮生长因子蛋白(tEGFR)、表皮生长因子受体III型突变体(EGFR vIII)、上皮糖蛋白2(EPG-2)、上皮糖蛋白40(EPG-40)、肝配蛋白B2、肝配蛋白受体A2(EPHa2)、雌激素受体、Fc受体样蛋白5(FCRL5；也称为Fc受体同源物5或FCRH5)、胎儿乙酰胆碱受体(胎儿AchR)、叶酸结合蛋白(FBP)、叶酸受体α、神经节苷脂GD2、O-乙酰化GD2(OGD2)、神经节苷脂GD3、糖蛋白100(gp100)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)、G蛋白偶联受体5D(GPCR5D)、Her2/neu(受体酪氨酸激酶erb-B2)、Her3(erb-B3)、Her4(erb-B4)、erbB二聚体、人高分子量黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)、乙型肝炎表面抗原、人白细胞抗原A1(HLA-A1)、人白细胞抗原A2(HLA-A2)、Igκ、Igλ、IL-22受体α(IL-22Rα)、IL-13受体α2(IL-13Rα2)、激酶插入结构域受体(kdr)、L1细胞粘附分子(L1-CAM)、L1-CAM CE7表位、含有富亮氨酸重复序列的蛋白8家族成员A(LRRC8A)、Lewis Y、黑色素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、间皮素(MSLN)、c-Met、鼠巨细胞病毒(CMV)、粘蛋白1(MUC1)、MUC16、自然杀伤细胞2族成员D(NKG2D)配体、黑色素A(MART-1)、神经细胞粘附分子(NCAM)、癌胚胎抗原、黑色素瘤优先表达抗原(PRAME)、孕酮受体、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原(PSCA)、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、ROR1、存活蛋白、TACI、滋养层糖蛋白(TPBG，也称为5T4)、肿瘤相关糖蛋白72(TAG72)、酪氨

酸酶相关蛋白1(TRP1,也称为TYRP1或gp75)、酪氨酸酶相关蛋白2(TRP2,也称为多巴色素互变异构酶、多巴色素δ异构酶或DCT)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)、肾母细胞瘤1(WT-1)、病原体特异性或病原体表达的抗原。

84.根据权利要求51、权利要求82或权利要求83所述的方法,其中所述B细胞恶性肿瘤是淋巴瘤。

85.根据权利要求84所述的方法,其中所述淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

86.根据权利要求85所述的方法,其中所述NHL包含侵袭性NHL;弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),DLBCL-NOS,任选地转化惰性的;EBV阳性DLBCL-NOS;富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤;原发性纵隔大B细胞淋巴瘤(PMBCL);滤泡性淋巴瘤(FL)、任选地滤泡性淋巴瘤3B级(FL3B);和/或具有MYC和BCL2和/或BCL6重排与DLBCL组织学的高级别B细胞淋巴瘤(双/三打击)。

87.根据权利要求1-86中任一项所述的方法,其中所述受试者被鉴定为或已被鉴定为具有小于或等于1的东部肿瘤协作组体能状态(ECOG)状态。

88.根据权利要求59-87中任一项所述的方法,其中所述靶抗原是CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igκ、Igλ、CD79a、CD79b或CD30。

89.根据权利要求59-88中任一项所述的方法,其中所述靶抗原是CD19。

90.根据权利要求59-87中任一项所述的方法,其中所述靶抗原不是CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igκ、Igλ、CD79a、CD79b或CD30。

91.根据权利要求59-81中任一项所述的方法,其中所述癌症是多发性骨髓瘤。

92.根据权利要求59-91中任一项所述的方法,其中所述靶抗原是BCMA、G蛋白偶联受体C类5族成员D(GPRC5D)、CD38(环状ADP核糖水解酶)、CD138(黏结蛋白聚糖-1,黏结蛋白聚糖,SYN-1)、CS-1(CS1,CD2子集1,CRACC,SLAMF7,CD319和19A24)、BAFF-R、TACI或FcRH5。

93.根据权利要求59-92中任一项所述的方法,其中所述靶抗原是BCMA。

94.根据权利要求20-93中任一项所述的方法,其中所述化合物的施用继续进行一定的时间段,所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约或大于三个月。

95.根据权利要求74所述的方法,其中所述有效量为不超过或不超过约4mg/天。

96.根据权利要求74所述的方法,其中所述有效量在每天为或约1.0mg与为或约4mg之间。

97.根据权利要求74所述的方法,其中所述有效量为不超过或不超过约3mg/天。

98.根据权利要求74和97所述的方法,其中所述有效量在为或约1.0mg与为或约3mg之间。

99.根据权利要求74所述的方法,其中所述有效量为不超过或不超过约2.5mg/天。

100.根据权利要求74和95-99中任一项所述的方法,其中,对于所述循环方案的每一周或对于所述循环方案的至少一周,所述化合物的施用包括在所述周的不超过连续5天的每一天施用所述化合物,随后为在所述周的剩余时间内的休息时间段,在所述休息时间段期间不施用所述化合物。

101.根据权利要求100所述的方法,其中所述不超过连续5天是每周连续3天,随后是4天的休息时间段,在所述休息时间段期间不施用所述化合物。

102.根据权利要求100所述的方法,其中所述不超过连续5天是每周连续4天,随后是3

天的休息时间段，在所述休息时间段期间不施用所述化合物。

103.根据权利要求100所述的方法，其中所述不超过连续5天是每周连续5天，随后是2天的休息时间段，在所述休息时间段期间不施用所述化合物。

104.根据权利要求20-103中任一项所述的方法，其中所述施用继续进行一定的时间段，所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约或大于四个月。

105.根据权利要求20-104中任一项所述的方法，其中所述施用继续进行一定的时间段，所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约或大于五个月。

106.根据权利要求20-105中任一项所述的方法，其中所述施用继续进行一定的时间段，所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约或大于六个月。

107.根据权利要求74和95-106中任一项所述的方法，其中每天所述化合物的施用是以为或约3mg的量。

108.根据权利要求74和95-106中任一项所述的方法，其中每天所述化合物的施用是以为或约2.5mg的量。

109.根据权利要求74和95-106中任一项所述的方法，其中每天所述化合物的施用是以为或约2mg的量。

110.根据权利要求74和95-106中任一项所述的方法，其中每天所述化合物的施用是以为或约1.5mg的量。

111.根据权利要求74和95-106中任一项所述的方法，其中每天所述化合物的施用是以为或约1mg/天的量。

112.根据权利要求20-111中任一项所述的方法，其中如果在所述时间段结束时所述受试者展现出所述治疗后的完全反应(CR)，则在所述时间段结束时停止所述化合物的施用。

113.根据权利要求20-112中任一项所述的方法，其中如果在所述时间段结束时所述癌症在所述治疗之后已经进展或缓解后复发，则在所述时间段结束时停止所述化合物的施用。

114.根据权利要求20-113中任一项所述的方法，其中所述化合物的施用继续进行一定的时间段，所述时间段延长从或从为或约三个月至为或六个月。

115.根据权利要求20-114中任一项所述的方法，其中所述化合物的施用继续进行一定的时间段，所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约三个月。

116.根据权利要求20-114中任一项所述的方法，其中所述化合物的施用继续进行一定的时间段，如果所述受试者已经在为或约3个月之前实现所述治疗后的完全反应(CR)或者所述癌症在所述治疗之后已经进展或缓解后复发，则所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约3个月。

117.根据权利要求116所述的方法，其中所述化合物的施用继续进行一定的时间段，如果所述受试者已经在3个月时实现完全反应(CR)，则所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约3个月。

118.根据权利要求20-114中任一项所述的方法，其中所述化合物的施用继续进行一定的时间段，所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约六个月。

119.根据权利要求20-118中任一项所述的方法，其中所述化合物的施用继续进行一定的时间段，如果所述受试者已经在为或约6个月之前实现所述治疗后的完全反应(CR)或者

所述癌症在所述治疗之后已经进展或缓解后复发，则所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约6个月。

120.根据权利要求119所述的方法，其中如果所述受试者已经在6个月时实现完全反应(CR)，则所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约6个月。

121.根据权利要求20-120中任一项所述的方法，其中即使所述受试者在所述时间段结束之前的某个时间点已经实现完全反应(CR)，所述施用仍在所述时间段的持续时间内继续进行。

122.根据权利要求20-121中任一项所述的方法，其中所述受试者在施用时间段期间并且在施用时间段结束之前实现完全反应(CR)。

123.根据权利要求20-111、114、115、119、121和122中任一项所述的方法，所述方法还包括如果在所述时间段结束时所述受试者展现出部分反应(PR)或疾病稳定(SD)，则在所述时间段结束之后继续进行所述施用。

124.根据权利要求20-123中任一项所述的方法，其中如果在为或约六个月时所述受试者在所述治疗之后展现出部分反应(PR)或疾病稳定(SD)，则所述施用继续进行大于六个月。

125.根据权利要求123或权利要求124所述的方法，其中所述施用继续进行直到所述受试者已经实现所述治疗后的完全反应(CR)或者直到所述癌症在所述治疗之后已经进展或缓解后复发。

126.根据权利要求20-125中任一项所述的方法，其中在所述受试者的血液中可检测到所述T细胞疗法的细胞的峰值或最大水平时或之后开始施用所述化合物。

127.根据权利要求20-126中任一项所述的方法，其中在开始施用所述T细胞疗法之后约14至约35天开始施用所述化合物。

128.根据权利要求20-127中任一项所述的方法，其中在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约35天开始施用所述化合物。

129.根据权利要求20-128中任一项所述的方法，其中在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约28天开始施用所述化合物。

130.根据权利要求20-129中任一项所述的方法，其中在开始施用所述T细胞疗法之后为或约21天、为或约22天、为或约23天、为或约24天、为或约25天、为或约26天、为或约27天、或者为或约28天开始施用所述化合物。

131.根据权利要求20-130中任一项所述的方法，其中在开始施用所述T细胞疗法之后为或约28天开始施用所述化合物。

132.根据权利要求20-131中任一项所述的方法，其中在开始施用所述化合物时，所述受试者在施用所述T细胞疗法后未展现出严重毒性。

133.根据权利要求132所述的方法，其中：

所述严重毒性是严重的细胞因子释放综合征(CRS)，任选地3级或更高级、延长的3级或更高级或4级或5级CRS；和/或

所述严重毒性是严重的神经毒性，任选地3级或更高级、延长的3级或更高级或4级或5级神经毒性。

134.根据权利要求20-133中任一项所述的方法，其中如果所述受试者在施用所述化合

物后展现出毒性，任选地血液毒性，则暂停施用所述化合物和/或修改所述施用。

135.根据权利要求134所述的方法，其中所述毒性选自严重的嗜中性粒细胞减少症，任选地发热性嗜中性粒细胞减少症，延长的3级或更高级的嗜中性粒细胞减少症。

136.根据权利要求134或135所述的方法，其中在所述受试者不再展现出所述毒性之后，重新开始施用所述化合物。

137.根据权利要求136所述的方法，其中在重新开始施用所述化合物之后，修改所述施用。

138.根据权利要求134-137中任一项所述的方法，其中所修改的施用包括施用减少量的所述化合物和/或降低所述化合物的施用频率。

139.根据权利要求134-138中任一项所述的方法，其中所修改的施用包括施用减少量的所述化合物。

140.根据权利要求139所述的方法，其中减少所述化合物的剂量，并且所减少的量在每天为或约1mg与为或约2mg之间，每周不超过5天。

141.根据权利要求1-67和75-139中任一项所述的方法，其中所述化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐。

142.根据权利要求1-67和75-139中任一项所述的方法，其中所述化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的水合物。

143.根据权利要求1-67和75-139中任一项所述的方法，其中所述化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的溶剂化物。

144.根据权利要求1-67和75-139中任一项所述的方法，其中所述化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮。

145.根据权利要求1-74和80-140中任一项所述的方法，其中所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的溶剂化物。

146.根据权利要求1-74和80-140中任一项所述的方法，其中所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的水合物。

147.根据权利要求1-74和80-140中任一项所述的方法，其中所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐。

148.根据权利要求1-74和80-140中任一项所述的方法，其中所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮。

149.根据权利要求20-148中任一项所述的方法，其中所述化合物是口服施用的。

150.根据权利要求20-149中任一项所述的方法，其中所述化合物的施用：

逆转所述受试者中重组受体表达T细胞的耗竭表型；

预防、抑制或延迟所述受试者中重组受体表达T细胞的耗竭表型的发作；或降低所述受试者中重组受体表达T细胞的耗竭表型的水平或程度；或降低所述受试者中具有耗竭表型的重组受体表达T细胞的总数的百分比。

151.根据权利要求3-149中任一项所述的方法，其中开始施用所述化合物是在施用所

述T细胞疗法之后进行，并且在施用所述化合物或开始施用所述化合物后，所述受试者展现出所述受试者中的重组受体表达T细胞的抗原或肿瘤特异性活性或功能的恢复或挽救，任选地，其中所述恢复、挽救和/或开始施用所述化合物是在所述受试者或所述受试者的血液中的重组受体表达T细胞已经展现出耗竭表型之后的时间点。

152.根据权利要求3-149中任一项所述的方法，其中施用所述化合物包括以有效于以下的量、频率和/或持续时间施用：

(a)在T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后，与不进行所述化合物的所述施用的情况相比，在所述受试者中实现幼稚或非耗竭T细胞的抗原特异性或抗原受体驱动活性的增加，所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞；或

(b)在T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后，与不进行所述化合物的所述施用的情况相比，在所述受试者中预防、抑制或延迟幼稚或非耗竭T细胞的耗竭表型的发作；或

(c)与不向所述受试者进行所述施用的情况相比，在所述受试者中逆转耗竭T细胞的耗竭表型，所述耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞。

153.根据权利要求152所述的方法，其中施用所述化合物包括以有效于以下的量、频率和/或持续时间施用：(i)实现所述活性增加，以及(ii)预防、抑制或延迟所述耗竭表型的所述发作和/或逆转所述耗竭表型。

154.根据权利要求152或153所述的方法，其中所述受试者中的T细胞包括表达所述重组受体的T细胞，和/或所述抗原是所述靶抗原。

155.根据权利要求150-154中任一项所述的方法，

其中关于T细胞或T细胞群，所述耗竭表型包括：

在相同条件下与参考T细胞群相比，所述T细胞或多个T细胞上一种或多种耗竭标记任选地2、3、4、5或6种耗竭标记的表面表达的水平或程度的增加，或者展现所述表面表达的所述T细胞群的百分比的增加；或者

在相同条件下与参考T细胞群相比，在暴露于抗原或抗原受体特异性药剂时，由所述T细胞或T细胞群展现出的活性水平或程度的降低。

156.根据权利要求155所述的方法，其中所述水平、程度或百分比的增加是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。

157.根据权利要求155所述的方法，其中所述水平、程度或百分比的降低是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。

158.根据权利要求155-157中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群是已知具有非耗竭表型的T细胞群，是幼稚T细胞群，是中枢记忆T细胞群，或者是干细胞样中枢记忆T细胞群，任选地来自衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的同一受试者或与所述受试者相同的物种。

159.根据权利要求155-158中任一项所述的方法，

其中所述参考T细胞群(a)是受试者匹配的群体，其包含从衍生出具有所述耗竭表型的

T细胞或多个T细胞的受试者血液中分离出的大量T细胞，任选地其中所述大量T细胞不表达所述重组受体，和/或(b)在接受施用一定剂量的表达所述重组受体的T细胞之前，从衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的受试者获得。

160.根据权利要求155-158中任一项所述的方法，

其中所述参考T细胞群在其施用于所述受试者之前是包含所述T细胞疗法的样品的组合物或包含表达所述重组受体的T细胞的药物组合物，任选地其中所述组合物是冷冻保存的样品。

161.根据权利要求155-160中任一项所述的方法，其中所述一种或多种耗竭标记是抑制性受体。

162.根据权利要求155-161中任一项所述的方法，其中所述一种或多种耗竭标记选自PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA和TIGIT。

163.根据权利要求155-162中任一项所述的方法，其中所述活性或为炎性细胞因子之一或组合的增殖、细胞毒性或产生中的一种或多种，任选地其中所述细胞因子之一或组合选自IL-2、IFN-γ和TNF-α。

164.根据权利要求155-163中任一项所述的方法，

其中暴露于所述抗原或抗原受体特异性药剂包括与所述抗原或抗原受体特异性药剂、任选地结合所述重组受体的药剂孵育，其中所述抗原任选地为所述靶抗原。

165.根据权利要求164所述的方法，其中所述抗原或抗原受体特异性药剂包括表达抗原的靶细胞，任选地所述疾病、障碍或病症的细胞。

166.根据权利要求2和11-165中任一项所述的方法，其中所述靶抗原是人抗原。

167.根据权利要求1-166中任一项所述的方法，其中所述受试者是人。

168.根据权利要求1-167中任一项所述的方法，其中所述重组抗原受体是特异性结合所述靶抗原的嵌合抗原受体。

169.根据权利要求16或权利要求168所述的方法，其中所述嵌合抗原受体(CAR)包含特异性结合靶抗原的细胞外抗原识别结构域和包含ITAM的细胞内信号传导结构域。

170.根据权利要求169所述的方法，其中所述细胞内信号传导结构域包含CD3-ζ(CD3ζ)链、任选地人CD3-ζ链的信号传导结构域。

171.根据权利要求169或权利要求170所述的方法，其中所述嵌合抗原受体(CAR)还包含共刺激信号传导区域。

172.根据权利要求171所述的方法，其中所述共刺激信号传导区域包含CD28或4-1BB、任选地人CD28或人4-1BB的信号传导结构域。

173.根据权利要求171或权利要求172所述的方法，其中所述共刺激结构域是或包含人4-1BB的信号传导结构域。

174.根据权利要求16和168-173中任一项所述的方法，其中

所述CAR包含对所述靶抗原具有特异性的scFv；跨膜结构域；源自共刺激分子的胞质信号传导结构域，所述共刺激分子任选地是或包含4-1BB、任选地人4-1BB；以及源自含ITAM的初级信号传导分子的胞质信号传导结构域，其任选地是或包含CD3ζ信号传导结构域、任选地人CD3ζ信号传导结构域；并且任选地其中所述CAR还包含在所述跨膜结构域与所述scFv之间的间隔子；

所述CAR依次包含对所述靶抗原具有特异性的scFv;跨膜结构域;源自共刺激分子的胞质信号传导结构域,其任选地是或包含4-1BB信号传导结构域、任选地人4-1BB信号传导结构域;以及源自含ITAM的初级信号传导分子的胞质信号传导结构域,其任选地是CD3ζ信号传导结构域、任选地人CD3ζ信号传导结构域;或者

所述CAR依次包含对所述靶抗原具有特异性的scFv;间隔子;跨膜结构域;源自共刺激分子的胞质信号传导结构域,其任选地是4-1BB信号传导结构域;以及源自含ITAM的初级信号传导分子的胞质信号传导结构域,其任选地是或包含CD3ζ信号传导结构域。

175.根据权利要求21-174中任一项所述的方法,其中所述剂量的基因工程化T细胞包含从或从约$1x10^5$至$5x10^8$个总CAR表达T细胞、$1x10^6$至$2.5x10^8$个总CAR表达T细胞、$5x10^6$至$1x10^8$个总CAR表达T细胞、$1x10^7$至$2.5x10^8$个总CAR表达T细胞、$5x10^7$至$1x10^8$个总CAR表达T细胞,每个都包含端值。

176.根据权利要求21-175中任一项所述的方法,其中所述剂量的基因工程化T细胞包含至少或至少约$1x10^5$个CAR表达细胞、至少或至少约$2.5x10^5$个CAR表达细胞、至少或至少约$5x10^5$个CAR表达细胞、至少或至少约$1x10^6$个CAR表达细胞、至少或至少约$2.5x10^6$个CAR表达细胞、至少或至少约$5x10^6$个CAR表达细胞、至少或至少约$1x10^7$个CAR表达细胞、至少或至少约$2.5x10^7$个CAR表达细胞、至少或至少约$5x10^7$个CAR表达细胞、至少或至少约$1x10^8$个CAR表达细胞、至少或至少约$2.5x10^8$个CAR表达细胞、或至少或至少约$5x10^8$个CAR表达细胞。

177.根据权利要求21-176中任一项所述的方法,其中所述剂量的基因工程化T细胞包含为或约$5x10^7$个总CAR表达T细胞。

178.根据权利要求21-177中任一项所述的方法,其中所述剂量的基因工程化T细胞包含为或约$1x10^8$个CAR表达细胞。

179.根据权利要求21-178中任一项所述的方法,其中将所述剂量的细胞肠胃外、任选地静脉内施用。

180.根据权利要求21-179中任一项所述的方法,其中所述T细胞是从受试者获得的原代T细胞。

181.根据权利要求21-180中任一项所述的方法,其中所述T细胞对于所述受试者是自体的。

182.根据权利要求21-180中任一项所述的方法,其中所述T细胞对于所述受试者是同种异体的。

183.根据权利要求21-182中任一项所述的方法,其中所述剂量的基因工程化T细胞包含表达所述CAR的CD4+T细胞和表达所述CAR的CD8+T细胞,并且所述剂量的施用包括多种单独组合物的施用,所述多种单独组合物包含含有所述CD4+T细胞和所述CD8+T细胞中的一种的第一组合物和含有所述CD4+T细胞或所述CD8+T细胞中的另一种的第二组合物。

184.根据权利要求21-183中任一项所述的方法,其中,在所述施用前,已经用包括施用氟达拉滨和/或环磷酰胺的淋巴细胞清除疗法对所述受试者进行了预调理。

185.根据权利要求21-184中任一项所述的方法,其还包括紧临所述施用前,向所述受试者施用淋巴细胞清除疗法,所述淋巴细胞清除疗法包括施用氟达拉滨和/或环磷酰胺。

186.根据权利要求184或权利要求185所述的方法,其中所述淋巴细胞清除疗法包括每日施用约200-400mg/m^2、任选地约300mg/m^2的环磷酰胺,包含端值;和/或约20-40mg/m^2、任

选地30mg/m^2的氟达拉滨，持续2-4天、任选地持续3天，或者其中所述淋巴细胞清除疗法包括施用约500mg/m^2的环磷酰胺。

187.根据权利要求184-186中任一项所述的方法，其中：

所述淋巴细胞清除疗法包括每日以或以约300mg/m^2施用环磷酰胺和以约30mg/m^2施用氟达拉滨，持续3天；和/或

所述淋巴细胞清除疗法包括每日施用为或约500mg/m^2的环磷酰胺和为或约30mg/m^2的氟达拉滨，持续3天。

188.根据权利要求20-187中任一项所述的方法，其中：

根据所述方法治疗的受试者的至少35％、至少40％或至少50％实现完全反应(CR)，所述完全反应可持续或在实现所述CR的受试者的至少60％、70％、80％、90％或95％中可持续为或大于6个月或者为或大于9个月；和/或

其中到六个月时实现CR的受试者的至少60％、70％、80％、90％或95％保持反应、保持CR和/或存活或在没有进展的情况下存活持续为或大于3个月和/或为或大于6个月和/或为或大于九个月；和/或

根据所述方法治疗的受试者的至少50％、至少60％或至少70％实现客观反应(OR)，任选地其中所述OR可持续或在实现所述OR的受试者的至少60％、70％、80％、90％或95％中可持续为或大于6个月或者为或大于9个月；和/或

其中到六个月时实现OR的受试者的至少60％、70％、80％、90％或95％保持反应或存活持续为或大于3个月和/或为或大于6个月。

189.一种试剂盒，其包含：

(a)T细胞疗法，其包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞；以及

(b)选自以下的免疫调节化合物：沙利度胺类似物；沙利度胺衍生物；与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物；Ikaros(IKZF1)的抑制剂；Aiolos(IKZF3)的抑制剂；以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化和/或耗尽和/或降解的化合物；以及

(c)根据权利要求1-187中任一项所述的方法施用所述化合物和/或所述T细胞疗法的说明书。

治疗和T细胞调节的方法和组合

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2018年11月8日提交的美国临时申请号62/757,755和2019年3月29日提交的美国临时申请号62/826,928的优先权,出于所有目的将其内容通过引用以其整体特此并入。

通过引用并入序列表

[0002] 本申请与电子格式的序列表一起提交。序列表以2019年11月7日创建的名为735042019440SeqList.txt的文件提供,其大小为320千字节。将在电子格式的序列表中的信息通过引用以其整体并入。

技术领域

[0003] 在一些方面,本公开文本涉及方法、组合物和用途,所述方法、组合物和用途涉及免疫疗法以及免疫调节化合物,所述免疫疗法如过继细胞疗法,例如T细胞疗法,所述免疫调节化合物如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3-泛素连接酶的抑制剂。所提供的方法、组合物和用途包括用于组合疗法的那些,所述组合疗法涉及与T细胞疗法结合施用或使用一种或多种免疫调节化合物,所述T细胞疗法例如为基因工程化T细胞疗法,其涉及诸如表达嵌合抗原受体(CAR)的T细胞在内的用重组受体工程化的细胞。还提供了组合物、向受试者施用的方法、用于在所述方法中使用的制品和试剂盒。在一些方面,所述方法和细胞的特征为过继细胞疗法的T细胞或通过免疫治疗剂募集的内源T细胞提供了增加或改善的活性、功效、持久性、扩增和/或增殖。

背景技术

[0004] 多种策略可用于免疫疗法,例如施用工程化T细胞用于过继疗法。例如,策略可用于工程化表达基因工程化抗原受体(如CAR)的T细胞,以及向受试者施用含有此类细胞的组合物。需要改进的策略来改善细胞的功效,例如,改善向受试者施用后细胞的持久性、活性和/或增殖。提供了满足此类需求的方法、组合物、试剂盒和系统。

发明内容

[0005] 本文提供了一种挽救T细胞活性的方法,所述方法涉及将多个具有耗竭表型的T细胞暴露于有效量的选自以下的免疫调节化合物:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述一种或多种T细胞包括表达特异性结合靶抗原的重组受体的T细胞。

[0006] 本文提供了一种预防或抑制或减少或延迟T细胞耗竭的发作的方法,所述方法包括将多个T细胞暴露于有效量的选自以下的免疫调节化合物:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用

和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物,其中在不存在所述化合物的情况下,在诱导或能够诱导所述多个T细胞的耗竭表型的条件下进行所述暴露的至少一部分。

[0007] 本文提供了一种减少或延迟T细胞耗竭的发作的方法,所述方法涉及将多个T细胞暴露于有效量的选自以下的免疫调节化合物:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物,其中在不存在所述化合物的情况下,在诱导或能够诱导所述多个T细胞的耗竭表型的条件中进行所述暴露的至少一部分。

[0008] 本文提供了一种增加T细胞活性或效力并且预防或抑制、减少或延迟T细胞耗竭的发作的方法,所述方法涉及将多个T细胞暴露于有效量的选自以下的免疫调节化合物:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物,其中在不存在所述化合物的情况下,在诱导或能够诱导所述多个T细胞的耗竭表型的条件下进行所述暴露的至少一部分。

[0009] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述条件包括T细胞刺激条件,任选地所述T细胞刺激条件包括暴露于能够刺激所述多个T细胞中的信号的至少一种T细胞刺激剂,所述信号任选地包括初级和/或共刺激信号。在一些实施方案中,所述条件包括持久、重复、延长或长期暴露于所述至少一种T细胞刺激剂。

[0010] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述至少一种T细胞刺激剂包括多克隆药剂、由所述多个T细胞上表达的受体特异性识别的抗原或由所述多个T细胞表达的抗原受体结合的药剂。在一些实施方案中,所述至少一种T细胞刺激剂是或包括PMA和离子霉素,或者是或包括T细胞受体激动剂或T细胞受体复合物激动剂。在一些实施方案中,所述药剂特异性结合TCR复合物的成员,任选地其中所述药剂特异性结合CD3,任选地CD3ζ。

[0011] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述至少一种T细胞刺激剂包括抗CD3抗体。在一些实施方案中,所述至少一种T细胞刺激剂特异性结合T细胞共刺激分子,任选地其中所述T细胞共刺激分子是CD28、CD137(4-1-BB)、OX40、CD40L或ICOS,或者其中所述至少一种T细胞刺激剂还包括特异性结合T细胞共刺激分子的药剂,任选地其中所述T细胞共刺激分子是CD28、CD137(4-1-BB)、OX40、CD40L或ICOS。在一些实施方案中,所述至少一种T细胞刺激剂包括抗CD28抗体。在一些实施方案中,所述至少一种T细胞刺激剂包括或进一步包括由所述多个T细胞中的一种或多种T细胞表达的抗原受体识别的MHC-肽复合物,或者由所述多个T细胞中的一种或多种T细胞表达的抗原受体识别的抗原。在一些实施方案中,所述多个T细胞中的一种或多种表达与靶抗原结合的重组抗原受体。在一些实施方案中,所述至少一种T细胞刺激剂与所述重组抗原受体结合。在一些实施方案中,所述至少一种T细胞刺激剂是或包括对所述重组抗原受体具有特异性的抗独特型抗体。在一些实施方案中,所述至少一种T细胞刺激剂是或包括由所述重组抗原受体识别或结合的靶抗原或其部分,和/或其中所述条件包括暴露于所述靶抗原。在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述重

组抗原受体是重组T细胞受体(TCR)。在一些实施方案中,重组抗原受体是嵌合抗原受体(CAR)。

[0012] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述一种或多种T细胞是原代人T细胞,任选地来自受试者。在一些实施方案中,将T细胞暴露于有效量的免疫调节化合物是离体进行的。在其他实施方案中,所述暴露是在体内进行的,并且所述暴露包括向受试者施用所述化合物,任选地其中,在所述T细胞来自所述受试者时,其中施用所述化合物是向所述受试者施用;和/或所述暴露包括向受试者施用所述多个T细胞,任选地其中,在所述T细胞来自所述受试者时,其中施用所述化合物是向所述受试者施用。在本文提供的任何方法的一些实施方案中,将T细胞暴露于有效量的免疫调节化合物包括所述化合物的所述施用,并且其中,在所述暴露之前,已向所述受试者施用包含所述多个T细胞的组合物以治疗疾病或病症,任选地其中所述靶抗原与所述疾病或病症相关。

[0013] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,将所述T细胞暴露于有效量的免疫调节化合物包括所述化合物的所述施用,并且其中,在暴露之前,已经向所述受试者施用包含所述多个T细胞的组合物以治疗疾病或病症,任选地其中所述靶抗原与所述疾病或病症相关;或者所述暴露包括向所述受试者施用所述T细胞以治疗疾病或病症,任选地其中所述靶抗原与所述疾病或病症相关,其中在所述暴露之前,已向所述受试者施用所述化合物;或者所述暴露包括向所述受试者施用所述T细胞以治疗疾病或病症,任选地其中所述靶抗原与所述疾病或病症相关,并且包括向所述受试者施用所述化合物。

[0014] 本文提供了治疗方法,所述治疗方法涉及向受试者施用免疫调节化合物,其中所述免疫调节化合物选自:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物,其中,(a)在施用所述化合物之前,已向所述受试者施用T细胞疗法,所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞,或(b)在施用所述化合物之前或在施用所述化合物时,所述受试者或来自所述受试者的血液样品包含或已确认包含表达重组抗原受体的一种或多种T细胞,其中在施用所述化合物时:(i)在所述受试者中的重组受体表达T细胞中的一种或多种具有耗竭表型;(ii)在所述受试者中的重组受体表达T细胞中的一种或多种已被确定为具有耗竭表型;(iii)已在所述受试者中或在来自所述受试者的生物样品中检测或测量到一种或多种重组受体表达T细胞的耗竭表型或者指示所述耗竭表型的标记或参数;(iv)在来自所述受试者的生物样品中,总重组受体表达T细胞的至少或至少约10%、至少或至少约20%、至少或至少约30%、至少或至少约40%、或至少或至少约50%具有耗竭表型;和/或(v)在来自所述受试者的生物样品中,与在先前时间点在可比的生物样品中具有耗竭表型的重组受体表达细胞的百分比相比,大于或大于约10%、大于或大于约20%、大于或大于约30%、大于或大于约40%、或大于或大于约50%的重组受体表达T细胞具有所述耗竭表型。

[0015] 本文提供了治疗方法,所述治疗方法涉及(a)选择受试者作为施用免疫调节化合物的候选者,所述选择的受试者具有耗竭的重组受体表达T细胞;并且(b)向所述受试者施用免疫调节化合物,其中所述免疫调节化合物选自:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结

合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物。

[0016] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述选择的受试者的或来自所述选择的受试者的组织、肿瘤、生物流体或生物样品:(i)包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的并具有耗竭表型的一种或多种T细胞;(ii)包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的多个T细胞,其中在所述组织、流体、肿瘤或样品中至少或至少约10%、至少或至少约20%、至少或至少约30%、至少或至少约40%、至少或至少约50%、至少或至少约60%、至少或至少约70%或者至少或至少约80%的表达所述重组受体的T细胞具有耗竭表型;和/或(iii)包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的多个T细胞,其中在所述选择的受试者的或来自所述选择的受试者的组织、肿瘤、流体或样品中,与在较早时间点在来自所述受试者的所述流体、组织、肿瘤或样品或者在来自所述受试者的可比流体、组织、肿瘤或样品中表达所述重组受体的T细胞的百分比或数量相比,多大于或大于约10%、多大于或大于约20%、多大于或大于约30%、多大于或大于约40%、或多大于或大于约50%、或多大于2倍、或多大于3倍、或多大于5倍、或多大于10倍的表达所述重组抗原受体的T细胞具有所述耗竭表型。在本文提供的任何方法的一些实施方案中,在所述化合物的所述施用之前,已向所述受试者施用表达所述重组受体的多个T细胞,并且所述较早时间点是恰好在向所述受试者施用表达重组抗原受体的所述多个T细胞之前的时间。

[0017] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述受试者的所述选择包括对以下的确定或是基于对以下的确定:所述选择的受试者的或来自所述选择的受试者的组织、肿瘤、生物流体或生物样品:(i)包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的并具有耗竭表型的一种或多种T细胞;(ii)包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的多个T细胞,其中在所述组织、流体、肿瘤或样品中至少或至少约10%、至少或至少约20%、至少或至少约30%、至少或至少约40%、至少或至少约50%、至少或至少约60%、至少或至少约70%或者至少或至少约80%的表达所述重组受体的T细胞具有耗竭表型;和/或(iii)包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的多个T细胞,其中在所述选择的受试者的或来自所述选择的受试者的组织、肿瘤、流体或样品中,与在较早时间点在来自所述受试者的所述流体、组织、肿瘤或样品或者在来自所述受试者的可比流体、组织、肿瘤或样品中表达所述重组受体的T细胞的百分比或数量相比,多大于或大于约10%、多大于或大于约20%、多大于或大于约30%、多大于或大于约40%、或多大于或大于约50%、或多大于2倍、或多大于3倍、或多大于5倍、或多大于10倍的表达所述重组抗原受体的T细胞具有所述耗竭表型。

[0018] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,在所述化合物的所述施用之前,已向所述受试者施用表达所述重组受体的多个T细胞,并且任选地其中所述较早时间点是在施用所述T细胞之后并且在所述选择之前。

[0019] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述先前时间点是如下的时间:在向所述选择的受试者施用表达所述重组受体的T细胞之后,并且是在所述受试者的血液中可检测到峰值或最大水平的表达重组受体的T细胞时或之前;在所述确定或选择之前的1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天或更长时间内。

[0020] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,在施用所述T细胞疗法时,所述受试者患有疾病或病症;在施用所述T细胞疗法时并且在施用所述化合物时,所述受试者患有疾病

或病症;在施用所述T细胞疗法时,所述受试者患有疾病或病症,并且在施用所述化合物时,在所述受试者中所述疾病或病症在施用所述T细胞疗法后已复发或进展或者已被认为对所述化合物无反应。

[0021] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,关于T细胞或T细胞群的耗竭表型包括:在相同条件下与参考T细胞群相比,所述T细胞或多个T细胞上一种或多种耗竭标记任选地2、3、4、5或6种耗竭标记的表面表达的水平或程度的增加,或者展现所述表面表达的所述T细胞群的百分比的增加。在其他实施方案中,关于T细胞或T细胞群的耗竭表型包括:在相同条件下与参考T细胞群相比,在暴露于抗原或抗原受体特异性药剂时,由所述T细胞或T细胞群展现出的活性水平或程度的降低。

[0022] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述水平、程度或百分比的增加是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。在一些实施方案中,所述水平、程度或百分比的降低是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。

[0023] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述参考T细胞群是已知具有非耗竭表型的T细胞群,是幼稚T细胞群,是中枢记忆T细胞群,或者是干细胞样中枢记忆T细胞(stem central memory T cell)群,任选地来自衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的同一受试者或与所述受试者相同的物种。在一些实施方案中,所述参考T细胞群(a)是受试者匹配的群体,其包含从衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的受试者血液中分离出的大量T细胞,任选地其中所述大量T细胞不表达所述重组受体,和/或(b)在接受施用一定剂量的表达所述重组受体的T细胞之前,从衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的受试者获得。在其他实施方案中,所述参考T细胞群在其施用于所述受试者之前是包含所述T细胞疗法的样品的组合物或包含表达所述重组受体的T细胞的药物组合物,任选地其中所述组合物是冷冻保存的样品。

[0024] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述一种或多种耗竭标记中的一种或多种是抑制性受体。在一些实施方案中,所述一种或多种耗竭标记中的一种或多种选自PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA和TIGIT。在一些实施方案中,所述活性或为炎性细胞因子之一或组合的增殖、细胞毒性或产生中的一种或多种,任选地其中所述细胞因子之一或组合选自IL-2、IFN-γ和TNF-α。在一些实施方案中,暴露于所述抗原或抗原受体特异性药剂包括与所述抗原或抗原受体特异性药剂、任选地结合所述重组受体的药剂孵育,其中所述抗原任选地为所述靶抗原。

[0025] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述抗原或抗原受体特异性药剂包括表达抗原的靶细胞,任选地所述疾病、障碍或病症的细胞。在一些实施方案中,所述靶抗原与疾病、障碍或病症的细胞或组织相关,为疾病、障碍或病症的细胞或组织所特有,和/或在疾病、障碍或病症的细胞或组织上表达。在某些实施方案中,所述靶抗原是肿瘤抗原。在一些实施方案中,所述靶抗原选自αvβ6整合素(avb6整合素)、B细胞成熟抗原(BCMA)、BAFF-R、B7-H3、B7-H6、碳酸酐酶9(CA9,也称为CAIX或G250)、癌症-睾丸抗原、癌症/睾丸抗原1B

(CTAG,也称为NY-ESO-1和LAGE-2)、癌胚抗原(CEA)、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白A2、C-C基序趋化因子配体1(CCL-1)、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、CD133、CD138、CD171、CS-1、硫酸软骨素蛋白聚糖4(CSPG4)、表皮生长因子蛋白(EGFR)、截短的表皮生长因子蛋白(tEGFR)、表皮生长因子受体III型突变体(EGFR vIII)、上皮糖蛋白2(EPG-2)、上皮糖蛋白40(EPG-40)、肝配蛋白B2、肝配蛋白受体A2(EPHa2)、雌激素受体、Fc受体样蛋白5(FCRL5;也称为Fc受体同源物5或FCRH5)、胎儿乙酰胆碱受体(胎儿AchR)、叶酸结合蛋白(FBP)、叶酸受体α、神经节苷脂GD2、O-乙酰化GD2(OGD2)、神经节苷脂GD3、糖蛋白100(gp100)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)、G蛋白偶联受体5D(GPCR5D)、Her2/neu(受体酪氨酸激酶erb-B2)、Her3(erb-B3)、Her4(erb-B4)、erbB二聚体、人高分子量黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)、乙型肝炎表面抗原、人白细胞抗原A1(HLA-A1)、人白细胞抗原A2(HLA-A2)、IL-22受体α(IL-22Rα)、IL-13受体α2(IL-13Rα2)、激酶插入结构域受体(kdr)、κ轻链、L1细胞粘附分子(L1-CAM)、L1-CAM CE7表位、含有富亮氨酸重复序列的蛋白8家族成员A(LRRC8A)、Lewis Y、黑色素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、间皮素(MSLN)、c-Met、鼠巨细胞病毒(CMV)、粘蛋白1(MUC1)、MUC16、自然杀伤细胞2族成员D(NKG2D)配体、黑色素A(MART-1)、神经细胞粘附分子(NCAM)、癌胚胎抗原、黑色素瘤优先表达抗原(PRAME)、孕酮受体、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原(PSCA)、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、受体酪氨酸激酶样孤儿受体1(ROR1)、存活蛋白、TACI、滋养层糖蛋白(TPBG,也称为5T4)、肿瘤相关糖蛋白72(TAG72)、酪氨酸酶相关蛋白1(TRP1,也称为TYRP1或gp75)、酪氨酸酶相关蛋白2(TRP2,也称为多巴色素互变异构酶、多巴色素δ异构酶或DCT)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)、肾母细胞瘤1(WT-1)、病原体特异性或病原体表达的抗原、或与通用标签相关的抗原、和/或生物素化分子、和/或由HIV、HCV、HBV或其他病原体表达的分子。

[0026] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述疾病或病症是B细胞恶性肿瘤或B细胞衍生的恶性肿瘤。在一些实施方案中,所述靶抗原是CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igκ、Igλ、CD79a、CD79b或CD30。在某些实施方案中,所述靶抗原是CD19。在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述疾病或病症是多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,所述靶抗原是BCMA、G蛋白偶联受体C类5族成员D(GPRC5D)、CD38(环状ADP核糖水解酶)、CD138(黏结蛋白聚糖-1,黏结蛋白聚糖,SYN-1)、CS-1(CS1,CD2子集1,CRACC,SLAMF7,CD319和19A24)、BAFF-R、TACI或FcRH5。在某些实施方案中,所述靶抗原是BCMA。

[0027] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述生物样品是血液样品。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤样品,任选地是肿瘤活检样品。

[0028] 本文提供了治疗方法,所述治疗方法涉及:(a)向患有癌症的受试者施用T细胞疗法,所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞;并且(b)向所述受试者施用选自以下的免疫调节化合物:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化和/或耗尽和/或降解的化合物,由此,在所述疗法和所述化合物的所述施用后,与参考方法相比,指示表达所述重组受体的T细胞的扩增或活性的因子和指示反应持久性的因子增加,其中:所述参考方法涉及仅(a)的施用,或(a)的施用但不施用

所述免疫调节化合物;所述指示扩增或活性的因子涉及(i)在所述施用后在所述受试者的血液或癌症中观察到的最大T细胞数量的量度,(ii)在所述施用与达到所述受试者的血液或癌症中的所述最大T细胞数量之间经过的天数,或(iii)表达CAR的细胞随时间的曲线下面积(AUC),(iv)所述受试者的反应程度。

[0029] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述反应持久性的量度是无进展存活期、存活期或最佳反应持续时间。在一些实施方案中,所述参考方法涉及施用IL-2。

[0030] 本文提供了治疗方法,所述治疗方法涉及(a)向患有癌症的受试者施用T细胞疗法,所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞;并且(b)向所述受试者以一定的量、持续时间和/或频率施用选自以下的免疫调节化合物:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化和/或耗尽和/或降解的化合物,所述量、持续时间和/或频率有效于:(1)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后,与不进行所述化合物的所述施用的情况相比,在所述受试者中实现所述幼稚或非耗竭T细胞的抗原特异性或抗原受体驱动活性的增加,所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞;或(2)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后,与不进行所述化合物的所述施用的情况相比,在所述受试者中预防、抑制或延迟所述幼稚或非耗竭T细胞的耗竭表型的发作,所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞;或(3)与不向所述受试者进行所述施用的情况相比,在所述受试者中逆转耗竭T细胞的耗竭表型,所述耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞。

[0031] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作和/或逆转所述耗竭表型。在一些实施方案中,所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作。在其他实施方案中,所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作以及逆转所述耗竭表型。

[0032] 本文提供了治疗方法,所述治疗方法涉及(a)向患有癌症的受试者施用T细胞疗法,所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞;并且(b)向所述受试者以一定的量、持续时间和/或频率施用选自以下的免疫调节化合物:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化和/或耗尽和/或降解的化合物,所述量、持续时间和/或频率有效于:(1)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后,与不进行所述化合物的所述施用的情况相比,在所述受试者中实现所述幼稚或非耗竭T细胞的抗原特异性或抗原受体驱动活性的增加,所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞;或(2)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后,与不进行所述化合物的所述施用的情况相比,在所述受试者中预防、抑制或延迟所述幼稚或非耗竭T细胞的耗竭表型的发作,所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表

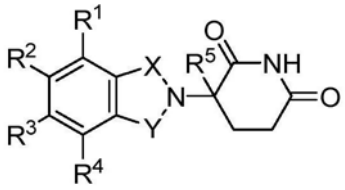
达所述重组受体的T细胞;或(3)与不向所述受试者进行所述施用的情况相比,在所述受试者中逆转耗竭T细胞的耗竭表型,所述耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞。

[0033] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作和/或逆转所述耗竭表型。在一些实施方案中,所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作。在其他实施方案中,所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作以及逆转所述耗竭表型。

[0034] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,以如下有效量施用所述免疫调节化合物:施用其的每天从或从约1mg至50mg、施用其的每天从或从约1mg至25mg、施用其的每天从或从约1mg至10mg、施用其的每天从或从约1mg至5mg、施用其的每天从或从约5mg至50mg、施用其的每天从或从约5mg至25mg、施用其的每天从或从约5mg至10mg。在一些实施方案中,施用所述化合物是按循环方案进行,所述循环方案涉及按以下来施用有效量的所述化合物:(i)每日进行,持续超过一周的时间段,(ii)每天进行,每周不超过6天,持续超过一周的时间段;(ii)每天进行,每周不超过5天,持续超过一周的时间段;或每天进行,每周不超过4天,持续超过一周的时间段。在某些实施方案中,施用所述化合物是按循环方案进行,所述循环方案涉及每天施用有效量的所述化合物,每周不超过5天,持续超过一周的时间段。

[0035] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述化合物耗尽或降解Ikaros(IKZF1)。

[0036] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述化合物是具有以下结构的化合物:



其中

X和Y中的一个是-C(O)-,并且X和Y中的另一个是-C(O)-或-CH_2-;

(1)R^1、R^2、R^3和R^4中每一个独立地是卤素、1至4个碳原子的烷基或1至4个碳原子的烷氧基,或

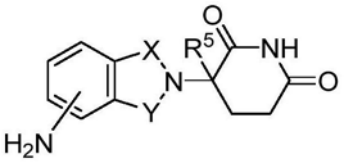
(2)R^1、R^3、R^4和R^5中的一个是-NHR^a,并且R^1、R^2、R^3和R^4中其余的是氢,其中R^a是氢或1至8个碳原子的烷基;

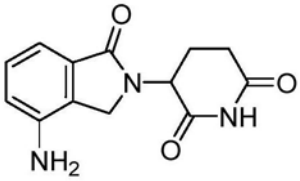
R^5是氢或1至8个碳原子的烷基、苄基或卤素;

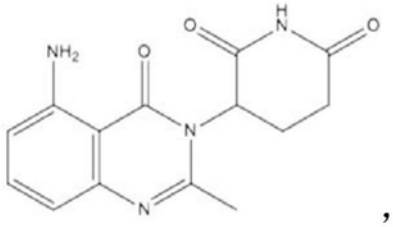
条件是如果X和Y是-C(O)-并且(i)R^1、R^2、R^3和R^4中每一个是氟;或(ii)R^1、R^2、R^3和R^4中每一个是氨基,则R^5不是氢;

或其药学上可接受的盐。

[0037] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述化合物是具有以下结构的化合物:

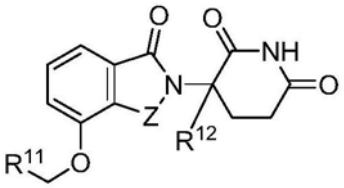


其中X和Y中的一个是-C(O)-并且X和Y中的另一个是-C(O)-或-CH_2-，并且R^5是氢或低级烷基或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述化合物是或包含具有以下结构的3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮：，或其对映异构体或对映异构体的混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，所述化合物是3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮。

[0038] 在一些实施方案中，所述化合物是为或包含具有以下结构的3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的化合物：或其对映异构体或对映异构体的混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物、或多晶型物(也称为化合物1)。在一些实施方案中，所述化合物是3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮。

[0039] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，以如下有效量施用所述免疫调节化合物：每天从或从约1mg至50mg、每天从或从约1mg至25mg、每天从或从约1mg至10mg、每天从或从约1mg至5mg、每天从或从约5mg至50mg、每天从或从约5mg至25mg、每天从或从约5mg至10mg，任选地，其中所述施用是按循环方案每日进行，持续一定的时间。

[0040] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述化合物是具有以下结构的化合物：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

Z是C=O或CH_2；

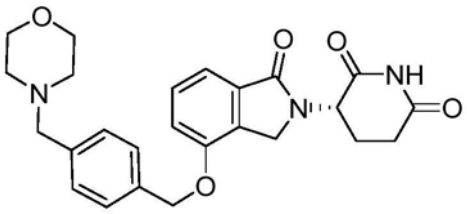
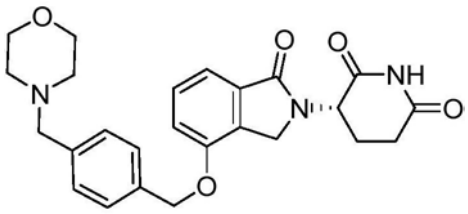
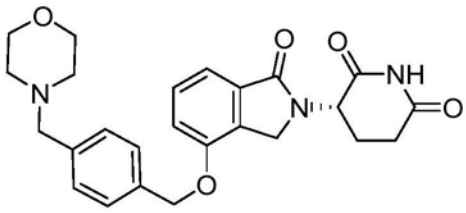
R^{11}是-Z^1-R^{13}；

R^{12}是H或(C_1-C_6)烷基；

Z^1是6至10元芳基、杂芳基或杂环，它们各自可任选地被一个或多个卤素取代；或是键；

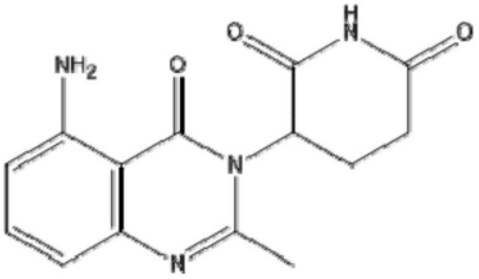
R^{13}是-$(CH_2)_n$-芳基、-O-$(CH_2)_n$-芳基、或-$(CH_2)_n$-O-芳基，其中所述芳基任选地被一个或多个以下项取代：(C_1-C_6)烷基，其本身任选地被一个或多个卤素取代；(C_1-C_6)烷氧基，其本身被一个或多个卤素取代；氧代基；氨基；羧基；氰基；羟基；卤素；氘；6至10元芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、或卤素取代；-$CONH_2$；或-COO-(C_1-C_6)烷基，其中所述烷基可任选地被一个或多个卤素取代；-$(CH_2)_n$-杂环、-O-$(CH_2)_n$-杂环或-$(CH_2)_n$-O-杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个以下项取代：(C_1-C_6)烷基，其本身任选地被一个或多个卤素取代；(C_1-C_6)烷氧基，其本身被一个或多个卤素取代；氧代基；氨基；羧基；氰基；羟基；卤素；氘；6至10元芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或卤素取代；-$CONH_2$；或-COO-(C_1-C_6)烷基，其中所述烷基可任选地被一个或多个卤素取代；或-$(CH_2)_n$-杂芳基、-O-$(CH_2)_n$-杂芳基或-$(CH_2)_n$-O-杂芳基，其中所述杂芳基任选地被一个或多个以下项取代：(C_1-C_6)烷基，其本身任选地被一个或多个卤素取代；(C_1-C_6)烷氧基，其本身被一个或多个卤素取代；氧代基；氨基；羧基；氰基；羟基；卤素；氘；6至10元芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或卤素取代；-$CONH_2$；或-COO-(C_1-C_6)烷基，其中所述烷基可任选地被一个或多个卤素取代；并且

n是0、1、2或3。

[0041] 在一些实施方案中，所述化合物是或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在某些实施方案中，所述化合物是的盐酸盐的形式A晶型。在一些实施方案中，所述的盐酸盐的形式A晶型的XRPD图的特征在于XRPD峰位于以下或大约以下位置中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个位置处或全部位置处：9.69、12.82、15.09、15.94、16.76、17.65、19.44、19.80、2230、22.47、22.95、23.02、24.29、24.48、24.70、26.27、26.77、27.60、29.43、29.72和32.91°2Θ。

[0042] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，以每天从或从约0.1mg至1mg、每天从或从约0.1mg至0.6mg、从或从约0.1mg至0.3mg施用所述免疫调节化合物，任选地其中所述施用是按循环方案每日进行，持续一定的时间段。

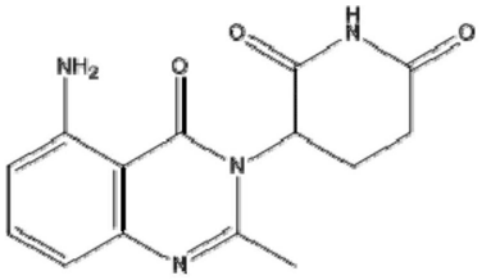
[0043] 本文提供了治疗方法，所述治疗方法涉及(a)向患有癌症的受试者施用T细胞疗法，所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞；并且(b)向

所述受试者施用为或包含具有以下结构的3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的化合物：或其对映异构体或对映异构体的混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物、或多晶型物(化合物1)，其中施用所述化合物是按循环方案进行，所述循环方案涉及每天施用有效量的所述化合物，每周不超过5天，持续超过一周的时间段。

[0044] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，施用所述化合物在开始施用所述T细胞疗法后开始。在一些实施方案中，施用所述化合物与所述T细胞疗法同时开始，和/或在开始施用所述T细胞疗法之前或之后的一天内开始。

[0045] 在一些实施方案中，在开始施用所述T细胞疗法之前或之后一天或约一天或者一天内或约一天内开始施用所述化合物。

[0046] 本文提供了治疗方法，所述治疗方法涉及向患有癌症的受试者施用为或包含具有以下结构的3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的化合物：

[0047] 或其对映异构体或对映异构体的混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物(化合物1)，在施用所述化合物之前已向所述受试者施用包含一定剂量的表达重组抗原受体的基因工程化T细胞的T细胞疗法，其中施用所述化合物是按循环方案进行，所述循环方案涉及每天施用有效量的所述化合物，每周不超过5天，持续超过一周的时间段。在一些实施方案中，所述癌症是B细胞恶性肿瘤、B细胞衍生的恶性肿瘤、非血液肿瘤或实体瘤。

[0048] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述靶抗原是肿瘤抗原，任选地其中所述靶抗原与所述癌症的细胞或组织相关，为所述癌症的细胞或组织所特有，和/或在所述癌症的细胞或组织上表达。在一些实施方案中，所述靶抗原选自B细胞成熟抗原(BCMA)、αvβ6整合素(avb6整合素)、BAFF-R、B7-H3、B7-H6、碳酸酐酶9(CA9，也称为CAIX或G250)、癌症-睾丸抗原、癌症/睾丸抗原1B(CTAG，也称为NY-ESO-1和LAGE-2)、癌胚抗原(CEA)、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白A2、C-C基序趋化因子配体1(CCL-1)、CD5、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD30、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD45、CD79a、CD79b、CD123、CD133、CD138、CD171、CS-1、硫酸软骨素蛋白聚糖4(CSPG4)、表皮生长因子蛋白(EGFR)、截短的表皮生长因子蛋白(tEGFR)、表皮生长因子受体III型突变体(EGFR vIII)、上皮糖蛋白2(EPG-2)、上皮糖蛋白40(EPG-40)、肝配蛋白B2、肝配蛋白受体A2(EPHa2)、雌激素受体、Fc受体样蛋白5(FCRL5；也

称为Fc受体同源物5或FCRH5)、胎儿乙酰胆碱受体(胎儿AchR)、叶酸结合蛋白(FBP)、叶酸受体α、神经节苷脂GD2、O-乙酰化GD2(OGD2)、神经节苷脂GD3、糖蛋白100(gp100)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)、G蛋白偶联受体5D(GPCR5D)、Her2/neu(受体酪氨酸激酶erb-B2)、Her3(erb-B3)、Her4(erb-B4)、erbB二聚体、人高分子量黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)、乙型肝炎表面抗原、人白细胞抗原A1(HLA-A1)、人白细胞抗原A2(HLA-A2)、Igκ、Igλ、IL-22受体α(IL-22Rα)、IL-13受体α2(IL-13Rα2)、激酶插入结构域受体(kdr)、L1细胞粘附分子(L1-CAM)、L1-CAM CE7表位、含有富亮氨酸重复序列的蛋白8家族成员A(LRRC8A)、Lewis Y、黑色素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、间皮素(MSLN)、c-Met、鼠巨细胞病毒(CMV)、粘蛋白1(MUC1)、MUC16、自然杀伤细胞2族成员D(NKG2D)配体、黑色素A(MART-1)、神经细胞粘附分子(NCAM)、癌胚胎抗原、黑色素瘤优先表达抗原(PRAME)、孕酮受体、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原(PSCA)、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、ROR1、存活蛋白、TACI、滋养层糖蛋白(TPBG,也称为5T4)、肿瘤相关糖蛋白72(TAG72)、酪氨酸酶相关蛋白1(TRP1,也称为TYRP1或gp75)、酪氨酸酶相关蛋白2(TRP2,也称为多巴色素互变异构酶、多巴色素δ异构酶或DCT)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)、肾母细胞瘤1(WT-1)、病原体特异性或病原体表达的抗原。在某些实施方案中,所述B细胞恶性肿瘤是淋巴瘤。在一些实施方案中,所述淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤(NHL)。在一些实施方案中,所述NHL包括侵袭性NHL;弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),DLBCL-NOS,任选地转化惰性的;EBV阳性DLBCL-NOS;富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤;原发性纵隔大B细胞淋巴瘤(PMBCL);滤泡性淋巴瘤(FL)、任选地滤泡性淋巴瘤3B级(FL3B);和/或具有MYC和BCL2和/或BCL6重排与DLBCL组织学的高级别B细胞淋巴瘤(双/三打击)。

[0049] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述受试者被鉴定为或已被鉴定为具有小于或等于1的东部肿瘤协作组体能状态(ECOG)状态。

[0050] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述靶抗原是CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igκ、Igλ、CD79a、CD79b或CD30。在某些实施方案中,所述靶抗原是CD19。在一些实施方案中,所述靶抗原不是CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igκ、Igλ、CD79a、CD79b或CD30。在一些实施方案中,所述癌症是多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,所述靶抗原是BCMA、G蛋白偶联受体C类5族成员D(GPRC5D)、CD38(环状ADP核糖水解酶)、CD138(黏结蛋白聚糖-1,黏结蛋白聚糖,SYN-1)、CS-1(CS1,CD2子集1,CRACC,SLAMF7,CD319和19A24)、BAFF-R、TACI或FcRH5。

[0051] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述方法还包括如果在所述时间段结束时所述受试者展现出部分反应(PR)或疾病稳定(SD),则在所述时间段结束之后继续进行所述循环方案。在一些实施方案中,如果在为或约六个月时所述受试者在所述治疗之后展现出部分反应(PR)或疾病稳定(SD),则所述循环方案继续进行大于六个月。在其他实施方案中,所述循环方案继续进行直到所述受试者已经实现所述治疗后的完全反应(CR)或者直到所述癌症在所述治疗之后已经进展或缓解后复发。

[0052] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,在所述受试者的血液中可检测到所述T细胞疗法的细胞的峰值或最大水平时或之后开始施用所述化合物。在一些实施方案中,在开始施用所述T细胞疗法之后约14至约35天开始施用所述化合物。在某些实施方案中,在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约35天开始施用所述化合物。在其他实施方案中,在开始

施用所述T细胞疗法之后约21至约28天开始施用所述化合物。在一些实施方案中，在开始施用所述T细胞疗法之后为或约21天、为或约22天、为或约23天、为或约24天、为或约25天、为或约26天、为或约27天、或者为或约28天开始施用所述化合物。在某些实施方案中，在开始施用所述T细胞疗法之后为或约28天开始施用所述化合物。在本文提供的任何方法的一些实施方案中，在开始施用所述化合物时，所述受试者在施用所述T细胞疗法后未展现出严重毒性。

[0053] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述严重毒性是严重的细胞因子释放综合征(CRS)，任选地3级或更高级、延长的3级或更高级或4级或5级CRS；和/或所述严重毒性是严重的神经毒性，任选地3级或更高级、延长的3级或更高级或4级或5级神经毒性。

[0054] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，如果所述受试者在施用所述化合物后展现出毒性，任选地血液毒性，则暂停施用所述化合物和/或修改所述循环方案。在一些实施方案中，所述毒性选自严重的嗜中性粒细胞减少症，任选地发热性嗜中性粒细胞减少症，延长的3级或更高级的嗜中性粒细胞减少症。在一些实施方案中，在所述受试者不再展现出所述毒性之后，重新开始施用所述化合物。在一些实施方案中，在重新开始施用所述化合物之后修改所述循环方案。在一些实施方案中，所修改的循环方案涉及施用减少量的所述化合物和/或降低所述化合物的施用频率。在某些实施方案中，所修改的循环方案涉及施用减少量的所述化合物。在一些实施方案中，减少所述化合物的剂量，并且所减少的量在每天为或约1mg与为或约2mg之间，每周不超过5天。在一些实施方案中，所减少的量在每天为或约1mg或者为或约2mg，每周不超过5天。在一些实施方案中，在重新开始施用所述化合物之后不修改所述循环方案。在一些实施方案中，所述循环方案涉及每天施用不超过约2mg的所述化合物，每周不超过5天。在某些实施方案中，所述循环方案涉及每天施用为或约1 mg的所述化合物，每周不超过5天。

[0055] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的溶剂化物。在一些实施方案中，所述化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮。

[0056] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的溶剂化物。在一些实施方案中，所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的水合物。在一些实施方案中，所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐。在某些实施方案中，所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮。

[0057] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述化合物是口服施用的。在一些实施方案中，如果所述受试者已经在6个月时实现完全反应(CR)，则所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约6个月。在其他实施方案中，即使所述受试者在所述时间段结束之前的某个时间点已经实现完全反应(CR)，所述循环方案仍在所述时间段的持续时间内继续进行。在一些实施方案中，所述受试者在所述时间段期间且在所述时间段结束之前实现完全反应(CR)。

[0058] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述方法还涉及如果在所述时间段结

束时所述受试者展现出部分反应(PR)或疾病稳定(SD)，则在所述时间段结束之后继续进行所述循环方案。在本文提供的任何方法的一些实施方案中，如果在为或约六个月时所述受试者在所述治疗之后展现出部分反应(PR)或疾病稳定(SD)，则所述循环方案继续进行大于六个月。在一些实施方案中，所述循环方案继续进行直到所述受试者已经实现所述治疗后的完全反应(CR)或者直到所述癌症在所述治疗之后已经进展或缓解后复发。

[0059] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，在所述受试者的血液中可检测到所述T细胞疗法的细胞的峰值或最大水平时或之后开始施用所述化合物。在本文提供的任何方法的一些实施方案中，在开始施用所述T细胞疗法之后约14至约35天开始施用所述化合物。在本文提供的任何方法的一些实施方案中，在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约35天开始施用所述化合物。在本文提供的任何方法的一些实施方案中，在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约28天开始施用所述化合物。在本文提供的任何方法的一些实施方案中，在开始施用所述T细胞疗法之后为或约21天、为或约22天、为或约23天、为或约24天、为或约25天、为或约26天、为或约27天、或者为或约28天开始施用所述化合物。

[0060] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，在开始施用所述T细胞疗法之后为或约28天开始施用所述化合物。在本文提供的任何方法的一些实施方案中，在开始施用所述化合物时，所述受试者在施用所述T细胞疗法后未展现出严重毒性。在一些实施方案中，所述严重毒性是严重的细胞因子释放综合征(CRS)，任选地3级或更高级、延长的3级或更高级或4级或5级CRS；和/或所述严重毒性是严重的神经毒性，任选地3级或更高级、延长的3级或更高级或4级或5级神经毒性。

[0061] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，如果所述受试者在施用所述化合物后展现出毒性，任选地血液毒性，则暂停施用所述化合物和/或修改所述循环方案。在一些实施方案中，所述毒性选自严重的嗜中性粒细胞减少症，任选地发热性嗜中性粒细胞减少症，延长的3级或更高级的嗜中性粒细胞减少症。在一些实施方案中，在所述受试者不再展现出所述毒性之后，重新开始施用所述化合物。在一些实施方案中，在重新开始施用所述化合物之后修改所述循环方案。在一些实施方案中，所修改的循环方案涉及施用减少量的所述化合物和/或降低所述化合物的施用频率。在某些实施方案中，所修改的循环方案涉及施用减少量的所述化合物。在一些实施方案中，减少所述化合物的剂量，并且所减少的量在每天为或约1mg与为或约2mg之间，每周不超过5天。在某些实施方案中，所减少的量在每天为或约1mg或者为或约2mg，每周不超过5天。在一些实施方案中，在重新开始施用所述化合物之后不修改所述循环方案。在一些实施方案中，所述循环方案涉及每天施用不超过约2mg的所述化合物，每周不超过5天。在一些实施方案中，所述循环方案涉及每天施用为或约1 mg的所述化合物，每周不超过5天。

[0062] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的溶剂化物。在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的水合物。在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐。在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮。在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述化合物是口服施用

的。

[0063] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述化合物的施用：逆转所述受试者中重组受体表达T细胞的耗竭表型；预防、抑制或延迟所述受试者中重组受体表达T细胞的耗竭表型的发作；或降低所述受试者中重组受体表达T细胞的耗竭表型的水平或程度；或降低所述受试者中具有耗竭表型的重组受体表达T细胞的总数的百分比。

[0064] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，开始施用所述化合物是在施用所述T细胞疗法之后进行，并且在施用所述化合物或开始施用所述化合物后，所述受试者展现出所述受试者中的重组受体表达T细胞的抗原或肿瘤特异性活性或功能的恢复或挽救，任选地，其中所述恢复、挽救和/或开始施用所述化合物是在所述受试者或所述受试者的血液中的重组受体表达T细胞已经展现出耗竭表型之后的时间点。

[0065] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，施用所述化合物包括以有效于以下的量、频率和/或持续时间施用：(a)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后，与不进行所述化合物的所述施用的情况相比，在所述受试者中实现所述幼稚或非耗竭T细胞的抗原特异性或抗原受体驱动活性的增加，所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞；或(b)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后，与不进行所述化合物的所述施用的情况相比，在所述受试者中预防、抑制或延迟所述幼稚或非耗竭T细胞的耗竭表型的发作，所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞；或(c)与不向所述受试者进行所述施用的情况相比，在所述受试者中逆转耗竭T细胞的耗竭表型，所述耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞。在一些实施方案中，施用所述化合物包括以有效于以下的量、频率和/或持续时间施用：(i)实现所述活性增加，以及(ii)预防、抑制或延迟所述耗竭表型的所述发作和/或逆转所述耗竭表型。在一些实施方案中，所述受试者中的T细胞包括表达所述重组受体的T细胞，和/或所述抗原是所述靶抗原。

[0066] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，关于T细胞或T细胞群的耗竭表型包括：在相同条件下与参考T细胞群相比，所述T细胞或多个T细胞上一种或多种耗竭标记任选地2、3、4、5或6种耗竭标记的表面表达的水平或程度的增加，或者展现所述表面表达的所述T细胞群的百分比的增加；或在相同条件下与参考T细胞群相比，在暴露于抗原或抗原受体特异性药剂时，由所述T细胞或T细胞群展现出的活性水平或程度的降低。在一些实施方案中，所述水平、程度或百分比的增加是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。在其他实施方案中，所述水平、程度或百分比的降低是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。

[0067] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述参考T细胞群是已知具有非耗竭表型的T细胞群，是幼稚T细胞群，是中枢记忆T细胞群，或者是干细胞样中枢记忆T细胞(stem central memory T cell)群，任选地来自衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的同一受试者或与所述受试者相同的物种。

[0068] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述参考T细胞群(a)是受试者匹配的

群体,其包含从衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的受试者血液中分离出的大量T细胞,任选地其中所述大量T细胞不表达所述重组受体,和/或(b)在接受施用一定剂量的表达所述重组受体的T细胞之前,从衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的受试者获得。在一些实施方案中,所述参考T细胞群在其施用于所述受试者之前是包含所述T细胞疗法的样品的组合物或包含表达所述重组受体的T细胞的药物组合物,任选地其中所述组合物是冷冻保存的样品。

[0069] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述一种或多种耗竭标记是抑制性受体。在一些实施方案中,所述一种或多种耗竭标记选自PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA和TIGIT。

[0070] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述活性或为炎性细胞因子之一或组合的增殖、细胞毒性或产生中的一种或多种,任选地其中所述细胞因子之一或组合选自IL-2、IFN-γ和TNF-α。在一些实施方案中,暴露于所述抗原或抗原受体特异性药剂包括与所述抗原或抗原受体特异性药剂、任选地结合所述重组受体的药剂孵育,其中所述抗原任选地为所述靶抗原。在一些实施方案中,所述抗原或抗原受体特异性药剂包括表达抗原的靶细胞,任选地所述疾病、障碍或病症的细胞。在某些实施方案中,所述靶抗原是人抗原。

[0071] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述受试者是人。在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述重组抗原受体是特异性结合所述靶抗原的嵌合抗原受体。在一些实施方案中,所述嵌合抗原受体(CAR)包括与靶抗原特异性结合的细胞外抗原识别结构域和包含ITAM的细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中,所述细胞内信号传导结构域包括CD3-ζ(CD3ζ)链、任选地人CD3-ζ链的信号传导结构域。在一些实施方案中,所述嵌合抗原受体(CAR)还包含共刺激信号传导区域。在其他实施方案中,所述共刺激信号传导区域包含CD28或4-1BB、任选人CD28或人4-1BB的信号传导结构域。在一些实施方案中,所述共刺激结构域是或包括人4-1BB的信号传导结构域。

[0072] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述CAR包括对所述靶抗原具有特异性的scFv;跨膜结构域;源自共刺激分子的胞质信号传导结构域,所述共刺激分子任选地是或包括4-1BB、任选地人4-1BB;以及源自含ITAM的初级信号传导分子的胞质信号传导结构域,其任选地是或包括CD3ζ信号传导结构域、任选地人CD3ζ信号传导结构域;并且任选地其中所述CAR还包括在所述跨膜结构域与所述scFv之间的间隔子;所述CAR依次包括对所述靶抗原具有特异性的scFv;跨膜结构域;源自共刺激分子的胞质信号传导结构域,其任选地是或包括4-1BB信号传导结构域、任选地人4-1BB信号传导结构域;以及源自含ITAM的初级信号传导分子的胞质信号传导结构域,其任选地是CD3ζ信号传导结构域、任选地人CD3ζ信号传导结构域;或者所述CAR依次包括对所述靶抗原具有特异性的scFv;间隔子;跨膜结构域;源自共刺激分子的胞质信号传导结构域,其任选地是4-1BB信号传导结构域;以及源自含ITAM的初级信号传导分子的胞质信号传导结构域,其任选地是或包括CD3ζ信号传导结构域。

[0073] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述剂量的基因工程化T细胞包含从或从约$1x10^5$至$5x10^8$个总CAR表达T细胞、$1x10^6$至$2.5x10^8$个总CAR表达T细胞、$5x10^6$至$1x10^8$个总CAR表达T细胞、$1x10^7$至$2.5x10^8$个总CAR表达T细胞、$5x10^7$至$1x10^8$个总CAR表达T细胞,每个都包含端值。在本文提供的任何方法的一些实施方案中,所述剂量的基因工程化T细胞

包含至少或至少约1x10^{5}个CAR表达细胞、至少或至少约2.5x10^{5}个CAR表达细胞、至少或至少约5x10^{5}个CAR表达细胞、至少或至少约1x10^{6}个CAR表达细胞、至少或至少约2.5x10^{6}个CAR表达细胞、至少或至少约5x10^{6}个CAR表达细胞、至少或至少约1x10^{7}个CAR表达细胞、至少或至少约2.5x10^{7}个CAR表达细胞、至少或至少约5x10^{7}个CAR表达细胞、至少或至少约1x10^{8}个CAR表达细胞、至少或至少约2.5x10^{8}个CAR表达细胞、或至少或至少约5x10^{8}个CAR表达细胞。在某些实施方案中，所述剂量的基因工程化T细胞包含为或约5×10^{7}个总CAR表达T细胞。在其他实施方案中，所述剂量的基因工程化T细胞包含为或约1x10^{8}个CAR表达细胞。

[0074] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述剂量的细胞是肠胃外施用，任选地静脉内施用。

[0075] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述T细胞是从受试者获得的原代T细胞。在一些实施方案中，所述T细胞对于所述受试者是自体的。在其他实施方案中，所述T细胞对于所述受试者是同种异体的。

[0076] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述剂量的基因工程化T细胞包括表达所述CAR的CD4+ T细胞和表达所述CAR的CD8+ T细胞，并且所述剂量的施用包括多种单独组合物的施用，所述多种单独组合物包括包含所述CD4+ T细胞和所述CD8+ T细胞中的一种的第一组合物以及包含所述CD4+ T细胞或所述CD8+ T细胞中的另一种的第二组合物。

[0077] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，在所述施用前，已经用包括施用氟达拉滨和/或环磷酰胺的淋巴细胞清除疗法对所述受试者进行了预调理。在本文提供的任何方法的一些实施方案中，所述方法还涉及，紧临施用前，向所述受试者施用淋巴细胞清除疗法，所述淋巴细胞清除疗法包括施用氟达拉滨和/或环磷酰胺。在一些实施方案中，所述淋巴细胞清除疗法包括每日施用约200-400mg/m^2、任选地为或约300mg/m^{2}的环磷酰胺，包含端值；和/或约20-40mg/m^2、任选地30mg/m^{2}的氟达拉滨，持续2-4天、任选地持续3天，或者其中所述淋巴细胞清除疗法包括施用约500mg/m^{2}的环磷酰胺。在一些实施方案中，所述淋巴细胞清除疗法包括每日施用为或约300mg/m^{2}的环磷酰胺和约30mg/m^{2}的氟达拉滨，持续3天；和/或所述淋巴细胞清除疗法包括每日施用为或约500mg/m^{2}的环磷酰胺和约30mg/m^{2}的氟达拉滨，持续3天。

[0078] 在本文提供的任何方法的一些实施方案中，根据所述方法治疗的受试者的至少35％、至少40％或至少50％实现完全反应(CR)，所述完全反应可持续或在实现所述CR的受试者的至少60％、70％、80％、90％或95％中可持续为或大于6个月或者为或大于9个月；和/或其中到六个月时实现CR的受试者的至少60％、70％、80％、90％或95％保持反应、保持CR和/或存活或在没有进展的情况下存活持续为或大于3个月和/或为或大于6个月和/或为或大于九个月；和/或根据所述方法治疗的受试者的至少50％、至少60％或至少70％实现客观反应(OR)，任选地其中所述OR可持续或在实现所述OR的受试者的至少60％、70％、80％、90％或95％中可持续为或大于6个月或者为或大于9个月；和/或其中到六个月时实现OR的受试者的至少60％、70％、80％、90％或95％保持反应或存活持续为或大于3个月和/或为或大于6个月。

[0079] 本文还提供了试剂盒，所述试剂盒包括(a)T细胞疗法，所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞；以及(b)选自以下的免疫调节化合物：沙利度胺类似物；沙利度胺衍生物；与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的

一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化和/或耗尽和/或降解的化合物;以及(c)根据本文提供的任何方法施用所述化合物和/或所述T细胞疗法的说明书。

附图说明

[0080] 图1A示出了多发性骨髓瘤细胞系(RPMI-8226、MM1.S和OPM-2)的表面BCMA表达。虚线表示背景和BCMA阴性细胞系被抗BCMA抗体染色。MFI,中值荧光强度。

[0081] 图1B示出了在共培养6天之后在存在和不存在来那度胺(10μM)的情况下表达BCMA的靶细胞(RPMI-8226)被抗BCMA CAR+ T细胞降低的百分比。图1C示出了来那度胺对于抗BCMA CAR+ T细胞针对RPMI-8226靶细胞的细胞溶解活性的影响。

[0082] 图2A-2C示出了在存在和不存在来那度胺的情况下将RPMI-8226靶细胞与抗BCMA CAR T细胞一起孵育之后在上清液中观察到的IL-2(图2A)、IFNγ(图2B)和TNF-α(图2C)的量。

[0083] 图3A示出了渐增浓度的来那度胺对于抗BCMA CAR+ T细胞针对OPM2靶细胞的细胞溶解活性的影响。

[0084] 图3B-D示出了在渐增浓度的来那度胺的存在下或在不存在来那度胺的情况下将OPM2靶细胞与抗BCMA CAR T细胞一起孵育之后,在上清液中观察到的IFNγ(图3B)、IL-2(图3C)和TNF-α(图3D)的量。

[0085] 图3E示出了在不同浓度的来那度胺(0.01μM、0.1μM、1.0μM或10μM来那度胺)的存在下或在不存在来那度胺的情况下源自代表性健康供体和多发性骨髓瘤患者的抗BCMA CAR+ T细胞针对OPM-2靶细胞的抗原特异性抗BCMA CAR-T细胞溶解活性和细胞因子产生。

[0086] 图3F示出了在不同浓度的来那度胺(0.01μM、0.1μM、1.0μM或10μM来那度胺)的存在下或在不存在来那度胺的情况下源自三名健康供体和一名多发性骨髓瘤患者的抗BCMA CAR+ T细胞针对OPM-2和RPMI-8226靶细胞的抗原特异性抗BCMA CAR-T细胞溶解活性。图3G示出了在不同浓度的来那度胺(0.01μM、0.1μM、1.0μM或10μM来那度胺)的存在下或在不存在来那度胺的情况下源自三名健康供体和一名多发性骨髓瘤患者的抗BCMA CAR+ T细胞针对OPM-2靶细胞的细胞因子产生。图3H示出了在不同浓度的来那度胺(0.01μM、0.1μM、1.0μM或10μM来那度胺)的存在下或在不存在来那度胺的情况下源自三名健康供体和一名多发性骨髓瘤患者的抗BCMA CAR+ T细胞针对RPMI-8226靶细胞的细胞因子产生。

[0087] 图4A描绘了在不同浓度的来那度胺的存在下再刺激之后抗BCMA CAR T细胞的扩增。

[0088] 图4B描绘了在存在和不存在来那度胺的情况下再刺激之后抗BCMA CAR T细胞的扩增。

[0089] 图5A示出了在媒介物或0.1μM来那度胺的存在下在再刺激测定中在每个时间点来自三名供体的抗BCMA CAR+ T细胞的细胞计数(预计的群体倍增)。“x”表示在测定中用于重新铺板的细胞不足。图5B示出了CD25中值荧光强度(MFI)(在活的$CD3^+$ CAR^+上门控)。图5C示出了对铺板的细胞数量归一化的细胞因子产生(上图和左下图)和CD25中值荧光强度(MFI)(在活的$CD3^+$ CAR^+上门控)(右下图)。

[0090] 图6A示出了在存在或不存在来那度胺的情况下孵育抗BCMA CAR T细胞或不表达CAR的T细胞(模拟物)之后第2天和第7天在培养物中CD3+细胞的总数。图6B和6C示出了在存在或不存在来那度胺的情况下孵育抗BCMA CAR T细胞或不表达CAR的T细胞(模拟物)之后第2天和第7天在培养物中在CD4+(图6B)和CD8+(图6C)T细胞中的CD25+表达。

[0091] 图7A示出了在存在和不存在来那度胺的情况下施用低剂量的抗BCMA CAR+ T细胞之后随时间推移的小鼠肿瘤体积。

[0092] 图7B示出了在存在和不存在来那度胺的情况下被施用过低剂量的抗BCMA CAR+ T细胞的小鼠的存活百分比。对于对照组,在存在和不存在来那度胺的情况下施用不表达CAR的T细胞(模拟物),以及还施用不具有T细胞的来那度胺。

[0093] 图8A示出了在第7天和第14天与其他治疗组相比用抗BCMA CAR+ T细胞和来那度胺治疗的小鼠的血液中CD4+ CAR+ T细胞的水平。图8B示出了在第21天和第36天与其他治疗组相比用抗BCMA CAR+ T细胞和来那度胺治疗的小鼠的血液中CD4+ CAR+ T细胞的水平。图8C示出了在第7天和第14天与其他治疗组相比用抗BCMA CAR+ T细胞和来那度胺治疗的小鼠的血液中CD8+ CAR+ T细胞的水平。图8D示出了在第21天和第36天与其他治疗组相比用抗BCMA CAR+ T细胞和来那度胺治疗的小鼠的血液中CD8+CAR+ T细胞的水平。

[0094] 图8E示出了在第7天和第14天与其他治疗组相比用非CAR+ T细胞和来那度胺治疗的小鼠的血液中CD4+ CAR+ T细胞的水平。图8F示出了在第21天和第36天与其他治疗组相比用非CAR+ T细胞和来那度胺治疗的小鼠的血液中CD4+ CAR+ T细胞的水平。图8G示出了在第7天和第14天与其他治疗组相比用非CAR+ T细胞和来那度胺治疗的小鼠的血液中CD8+ CAR+ T细胞的水平。图8H示出了在第21天和第36天与其他治疗组相比用非CAR+ T细胞和来那度胺治疗的小鼠的血液中CD8+ CAR+ T细胞的水平。

[0095] 图9A和9B描绘了在方案A(来那度胺A)(其中在接受CAR+ T细胞之前一天向小鼠施用来那度胺)下治疗的小鼠的肿瘤负荷结果。

[0096] 图9C示出了直至第53天个体小鼠的肿瘤负荷。

[0097] 图9D示出了在施用CAR+细胞后第46天对于在第-1天使用来那度胺(来那度胺A)已经接受较高CAR+剂量($1x10^6$)的个体小鼠的肿瘤成像结果。图9E示出了在施用CAR+细胞后第46天对于没有在第-1天使用来那度胺(来那度胺A)已经接受较高CAR+剂量($1x10^6$)的个体小鼠的肿瘤成像结果。

[0098] 图9F和9G描绘了在方案B(来那度胺B)(其中在CAR+ T施用后第14天开始施用来那度胺)下治疗的小鼠的肿瘤负荷结果。

[0099] 图9H示出了直至第53天个体小鼠的肿瘤负荷。

[0100] 图9I示出了对于在第-1天使用来那度胺(来那度胺A)已经接受较高CAR+剂量($1x10^6$)的个体小鼠的肿瘤成像结果(施用CAR+细胞后第46天)。图9J示出了对于没有在第-1天使用来那度胺(来那度胺A)已经接受较高CAR+剂量($1x10^6$)的个体小鼠的肿瘤成像结果(施用CAR+细胞后第46天)。

[0101] 图10A-10D示出了在存在或不存在来那度胺的情况下小鼠的存活。结合低($5x10^5$或$5e^5$)或高($1x10^6$或$1e^6$)剂量的CAR+ T细胞,经由方案A(来那度胺A;在第-1天开始施用来那度胺)或方案B(来那度胺B;在第14天开始施用来那度胺)施用来那度胺。对于对照组,在存在和不存在来那度胺的情况下经由方案A和方案B施用不表达CAR的T细胞(模拟物),并且

还经由方案A和方案B施用不具有T细胞的来那度胺。

[0102] 图10E示出了已经接受较高CAR+剂量($1x10^6$)并在第-1天(施用CAR-T之前一天)(同时的来那度胺(来那度胺(C)或媒介物(媒介物(C))或在施用CAR-T(或模拟物)细胞后第14天(延迟的来那度胺(D))开始每日腹膜内施用10mg/kg来那度胺或媒介物对照的小鼠的肿瘤负荷评估的结果。如通过流式细胞术测量的生物发光分析的,示出了直至第60天的结果。图10F示出了在存在或不存在来那度胺的情况下小鼠的存活百分比。图10G和10H示出了在注射来自两名供体的CAR-T细胞后第8天、第14天、第22天和第28天在小鼠血液中模拟物对照细胞和CAR-T细胞的流式细胞术分析。

[0103] 图11示出了在存在和不存在来那度胺的情况下用次最优浓度的抗CD3刺激的抗CD19 CAR T细胞培养物中CD4+和CD8+ T细胞的数量。

[0104] 图12A显示对于依据最佳总体反应分组的受试者,在输注后的某些时间点测量的外周血中$CD3^+/CAR^+$ T细胞的数量。

[0105] 图12B示出了对于实现了反应、依据在3个月时的持续反应分组的受试者在输注后某些时间点测量的外周血中的$CD3^+/CAR^+$ T细胞。

[0106] 图12C-2D示出了对于实现了反应、依据在3个月时的持续反应分组的受试者在输注后某些时间点测量的外周血中的$CD4^+/CAR^+$ T和$CD8^+/CAR^+$ T细胞水平。

[0107] 图13A示出了在某些时间点测量的患有化学难治性转变的DLBCL的受试者的外周血中CD3+/CAR+、CD4+/CAR+、CD8+/CAR+ T细胞的数量。图13B描绘了治疗前轴向PET-CT图像,其示出了右中颅窝中的颅内异常和右耳后区域中的皮下组织的广泛异常。图13C是治疗后PET-CT图像,其描绘了在用抗CD19 CAR+ T细胞治疗后图13B中异常的消退。图13D是治疗前的脑MRI(使用造影剂的高分辨率T_1加权图像;轴向图),其示出了右中颅窝中的均匀增强的肿块。图13E是治疗后MRI图像,其示出增强的肿块几乎完全消退。图13F是复发时的轴向PET-CT图像,其示出了与^{18}F-氟脱氧葡萄糖的强烈摄取相关的右耳后肿瘤复发(箭头)。图13G是PET-CT成像,其示出了在切开活检和CAR+ T细胞再扩增后,耳后肿瘤消退。

[0108] 图14示出了在存在或不存在1nM、5nM、60nM、550nM或5000nM来那度胺的情况下或在不存在来那度胺的情况下(对照),将抗CD19CAR+ T细胞与K562-CD19效应细胞以5:1的效应细胞与靶细胞(E:T)之比孵育的大约120小时的时间段内存活靶细胞的水平。

[0109] 图15A示出了在来那度胺或靶向激酶的替代性化合物的存在下,当将抗CD19 CAR+ T细胞与K562-CD19效应细胞一起孵育时在CD4+和CD8+ T细胞中CD25+表达的水平。

[0110] 图15B示出了在来那度胺或靶向激酶的替代性化合物的存在下,当将抗CD19 CAR+ T细胞与PD-1效应细胞一起孵育时在CD4+和CD8+ T细胞中CD25+表达的水平。

[0111] 图16示出了在存在或不存在各种浓度的来那度胺的情况下,在将抗CD19 CAR+ T细胞与K562-CD19效应细胞以3:1或9:1的效应细胞与靶细胞(E:T)之比孵育之后在培养上清液中IL-10的量。

[0112] 图17A示出了在存在或不存在1μM来那度胺或50nM或500nM靶向激酶的替代性化合物的情况下,用K562-CD19效应细胞刺激来自两名供体(pt 1和pt 2)的抗CD19 CAR+ T细胞之后细胞数量的倍数变化。图17B示出了在第二次和第四次刺激之后与初始数量相比细胞倍增的数量。

[0113] 图18A示出了在1μM来那度胺或50nM或500nM靶向激酶的替代性化合物的存在下并

用K562-CD19细胞(用NucLight Red(NLR)标记的)再刺激的来自两名供体细胞(pt 1和pt 2)的抗CD19 CAR+ T细胞的细胞溶解活性。

[0114] 图18B示出了与仅媒介物对照(设定为100％)相比用K562-CD19细胞再刺激的来自两名供体细胞(1或2)的抗CD19 CAR+ T细胞的靶细胞杀伤百分比。

[0115] 图19A示出了在与珠(200μg/mL BCMA缀合的珠组合物)以1:1的T细胞与珠之比并且在存在或不存在5μM来那度胺的情况下孵育之后在抗BCMA CAR+ T细胞组合物中总细胞的CTV染色的直方图。

[0116] 图19B和图19C示出了在存在或不存在来那度胺的情况下在分别与珠(200μg/mL BCMA缀合的珠组合物)以1:1的T细胞与珠之比或与固定的抗CD3孵育之后在抗BCMA CAR+ T细胞组合物中存在的CD4+ T细胞(左图)或CD8+ T细胞(右图)中CD25的流式细胞术直方图。

[0117] 图20A-20I示出了显示在没有刺激的情况下或使用不同量的BCMA缀合的珠或抗CD3和抗CD28缀合的珠的情况下并且在0μM、0.5μM、或50μM来那度胺的存在下孵育之后,在抗BCMA CAR+ T细胞组合物中存在的CD4+ T细胞(左图)或CD8+ T细胞(右图)之中或之上的转录因子和激活标记的水平的图。示出了Blimp1(图20A)、CD25(图20B)、CD31(图20C)、PD-1(图20D)、Tbet(图20E)、EOMES(图20F)、GATA3(图20G)、Helios(图20H)、和Ikaros(图20I)的水平。200BCMA、50BCMA和5BCMA表示通过将BCMA与珠分别以每大约$4x10^8$个珠而言200μg、50μg和5μg BCMA的量孵育产生的BCMA缀合的珠。

[0118] 图21A-C示出了显示在存在或不存在5μM来那度胺的情况下将抗BCMA CAR+ T细胞组合物与两种不同量的BCMA缀合的珠孵育后来自培养物的细胞外IFN-γ(图21A)、IL-2(图21B)和TNFα(图21C)的水平的图。50μg BCMA和5μg BCMA表示通过将BCMA与珠分别以每大约$4x10^8$个珠而言50μg和5μg BCMA的量孵育产生的BCMA缀合的珠。

[0119] 图21D示出了显示在0μM、1μM、或5μM来那度胺的存在下将来自两名不同供体的抗BCMA CAR+ T细胞组合物与不同量的BCMA缀合的珠孵育后来自培养物的细胞外IL-2的水平的图。200BCMA和5BCMA表示通过将BCMA与珠分别以每大约$4x10^8$个珠而言200μg和5μg BCMA的量孵育产生的BCMA缀合的珠。

[0120] 图21E和图21F示出了在5μM来那度胺的存在下与不同量的BCMA缀合的珠孵育4天(图21E)或7天(图21F)之后在培养抗BCMA CAR+T细胞组合物后的总细胞计数。50BCMA和5BCMA表示通过将BCMA抗原与珠分别以每大约$4x10^8$个珠而言50μg和5μg BCMA的量孵育产生的BCMA缀合的珠。

[0121] 图21G示出了在存在5μM来那度胺或不存在来那度胺(媒介物)的情况下,与BCMA缀合的珠孵育4天或7天之后在抗BCMA CAR+ T细胞组合物中的CD4+ T细胞或CD8+ T细胞的CTV染色的直方图。

[0122] 图21H和21I示出了显示在存在5μM来那度胺或不存在来那度胺(媒介物)的情况下,将抗BCMA CAR+ T细胞组合物与不同量的BCMA缀合的珠孵育4天(图21H)或7天(图21I)后如用抗EGFR抗体确定的呈替代标记EGFRt阳性的细胞百分比的图。“50”和“5”表示通过将BCMA与珠分别以每大约$4x10^8$个珠而言50μg和5μg BCMA的量孵育产生的珠。

[0123] 图21J示出了在存在5μM来那度胺或不存在来那度胺(媒介物)的情况下已经与不同量的BCMA缀合的珠孵育的抗BCMA CAR+ T细胞效应细胞对RPMI-8226靶细胞的细胞杀伤百分比。示出了含有3:1或1:1的效应细胞与靶细胞之比并且在进一步存在或不存在来那度

胺的情况下的组合物的细胞溶解活性。“50”和“5”表示通过将BCMA与珠分别以每大约$4x10^8$个珠而言50μg和5μg BCMA的量孵育产生的BCMA缀合的珠。

[0124] 图22A示出了用50μg BCMA珠进行2小时的CAR刺激(stim)之后磷酸化STAT5的流式细胞术分析。用虚线示出了未刺激对照。图22B示出了在24小时的BCMA珠刺激之后在代表性正常CAR T供体上的细胞内细胞因子水平的流式细胞术分析(在经转导的活的CD3+上门控)。

[0125] 图23A-23B描绘了已经与BCMA缀合的珠(50μg/mL)一起孵育七天的抗BCMA CAR T细胞组合物的系列再刺激测定的结果。示出了来自三名不同供体组合物的结果。图23A和图23B示出了针对两名不同供体在每个时间点的抗BCMA CAR+ T细胞的细胞溶解活性。

[0126] 图24A示出了CAR抗原特异性细胞溶解活性的结果,并且图24B示出了在共培养物中已经用BCMA珠预刺激的抗BCMA CAR-T细胞(与新鲜解冻的(未预刺激的)抗BCMA CAR-T细胞相比)的细胞因子产生的结果,比较了在存在与不存在来那度胺的情况下培养的细胞。图24C示出了针对三名抗BCMA CAR T供体评估的总体活力和细胞计数。图24D示出了在存在或不存在1μM来那度胺的情况下,用BCMA珠刺激(预处理)7天之后,针对CD4+或CD8+抗BCMA CAR T细胞对表面CD25和PD-1表达(平均荧光强度(MFI))进行流式细胞术分析的结果。图24E示出了在CD4+ CAR+和CD8+ CAR+亚组(在活的CD3+细胞上门控)中的中值荧光强度(MFI;CD25和Tim3)的跨CAR T供体的流式细胞术分析或在T细胞标记的表面上的阳性PD-1和Lag3百分比。示出的值为基线(Veh)MFI、活力或计数百分比。

[0127] 图25A示出了对于三名供体中的每一名,与基线(媒介物)反应相比在1μM来那度胺的存在下在50μg BCMA珠上CAR特异性刺激24小时后的效应子细胞因子产生的分析。

[0128] 图25B示出了在存在或不存在来那度胺(0.1μM或1μM)的情况下,在不同浓度的BCMA珠(即5μg、50μg和200μg)上激活抗BCMA CAR T细胞对CAR T效应子细胞因子产生的影响。

[0129] 图25C示出了在存在1μM来那度胺或不存在来那度胺的情况下,在珠上添加或不添加PD-L1的情况下,在BCMA珠上刺激的源自代表性健康供体和多发性骨髓瘤患者的抗BCMA CAR T细胞的细胞因子产生。

[0130] 图26A和26B示出了在存在或不存在来那度胺的情况下,用BCMA缀合的珠刺激24小时(24hr+stim)或7天(d7+stim)或在没有刺激的情况下培养24小时(24hr)的、从4名不同的供体(供体1-4)产生的表达抗BCMA CAR的T细胞中,基因表达的主成分分析(PCA)(基于RNA-seq结果;图26A)和染色质可及性(基于ATAC-seq结果;图26B)的结果。

[0131] 图27A和27B示出了描绘在存在或不存在来那度胺的情况下,在用BCMA缀合的珠刺激24小时(24hr+stim,图27A)或7天(d7+stim,图27B)的CAR+ T细胞中,表达的统计学显著性(经调整的p值的log10)与基因表达的log2倍数变化(包括显示表达增加(右侧)或减少(左侧)的基因或峰)的火山图。表指出了显示出表达在统计学上显著增加(上调)或减少(下调)的基因或峰的数量。

[0132] 图27C和27D示出了描绘在用BCMA缀合的珠刺激24小时(24hr+stim,图27C)或7天(d7+stim,图27D)的CAR+ T细胞中,表达的统计学显著性(经调整的p值的log10)与g染色质可及性的log2倍数变化(包括显示可及性增加(右侧)或减少(左侧)的基因或峰)的火山图。表指出了显示出可及性在统计学上显著增加(上调)或减少(下调)的基因或峰的数量。

[0133] 图28A和28B描绘了在用BCMA缀合的珠刺激24小时(24hr+stim,图28A)或7天(d7+stim,图28B)的CAR+ T细胞中,在生物信号传导途径中的基因表达的方向性和意义,所述生物信号传导途径富含表达在统计学上显著增加或减少的几组基因。

[0134] 图29示出了对于参与T细胞激活和信号传导的选定基因,比较单独染色质可及性峰(菱形)和每个基因的平均染色质可及性变化(圆形)与基因表达变化的图。

[0135] 图30示出了在第7天培养物中在来那度胺的存在下的基序富集分析、富集对数p值、发生率以及预计与可及性增加的峰的基序结合的转录因子。

[0136] 图31A-31C示出了在CD4+抗CD19 CAR表达T细胞和CD8+抗CD19 CAR表达T细胞上细胞内Ikaros或Aiolos表达的流式细胞术分析。用一定浓度范围的来那度胺或化合物1处理的5μg/mL(图31A-B)或1μg/mL(图31C)CAR-T抗独特型抗体刺激表达CAR的T细胞。将Ikaros和Aiolos的中值荧光强度(MFI)值归一化并计算为相对于媒介物对照的百分比。

[0137] 图32A和32B示出了在与靶细胞孵育后在化合物1(图32A)或来那度胺(图32B)的存在下抗CD19 CAR表达T细胞的细胞因子产生的分析。在24h时从在几种浓度的化合物1或来那度胺的存在下与K562.CD19靶细胞共培养的抗CD19 CAR表达T细胞的一式三份孔中取得的上清液的多重细胞因子测定。对两个E:T比下的来自三名不同供体的表达CAR的T细胞确定了IFN-γ、IL-2和TNF-α浓度。数据表示在3次实验中的平均值+/-S.D.。

[0138] 图33A-33D示出了在与靶细胞孵育后在化合物1或来那度胺的存在下抗CD19 CAR表达T细胞的细胞溶解功能或细胞因子产生的分析。在5天内,将来自三名不同供体的抗CD19 CAR表达T细胞与K562.CD19(图33A)或Granta-519或Raji细胞(图33B-33D)靶细胞一起在化合物1或来那度胺的存在下在两个E:T比下按一式三份共培养。将结果计算为归一化的杀伤指数。数据表示在3次实验中的平均值+/-S.D.。

[0139] 图34A-34D示出了在抗独特型抗体刺激后在化合物1(图34A和图34C)或来那度胺(图34B)的存在下抗CD19 CAR表达T细胞的细胞因子产生或STAT5磷酸化的分析。在24h时从在100nM或1000nM化合物1(图34A和图34C-34D)或500nM或5000nM来那度胺(图34B)的存在下与激动剂抗独特型抗体共培养的抗CD19 CAR表达T细胞的一式三份孔中取得的上清液的多重细胞因子测定。对于来自三名不同供体的表达CAR的T细胞,确定IFN-γ、IL-2和TNF-α浓度(图34A-34C)和磷酸化STAT5(pSTAT5)的中值荧光强度(图34D)。数据表示在3次实验中的平均值+/-S.D.。

[0140] 图35A和35B示出了在抗独特型抗体刺激下在化合物1的存在下在CD4+抗CD19 CAR表达T细胞(图35A)和CD8+抗CD19 CAR表达T细胞(图35B)上的表面标记表达的分析。在100nM或1000nM化合物1的存在下,用抗独特型抗体以0μg/mL、0.3μg/mL、3μg/mL或30μg/mL刺激来自三名不同供体的抗CD19 CAR表达T细胞。在第4天通过流式细胞术来分析细胞。对于每个浓度的抗独特型抗体,计算了相对于媒介物对照的中值荧光强度的绝对变化。数据代表3次实验。

[0141] 图36A和36B示出了在抗独特型抗体刺激后在来那度胺的存在下在CD4+抗CD19 CAR表达T细胞(图36A)和CD8+抗CD19 CAR表达T细胞(图36B)上的表面标记表达的分析。在500nM或5000nM来那度胺的存在下,用抗独特型抗体以0μg/mL、0.3μg/mL、3μg/mL或30μg/mL刺激来自三名不同供体的抗CD19 CAR表达T细胞。在第4天通过流式细胞术来分析细胞。对于每个浓度的抗独特型抗体,计算了相对于媒介物对照的中值荧光强度的绝对变化。数据

代表3次实验。

[0142] 图37A和37B示出了在系列刺激之后在化合物1(图37A)或来那度胺(图37B)的存在下在CD4+和CD8+抗CD19 CAR表达T细胞上CD28表面表达的分析。在化合物1(图37A)或来那度胺(图37B)的存在下每3-4天以2.5:1的E:T比用K562.CD19刺激来自三名不同供体的抗CD19 CAR表达T细胞。在第28天通过流式细胞术测量CD28阳性细胞的百分比。

[0143] 图38示出了在系列刺激后在化合物1或来那度胺的存在下抗CD19 CAR表达T细胞的细胞溶解功能的分析。将在24天系列刺激之后的来自三名不同供体的抗CD19 CAR表达T细胞与经辐射的K562.CD19靶细胞一起在化合物1或来那度胺的存在下在两个E:T比下按一式三份共培养。将结果计算为归一化的杀伤指数。

[0144] 图39A和39B示出了在存在或不存在化合物1的情况下在28天系列刺激期内抗CD19 CAR表达T细胞的群体倍增的分析。在500nM化合物1的存在下,每3-4天以2.5:1或10:1的E:T比用K562.CD19靶细胞刺激来自三名不同供体的抗CD19 CAR表达T细胞,持续28天(以x轴表示)。每次刺激之后对细胞计数,并计算细胞倍增。(图39A)在10nM、100nM或500nM化合物1的存在下在系列刺激的第24天细胞倍增的百分比变化示于图39B中。数据表示来自3名供体的一式三份治疗的平均值+/-S.E.M。每个箭头代表一个再刺激时间点。

[0145] 图40A和40B示出了在存在或不存在来那度胺的情况下在28天系列刺激期内抗CD19 CAR表达T细胞的群体倍增的分析。在1000nM来那度胺的存在下,每3-4天以2.5:1或10:1的E:T比用K562.CD19靶细胞刺激来自三名不同供体的抗CD19 CAR表达T细胞(以x轴表示)。每次刺激之后对细胞计数,并计算细胞倍增。(图40A)在100nM或1000nM来那度胺的存在下在系列刺激的第24天细胞倍增的百分比变化示于图40B中。数据表示来自三名供体的一式三份治疗的平均值+/-S.E.M。每个箭头代表一个再刺激时间点。

[0146] 图41示出了表达CAR的T细胞与化合物1的组合的抗肿瘤功效的分析,如存活百分比所示。用0.5x10^{6}个Raji淋巴瘤肿瘤细胞静脉(i.v.)注射NOD.Cg.Prkdc^{scid}IL2rg^{tm1Wjl}/SzJ(NSG)小鼠,并允许肿瘤植入发生6天。在第7天,小鼠未接受治疗,或者接受一次静脉内注射抗CD19 CAR表达细胞。在一个研究组(命名为“同时”)中,在施用表达CAR的细胞之前一天(第6天),向小鼠施用化合物1或媒介物对照,其每天一次持续整个研究期间。在第二组(命名为“延迟”)中,从第14天开始(其是在CAR表达T细胞扩增的峰值之后)向小鼠施用媒介物对照或化合物1,并且施用每天一次持续整个研究期间。评估并比较小鼠的存活率,直到输注表达CAR的T细胞后100天。

[0147] 图42示出了对在化合物1的存在下CAR信号传导的分析。在化合物1或媒介物对照的存在下孵育长达6小时后,测量表达抗CD19 CAR或抗ROR1 CAR(如通过流式细胞术所检测)的Jurkat Nur77-dTomato报告细胞中dTomato的表达水平。

[0148] 图43A-43M示出了在长期刺激后,在化合物1或媒介物对照的存在下,抗CD19 CAR表达T细胞的细胞溶解功能分析和基因表达分析。使抗CD19 CAR表达T细胞通过与板结合的抗独特型(抗ID)抗体孵育5天或6天的时间段,来经受慢性刺激条件。在5天或6天的培养时间段之后,从培养物中取出抗CD19 CAR表达T细胞,并在浓度为0.001μM至10μM的化合物1或媒介物对照的存在下,与CD19+肿瘤球体孵育长达10天。平行地,将尚未经受慢性刺激条件的新鲜解冻的抗CD19 CAR表达T细胞与肿瘤球体孵育,作为对照。在不同时间评估细胞的细胞溶解功能(图43A、43E和43F)、肿瘤体积减少(图43B、43C右图、43D、43F、43G和43H)、CAR T

细胞数量(图43I)、和细胞因子产生(图43C左图和43J)。图43K示出了在长期刺激和随后与化合物1孵育之后相对于慢性刺激对照而言抗CD19 CAR-T细胞中的基因表达(y轴)与经慢性刺激的并与长期刺激测定中尚未刺激的那些相比较的抗CD19 CAR+ T细胞中的基因表达(x轴)的log2倍数变化(log2FC)的图。图43L示出了采用化合物1(y轴)与不采用化合物1(x轴)情况下的log_2倍数变化的图。图43M示出了CAR-T RNA-seq数据的KEGG途径分析。

[0149] 图44A-44F示出了在化合物1或来那度胺或媒介物对照或IL-2(用于比较)的存在下经受长期刺激的表达CAR的T细胞中的细胞溶解功能和基因表达分析。通过RNA-seq对于由从长期刺激的表达CAR的T细胞或尚未经历长期刺激的表达CAR的T细胞中分离的RNA制备的cDNA样品分析基因表达。基于在化合物(例如化合物1或来那度胺)或IL-2或媒介物对照的存在下的长期刺激的治疗效果(长期刺激与无长期刺激),计算差异表达(DE)。图44A示出了在化合物1或IL-2的存在下长期刺激之后相对于慢性刺激对照而言抗CD19 CAR表达T细胞中的基因表达(y轴)与经慢性刺激的并和长期刺激测定中尚未刺激的那些相比较的抗CD19 CAR表达T细胞中的基因表达(x轴)的log_2倍数变化(log_2FC)的图。图44B示出了采用化合物1(y轴)与不采用化合物1(x轴)情况下的log_2倍数变化的图。在图44A和44B中,鉴定了表达增加或减少的基因。图44C示出了在化合物1的存在下显示表达增加或减少的基因的基因集富集得分。图44D示出了CAR-T RNA-seq数据的KEGG途径分析。在不同时间评估细胞的细胞溶解功能(图44E)和细胞因子产生(图44F)。

[0150] 图45A-45D示出了来自三名供体的通过与Granta-519肿瘤球体孵育而共培养的抗CD19 CAR表达T细胞的细胞溶解功能和细胞因子产生,这些供体在存在以下(同时)或随后用以下治疗(挽救)以诱导慢性刺激的条件下被刺激:0.1μM和1μM化合物1、或媒介物对照、或重组IL-2(用于比较)。对于在用化合物1同时(图45A)或随后(图45B)处理下的T细胞,在第9天测量肿瘤球体大小,并且对于在用化合物1同时(图45C)或随后(图45D)处理下的T细胞测量第5天收获的上清液中的细胞因子浓度。

[0151] 图46示出了在与不同浓度的化合物1或化合物2孵育之后,抗CD19刺激的表达CAR的T细胞中的细胞内Ikaros和Aiolos表达。

[0152] 图47A示出了在不同浓度的化合物1或化合物2的存在下,三名供体的抗CD19 CAR T细胞的增殖(平均值±SEM)。图47B示出了当用3μg/mL抗ID(左图)或30μg/mL抗ID(右图)进行刺激时,不同浓度的化合物1或化合物2对细胞活力的影响。图47C示出了用1000nM化合物1或100nM化合物2处理之后的抗CD19 CAR T细胞的细胞周期分析。图47D示出了当暴露于不同浓度的化合物1或化合物2时,细胞周期G1期的抗CD19 CAR T细胞的百分比。图47E示出了在已用30μg/mL抗ID刺激24小时或72小时并暴露于化合物1或化合物2的抗CD19 CAR T细胞中IFNγ、穿孔素、颗粒酶B和IL-2的细胞内细胞因子表达水平。

[0153] 图48A示出了已在化合物2(10nM或100nM)的存在下经受慢性刺激的抗CD19 CAR T细胞中Ikaros的表达。图48B示出了在用表达CD19的靶细胞再激发之前与不存在化合物的情况(对照)相比,已在化合物2(0.001μM或0.01μM)的存在下同时孵育的慢性刺激细胞的细胞溶解活性,如通过随时间推移的肿瘤细胞数量测量的。图48C示出了在与1μM化合物1(左图)或0.001μM或0.01μM化合物2(右图)共培养后的不同时间的Granta-519肿瘤球体的大小。图48D示出了在化合物2的存在下9天后的Granta-519肿瘤球体的平均肿瘤体积。图48E示出了从已与CD19肿瘤球体共培养5天并用化合物1或化合物2处理的慢性刺激的抗CD19

CAR T细胞的上清液测量的IFNγ、IL-2和TNFα的细胞因子水平。

[0154] 图49A示出了化合物2(0.001μM或0.01μM)对用CD19(K562.CD19)、Raji细胞或Granta-519细胞转导的K562细胞的细胞溶解活性的影响。图49B示出了在与CAR-T细胞共培养后第9天Granta-519肿瘤球体大小的平均测量值。图49C示出了从已与CD19肿瘤球体共培养5天并用化合物1或化合物2处理的慢性刺激的抗CD19 CAR T细胞的上清液测量的IFNγ、IL-2和TNFα的细胞因子水平。

[0155] 图50B示出了在化合物2(0.001μM、0.01μM或0.1μM)的存在下,在与CAR-T细胞共培养后第9天A549.CD19肿瘤球体大小的平均测量值。图50B示出了从已与CD19肿瘤球体共培养5天并用化合物1或化合物2处理的慢性刺激的抗CD19 CAR T细胞的上清液测量的IFNγ、IL-2和TNFα的细胞因子水平。图50C示出了用化合物2(0.01μM或0.1μM)处理第5天测量的与A549.CD19肿瘤球体的共培养物中的CAR T细胞的数量。

[0156] 图51A示出了在化合物2(0.001μM、0.01μM或0.1μM)的存在下与抗CD19 CAR T细胞共培养的RL CD19+肿瘤细胞的细胞溶解活性,如通过肿瘤细胞数量测量的。图51B示出了图51C示出了在化合物1(1μM)或化合物2(0.001μM、0.01μM或0.1μM)的存在下与抗CD19 CAR T细胞共培养的RL肿瘤球体的肿瘤大小。

[0157] 图52示出了在来那度胺(1000nM)或化合物2(0.1nM、1nM或10nM)的存在下在7天之后来自三名供体的抗BCMA CAR T细胞的活力和计数。

[0158] 图53A示出了在来那度胺(1000nM)或化合物2(1nM或10nM)的存在下的长期刺激期间,来自三名供体的抗BCMA CAR T细胞的细胞溶解活性。图53B-D示出了在来那度胺(1000nM)或化合物2(1nM或10nM)的存在下的长期刺激期间,来自三名供体的抗BCMA CAR T细胞中IFN-γ(图53B)、IL-2(图53C)和TNF-α(图53D)的产生。

[0159] 图54示出了在化合物2(1nM或10nM)的存在下在用BCMA缀合的珠慢性刺激7天期间并用表达BCMA的RPMI-8226MM细胞再激发,来自三名供体的抗BCMA CAR T细胞的细胞溶解活性。图54B-D示出了在化合物2(1nM或10nM)的存在下的慢性刺激期间,来自三名供体的抗BCMA CAR T细胞中IFN-γ(图54B)、IL-2(图54C)和TNF-α(图54D)的产生。

[0160] 图55示出了在IMiD/CELMoD抗性细胞系DF-15R和化合物2(1nM或10nM)的存在下,在用BCMA缀合的珠慢性刺激7天期间来自三名供体的抗BCMA CAR T细胞的细胞溶解活性。图55B-D示出了在IMiD/CELMoD抗性细胞系DF-15R和化合物2(1nM或10nM)的存在下的慢性刺激期间,来自三名供体的抗BCMA CAR T细胞中IFN-γ(图55B)、IL-2(图55C)、和TNF-α(图55D)的产生。

具体实施方式

[0161] 本文提供了组合疗法,所述组合疗法涉及施用涉及T细胞功能或活性的免疫疗法(如T细胞疗法)、以及免疫调节化合物(如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3-泛素连接酶的抑制剂)。在一些方面,所提供的方法增强或调节与施用免疫疗法或免疫治疗剂(例如包括用于过继细胞疗法(例如像T细胞疗法)的细胞(例如表达CAR的T细胞)的组合物)相关的T细胞活性的增殖和/或活性。在一些实施方案中,组合疗法涉及施用免疫调节化合物,如沙利度胺的结构或功能类似物和/或E3-泛素连接酶的抑制剂,并且施用T细胞疗法,例如包括用于过继细胞疗法(例如像T细胞疗法)的细胞(例如表达CAR的T细胞)的组合

物。

[0162] 基于T细胞的疗法如过继T细胞疗法(包括涉及施用表达对感兴趣的疾病或病症具特异性的嵌合受体(如嵌合抗原受体(CAR)和/或其他重组抗原受体)的细胞的那些过继细胞疗法,以及其他过继免疫细胞和过继T细胞疗法)可以有效地治疗癌症以及其他疾病和障碍。在T细胞表面上重组受体(如嵌合抗原受体(CAR))的工程化表达使得能够重定向T细胞特异性。在临床研究中,CAR-T细胞(例如抗CD19 CAR-T细胞)已在白血病患者和淋巴瘤患者二者中均产生了持久的完全反应(Porter等人(2015)Sci Transl Med.,7:303ra139;Kochenderfer(2015)J.Clin.Oncol.,33:540-9;Lee等人(2015)Lancet,385:517-28;Maude等人(2014)N Engl J Med,371:1507-17)。

[0163] 在某些情况下,过继细胞疗法的可行途径可能并不总是完全令人满意。例如,在某些情况下,尽管在许多患有淋巴瘤的受试者中可以检测到CAR T细胞持久性,但是与患有ALL的受试者相比,在患有NHL的受试者中观察到较少的完全反应(CR)。更具体地,尽管已报告在CAR T细胞输注之后高达80%(CR率47%至60%)的较高总反应率,但在一些人中反应是短暂的,并且受试者已显示出在存在持久性CAR T细胞的情况下复发(Neelapu,58th Annual Meeting of the American Society of Hematology(ASH):2016;美国加利福尼亚州圣地亚哥文献号LBA-6.2016;Abramson,Blood.2016年12月1日;128(22):4192)。另一项研究报告长期CR率为40%(Schuster,Ann Hematol.2016年10月;95(11):1805-10)。

[0164] 在一些方面,对此的解释是循环CAR表达T细胞的免疫耗竭和/或T淋巴细胞群的变化。在一些情况下,最佳功效可取决于所施用细胞的以下能力:识别并结合靶标(例如,靶抗原),运输、定位至并成功进入受试者、肿瘤和其环境内的适当位点。在一些情况下,最佳功效可能取决于所施用细胞的以下能力:被激活,扩增,发挥各种效应子功能(包括细胞毒性杀伤和分泌各种因子如细胞因子),持续(包括长期),分化、转换或参与重编程为某些表型状态(如长期记忆、低分化和效应子状态),避免或减少疾病局部微环境中的免疫抑制条件,在清除并重新暴露于靶配体或抗原后提供有效且稳健的回忆反应,以及避免或减少耗竭、无反应性、外周耐受、终末分化和/或分化为抑制状态。

[0165] 在一些实施方案中,在施用至受试者后工程化细胞的暴露和持久性降低或下降。然而,观察结果表明,在一些情况下,增加表达重组受体的所施用细胞对于受试者的暴露(例如,随时间增加细胞数量或持续时间)可以改善过继细胞疗法的功效和治疗结果。在多个临床试验中向患有不同表达CD19的癌症的多名受试者施用不同的靶向CD19的表达CAR的T细胞后进行的初步分析揭示了表达CAR的细胞的更大和/或更长的暴露程度与治疗结果之间的相关。此类结果包括患者存活率和缓解,甚至在具有严重或显著肿瘤负荷的个体中的患者存活率和缓解。

[0166] 在一些实施方案中,在长期刺激或暴露于抗原和/或在肿瘤微环境中的条件下暴露之后,T细胞可以随着时间变得功能减退和/或展现出与耗竭状态相关的特征。在一些方面,这降低了T细胞针对抗原的持久性和功效,并限制了它们有效的能力。需要改进CAR T细胞的功效和功能特别地从而最小化、减少、预防或逆转功能减退或耗竭状态的方法。

[0167] 所提供的方法涉及施用T细胞疗法(如包括用于过继细胞疗法(例如像T细胞疗法)的细胞(例如表达CAR的T细胞)的组合物)、以及免疫调节化合物(如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物、和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如来那度胺、化合物1或化合物2))。在一

些实施方案中，用于在所提供的方法和用途中使用的免疫调节化合物是E3连接酶调节化合物，其是E3泛素连接酶的抑制剂。在一些实施方案中，用于在所提供的方法和用途中使用的免疫调节化合物是来那度胺。在一些实施方案中，用于在所提供的方法和用途中使用的免疫调节化合物是化合物1(3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮)。在一些实施方案中，用于在所提供的方法和用途中使用的免疫调节化合物是化合物2((S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮)。

[0168] 来那度胺(其具有结构式3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮，或是其对映异构体或对映异构体的混合物)，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物，是一种免疫调节药物，目前被批准用于治疗多发性骨髓瘤(MM)和套细胞淋巴瘤(MCL)，并在具有激活B细胞免疫表型的弥漫性大B细胞淋巴瘤的疗法中进行了临床测试。在一些情况下，来那度胺至少部分地通过调节E3泛素连接酶赛拉隆蛋白(CRBN)的活性来增加抗肿瘤免疫应答，所述E3泛素连接酶赛拉隆蛋白(CRBN)导致Ikaros和Aiolos转录因子的泛素化增加，进而导致肿瘤细胞表面上各种受体的表达变化(参见例如，Otáhal等人(2016)Oncoimmunology.,4月;5(4):e1115940)。

[0169] 具有结构式3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮)的化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、互变异构体或外消旋混合物是一种免疫调节药物，它是一种多效性小分子，可直接损害原发肿瘤的生长，调节免疫抑制肿瘤微环境，并促进更稳健的抗肿瘤炎症反应。化合物1对B细胞具有抗增殖活性，并被评价为靶向B细胞淋巴样恶性肿瘤中的肿瘤的单一药剂治疗。

[0170] 具有结构式为(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的化合物2或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、互变异构体或外消旋混合物还是调节CRBN的赛拉隆蛋白(CRBN)E3连接酶调节化合物，所述CRBN诱导转录因子Aiolos和Ikaros的泛素化。在一些方面，泛素化增加了它们的蛋白酶体依赖性降解。化合物2与CRBN结合更有力，并且与来那度胺和泊马度胺相比在降解Aiolos和Ikaros方面更有效。如本文所示，化合物2在降解Ikaros和Aiolos方面的效力是相对于化合物1而言的10-20倍。化合物2对淋巴瘤细胞具有直接抗增殖作用。如本文所示，化合物2还增强T细胞功能。

[0171] 免疫调节药物，如化合物1、化合物2和来那度胺，已显示可通过降解Ikaros家族转录因子直接影响恶性淋巴细胞的存活。此类化合物的分子靶标已被鉴定为蛋白赛拉隆蛋白(CRBN)，它是Cullin 4RING E3泛素连接酶复合物的底物受体。与CRBN内疏水性三色氨酸口袋的结合可促进若干蛋白质底物(包括Aiolos(IKZF3)和Ikaros(IKZF1))的募集、泛素化和随后的蛋白酶体降解。(Fischer,Nature.2014年8月;512,49-53;Chamberlain,Nat Struct Mol Biol.2014年9月;21(9):803-9;Gandhi,Br J Haematol.2014年3月;164(6):811-21;Lu,Science.2014年1月17;343(6168):305-9;以及Krönke,Oncoimmunology,2014;3(7):e941742.)Ikaros在髓样分化的未成熟阶段表达，并调节早期嗜中性粒细胞分化(Dumortier等人(2003)Blood 101:2219)。因此，在一些情况下，例如通过向受试者施用免疫调节化合物例如化合物1造成的Ikaros的耗尽在一些情况下可导致嗜中性粒细胞减少症。为了减轻嗜中性粒细胞减少症，同时保持针对B细胞淋巴瘤的抗肿瘤活性，已经发现，给予的4mg的化合物1的剂量持续5天、随后为两天的休息时间段(5/7天)是用于治疗DLBCL受

试者的最大耐受剂量(MTD)(Carpio等人(2015)Blood,126:1594)。还参见国际公开申请号WO 2017096024。

[0172] E3连接酶调节化合物(例如化合物1)除了针对恶性B细胞具有其细胞自主活性外,还对免疫细胞(例如T细胞和NK细胞)发挥共同刺激作用。这种活性也已显示是通过CRBN介导的Aiolos和Ikaros的降解,所述Aiolos和Ikaros是激活分子和细胞因子如白细胞介素-2(IL-2)表达的负调节物。(Gandhi,Br J Haematol.2014年3月;164(6):811-21,Krönke,Oncoimmunology,2014;3(7):e941742.)。

[0173] 所提供的方法基于以下观察结果:免疫调节化合物(如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物、和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如如所描述的来那度胺、化合物1或化合物2))改善T细胞功能,包括与产生一种或多种细胞因子的能力、细胞毒性、T细胞的扩增、增殖和持久性有关的功能。在一些方面,所提供的方法增强或调节与所述T细胞疗法(例如表达CAR的T细胞)的施用相关的T细胞的增殖和/或活性。发现此类方法和用途提供或实现了改善的或更大的T细胞功能,并从而改善了抗肿瘤功效。

[0174] 本文还发现,此类免疫调节化合物,例如来那度胺、化合物1或化合物2,除了加强T细胞功能外,还展现出逆转、延迟或预防T细胞耗竭的作用,包括通过增加T细胞信号传导和/或改变在慢性(长期)刺激后被差异调节的一个或多个基因。因此,虽然在一些情况下,增加或加强T细胞活性的药剂可将细胞驱动至耗竭状态,但本文发现,此类免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)对T细胞活性发挥增强作用的活性与T细胞耗竭不相关。在一些实施方案中,所提供的涉及此类免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的化合物施用的方法能够加强幼稚T细胞的活性并延迟、限制、减少、抑制或预防耗竭。

[0175] 此外,本文的观察结果显示,免疫调节化合物,例如来那度胺或化合物1,展现出挽救T细胞免于T细胞耗竭的活性,例如通过在细胞已显示出耗竭特征后恢复或部分恢复一种或多种T细胞活性。值得注意的是,本文的结果显示,已被慢性刺激并展现出耗竭T细胞特征的T细胞暴露于本文所述的免疫调节化合物(例如化合物1)能够恢复活性或使其活性恢复或部分恢复。在用白细胞介素2(IL-2)的情况下没有观察到这些结果,在一些情况下,白细胞介素2是由此类免疫调节化合物诱导的下游调节物。本文的观察结果支持,与某些替代方法相比,所提供的方法还可以实现改善或更持久的反应,例如在特定的被治疗受试者组中如此。

[0176] 这些观察是使用慢性刺激测定以使CAR T细胞功能减退(例如减少的细胞溶解和IL-2分泌)进行的。使用此模型,检查了CAR T细胞,以评估抑制E3连接酶的免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)在暴露于导致功能减退耗竭状态的条件下期间(同时)或之后(挽救)存在时对CAR T细胞功能的影响。在用抗原进行再激发时,本文提供的发现证明,在此类条件期间同时处理CAR T细胞可逆转与CAR T细胞功能减退相关的活性和表型(包括基因标签),并保留更多的效应子功能。同样,结果显示,抑制E3连接酶的免疫调节化合物,例如来那度胺、化合物1或化合物2,可以挽救或恢复耗竭T细胞的T细胞功能,包括细胞因子产生和细胞溶解活性。另外,在不同的靶抗原和不同的CAR下观察结果。

[0177] 在一些实施方案中,如观察到的由免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)对T细胞耗竭的作用并未由IL-2观察到或诱导。在一些实施方案中,这种作用,例如减少、预防或延迟T细胞耗竭或挽救或恢复耗竭T细胞中的T细胞活性的能力,不是由生理相关量或治

疗有效量的IL-2诱导的。在一些实施方案中，由免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)诱导的作用，例如降低、预防或延迟T细胞耗竭或挽救或恢复耗竭T细胞中的T细胞活性的能力，比由IL-2(例如生理相关量或治疗有效量的IL-2)观察到的或诱导的高大于或大于或约1.2倍、2.0倍、3倍、4.0倍、5.0倍、6.0倍、7.0倍、10.0倍或更多。

[0178] 本文提供的观察结果还证明，抑制E3连接酶的免疫调节化合物展现出增加CAR T细胞的效应细胞因子产生的活性，然而同时减慢了它们的增殖速率。该结果不是由于化合物对T细胞活力的影响。在不同浓度下观察到对增殖的这种影响，并发现这是由于T细胞在G1期的积累所致。效应细胞因子产生与增殖速率的这种不相关在临床上可能是有益的，例如通过限制体内T细胞的分化(这可能限制功效)。

[0179] 所提供的发现表明，在涉及T细胞(例如涉及施用过继T细胞疗法)的方法中，免疫调节化合物(例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如来那度胺、化合物1或化合物2))的组合疗法实现了T细胞疗法的功能改善，例如通过加强T细胞活性并减少、预防或延迟T细胞耗竭或挽救细胞免于T细胞耗竭。在一些实施方案中，细胞疗法(例如，施用工程化T细胞)与免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)的组合改善或增强了T细胞疗法的一种或多种功能和/或作用，如持久性、扩增、细胞毒性和/或治疗结果，例如杀死肿瘤或其他疾病或靶细胞或降低肿瘤或其他疾病或靶细胞负荷的能力。

[0180] 在特定方面，本文发现免疫调节化合物(例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如来那度胺、化合物1或化合物2))在激活之后(包括在遇到抗原之后)促进T细胞疗法的细胞(例如CAR-T细胞)的持续功能和/或存活。在一些方面，来那度胺、化合物1或化合物2例如通过预防耗竭或细胞死亡来增加此类T细胞长期持续或起作用的能力。在特定实施方案中，采用作为E3连接酶抑制剂的免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物2或化合物2)的组合疗法可通过改善CAR T细胞的持久性抗肿瘤功能，提供用于通过调节肿瘤微环境增强和延长CAR T细胞在B细胞恶性肿瘤中的活性的有用治疗方法。在一些情况下，所述化合物还可对淋巴瘤细胞具有直接的抗肿瘤作用。在一些实施方案中，此类改进可能导致组合疗法展现出与使用涉及单独施用T细胞疗法(例如CAR-T细胞)或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的单一疗法治疗的受试者相比改进的总体反应(例如肿瘤负荷降低)和/或存活增加。在一些方面，与替代治疗相比，例如与涉及单独施用T细胞疗法(例如CAR-T细胞)或免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)的单一疗法相比，所提供的方法将总体反应和/或存活增加或增加超过1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、10倍或更多。

[0181] 所提供的方法包括以展现出T细胞调节作用的有效量施用化合物1。本文发现，特定剂量的如所述的示例性免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)增加或增强T细胞疗法(例如，CAR-T细胞疗法)的T细胞功能。在一些情况下，过高的剂量可能会对T细胞功能具有负面影响。如本文所示，在生理相关浓度(10或100nM)下化合物1的延长处理可增加表达CAR的T细胞的长期增殖潜力，而较高浓度(例如在或约500mM)可能不利于长期产品性能。在一些实施方案中，施用的化合物1的剂量为从或从约1mg至约10mg，例如从或从约1mg至约5mg。可以在治疗或循环方案的历程中每日施用所述剂量。

[0182] 采用免疫调节药物来那度胺时观察到类似的结果，但其T细胞效力活性低于化合物1。在表达CAR的T细胞中，在来那度胺或化合物1的存在下，以相似的半最大有效浓度

(EC50)值以浓度依赖性方式降低Ikaros表达,然而在化合物1处理后,Ikaros损失的幅度更大。在某些实施方案中,40-150nM化合物1的剂量(与约1mg剂量水平相关)导致T细胞(例如表达CAR的T细胞)中的50%Ikaros降解。另外,评估化合物1对CD19引导的CAR表达T细胞产生抗原依赖性细胞因子的作用的体外研究证明,与媒介物对照或等摩尔浓度的来那度胺相比,IFNγ和IL-2水平增加。因此,根据所提供的方法施用化合物1可以通过加强和/或恢复T细胞功能和工程化T细胞的活性来增加表达CAR的细胞治疗癌症的活性,并且在一些方面还可以展现出其细胞自主抗肿瘤作用。

[0183] 在特定实施方案中,化合物2可用于任何所提供的方法中。如所述,结果表明化合物2的效力是化合物1的10-20倍,因此也比化合物2更有效。在一些实施方案中,所提供的方法包括以展现出T细胞调节作用的有效量施用化合物2。在一些实施方案中,对于相同或相似的作用,所述有效量比化合物1的量少10-20。在一些实施方案中,施用的化合物2的剂量为从或从约0.1mg至约1mg,例如从或从约0.3mg至约0.6mg。可以在治疗或循环方案的历程中每日施用所述剂量。

[0184] 在一些实施方案中,与免疫调节化合物的组合在改善一种或多种结果或功能属性的同时不会影响T细胞中的一种或多种副作用或不想要的变化,例如与在其他方面相同但不存在免疫调节化合物的条件下培养的细胞相比,不会降低细胞被激活、分泌一种或多种所需细胞因子、扩增和/或持续的能力,例如如在体外测定中所测量的。因此,在一些实施方案中,提供了导致T细胞功能或表型(例如,固有T细胞功能性和/或固有T细胞表型)的改善而通常不损害一种或多种其他所需功能性(例如,CAR-T细胞功能性)特性的方法和组合。

[0185] 在一些实施方案中,所提供的方法可以加强T细胞疗法,例如CAR-T细胞疗法,其在一些方面可以改善治疗结果。在一些实施方案中,所述方法在如下受试者中特别有利:其中T细胞疗法的细胞展现出弱的扩增、已经被耗尽、在受试者中展现出降低或减少的持久性的受试者,和/或患有如下癌症的受试者:对其他疗法有抗药性或是难治的、是侵袭性或高风险癌症、和/或与另一种类型的癌症相比或与施用不同的CAR-T细胞疗法相比对不使用免疫调节化合物的CAR-T细胞疗法具有相对较低的反应率或可能展现出相对较低的反应率。

[0186] 在一些实施方案中,所提供的方法在T细胞疗法(例如CAR T细胞)可展现出或可能展现出耗竭特征时使用。在一些实施方案中,在已达到峰值扩增的T细胞在受试者血液中的数量开始下降之后,耗竭表型是明显的。在一些实施方案中,将T细胞疗法的T细胞(CAR T细胞)暴露于或接触抑制E3连接酶的免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的方法是在与T细胞即将暴露于抗原之前的时间(基线)相比或与细胞已暴露于抗原但正继续增殖并且尚未达到峰值扩增的时间点相比,T细胞展现出功能减退或耗竭状态的增加时进行的。在一些实施方案中,功能减退或耗竭状态的增加可以通过与先前的较早时间点相比增加的耗竭标记表达来确定。在一些实施方案中,功能减退或耗竭状态的增加,例如耗竭标记的表达的增加,是在向患有与T细胞疗法所靶向的抗原相关的疾病或病症的受试者施用T细胞疗法(例如CAR T细胞)之后时发生的。在向受试者施用后,可以针对T细胞激活或耗竭的标记例如PD-1、TIM-3和LAG-3监测T细胞,例如外周血中的T细胞。

[0187] 在一些方面,例如在其中在开始施用T细胞疗法之后第12-15天或约第12-15天,在血液中可检测到少于10μL(例如少于5μL或少于1μL)的此类细胞或其CD8+或CD3+亚组的受试者中,所提供的方法可以增强、增加或加强T细胞疗法,例如以克服缺乏持久性和/或T细

胞耗竭。在一些实施方案中，对已经接受T细胞疗法(例如CAR-T细胞)的施用的受试者监测受试者中(例如在受试者的生物样品中，例如在受试者的血液中)所述疗法的T细胞的存在、不存在或水平。在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如来那度胺、化合物1或化合物2))施用至如下的受试者：所述受试者已经接受了T细胞疗法(例如CAR-T细胞)，但是其中在当通常在施用过T细胞疗法(例如CAR-T)(在一些情况下，这种相同的T细胞疗法(例如相同CAR-T细胞))的多名受试者中观察到受试者中CAR-T细胞的强烈或稳健扩增的时候，此类细胞在受试者样品(例如血液样品)中具有弱的扩增和/或处于或低于阈值水平。在一些方面，如果在开始施用T细胞疗法之后第12-15天或约第12-15天，在血液中可检测到少于10μL(例如少于5μL或少于1μL)的此类细胞或其CD8+或CD3+亚组，则施用免疫调节化合物，例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。

[0188] 在某些方面，在其中已经观察到对T细胞疗法的峰值反应但其中所述反应(例如T细胞的存在和/或肿瘤负荷的减少)已经变得减少了或不再可检测到的受试者中，所提供的方法可以增强、增加或加强T细胞疗法。在一些方面，将免疫调节化合物(例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如来那度胺、化合物1或化合物2))在以下各项之后一周内(例如1天、2天或3天内)施用至受试者：(i)在受试者的血液中可检测到T细胞疗法的细胞的峰值或最大水平；(ii)在血液中已经可检测到之后在血液中可检测到的T细胞疗法的细胞数量不可检测或减少了，任选地与在施用T细胞疗法之后的在前时间点相比减少了；(iii)血液中可检测到的T细胞疗法的细胞数量减少了或减少超过在开始施用T细胞疗法之后在受试者血液中可检测到的T细胞疗法的峰值或最大细胞数量的1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、10倍或更多；(iv)在受试者血液中可检测到T细胞疗法的细胞的峰值或最大水平之后的一个时间，在来自受试者的血液中可检测到的T细胞的细胞数量或源自所述T细胞的细胞数量为受试者血液中的总外周血单核细胞(PBMC)的少于10％、少于5％、少于1％或少于0.1％；(v)受试者在用T细胞疗法治疗之后展现出疾病进展和/或在缓解后已经复发；和/或(iv)与在施用T细胞之前或之后以及在开始施用免疫调节化合物之前的一个时间的肿瘤负荷相比，受试者展现出增加的肿瘤负荷。

[0189] 在一些实施方案中，所述方法可以用于治疗疾病或病症，例如B细胞恶性肿瘤或血液恶性肿瘤、以及特别是这样的疾病、病症或恶性肿瘤：其中对单独用T细胞疗法(例如包括用于过继细胞疗法(例如像T细胞疗法)的细胞(例如表达CAR的T细胞)的组合物)的治疗的反应(例如完全反应)与用其他T细胞疗法的治疗或者其他疾病或恶性肿瘤的治疗相比相对较低(例如在少于或少于约60％、少于约50％或少于约45％的如此治疗的受试者中的CR)，和/或其中受试者对单独用免疫调节化合物(例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如来那度胺、化合物1或化合物2))的治疗无反应。

[0190] 在一些实施方案中，将本文提供的组合疗法用于在患有如下癌症的受试者中使用：其中在开始施用T细胞疗法(例如包括用于过继细胞疗法的细胞(例如表达CAR的T细胞)的组合物)之后，受试者在用T细胞疗法治疗之后缓解后已复发。在一些实施方案中，向在这种缓解后已复发的受试者施用免疫调节化合物，例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。在一些实施方案中，将本文提供的组合疗法用于在患有如下疾病或病症(例如癌症)的受试者中使用：其中作为

单一药剂和/或在没有施用T细胞疗法的情况下所施用的免疫调节化合物的量不足以减轻、减少或预防所述疾病或病症或其症状或结果，例如不足以减轻、减少或预防所述受试者的所述疾病或病症或其症状或结果。在一些实施方案中，所述方法由此将所述疾病或病症的症状或结果或负荷减少或减轻到大于以下的组合的程度：(i)任选地在患有所述疾病或病症的受试者群体中平均而言，通过单独施用所述免疫调节剂实现的减少或减轻的程度，和(ii)任选地在患有所述疾病或病症的受试者群体中平均而言，通过单独施用所述T细胞疗法而减少或减轻的程度。在一些实施方案中，所述方法将此类疾病症状、结果或负荷减少或减轻(例如与患有所述疾病或病症的受试者群体中的平均值相比)大于或大于约1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、6.0倍、7.0倍、8.0倍、9.0倍、10.0倍、20.0倍、30.0倍、40.0倍、50.0倍或更多。

[0191] 在一些实施方案中，将所提供的组合疗法与治疗其中很难实现和/或无法持续观察到重组抗原受体(例如CAR-T细胞)的最佳刺激的某些疾病或病症(例如癌症)结合使用。在一些实施方案中，低于最佳刺激可能是在肿瘤之处或之上的体内疾病抗原水平低或无法达到的结果。在一些实施方案中，某些癌症(如NHL，例如高风险或侵袭性NHL，如DLBCL；和/或慢性淋巴细胞白血病(CLL))可能与固有T细胞功能性的缺陷或减少(其在一些情况下受疾病本身的影响)相关。例如，许多癌症(如CLL和NHL，例如DLBCL)的发病机理可能与免疫缺陷相关，所述免疫缺陷导致促进肿瘤生长和免疫逃避，例如由于T细胞的免疫抑制，例如受肿瘤微环境中的一种或多种因子的驱动。在一些情况下，与过继细胞疗法结合缓解从此类患者的癌症获得的固有T细胞缺陷可以提供对过继T细胞疗法(例如CAR-T细胞疗法)的更有效的反应。在一些情况下，低于最佳刺激可能是由于施用至受试者的工程化T细胞上CAR表达水平的差异。在任何此类实施方案中，施用免疫调节化合物(例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如来那度胺、化合物1或化合物2))可以增强受试者体内的此类T细胞的刺激或活性。

[0192] 在所提供的方法的一些实施方案中，与参考组合物的所施用细胞相比，所施用的基因工程化细胞的一种或多种特性可以被改善或增加或更高，例如这样施用的细胞在受试者体内增加或更长的扩增和/或持久性或者在用抗原再刺激后增加或更高的回忆反应。在一些实施方案中，与施用参考细胞组合物后的相同特性或特征相比，这种特性或特征的增加可以是至少1.2倍、至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍的增加。在一些实施方案中，在施用基因工程化细胞和开始施用免疫调节化合物(例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如来那度胺或化合物1))之后7天、14天、21天内、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月或12个月内可以观察到或存在一种或多种此类特性或特征的增加。

[0193] 在一些实施方案中，参考细胞组合物可以是来自不患有或不怀疑患有癌症的受试者的血液的T细胞的组合物，或者是在相同或基本上相同的条件下(除了没有在免疫调节化合物的存在下孵育或施用)获得、分离、产生、生产、孵育和/或施用的T细胞的群体。在一些实施方案中，参考细胞组合物含有基本上相同的基因工程化细胞，包括相同重组受体(例如CAR)的表达。在一些方面，相同地或基本上相同地处理此类T细胞，例如类似地制造、类似地配制、以相同或大约相同的剂量施用以及其他类似因素。

[0194] 在一些实施方案中，所提供的方法导致基因工程化细胞在其所施用的受试者中具

有增加的持久性和/或更好的效力。在一些实施方案中，与通过替代方法(例如涉及施用参考细胞组合物的那些，例如施用T细胞疗法但没有施用免疫调节化合物)所实现的持久性相比，基因工程化细胞(例如表达CAR的T细胞)在受试者中的持久性更高。在一些实施方案中，持久性增加至少或约至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍或更多。

[0195] 在一些实施方案中，可以在施用受试者之后检测或定量所施用细胞的持久性的程度或范围。例如，在一些方面，使用定量PCR(qPCR)来评估在受试者的血液或血清或器官或组织(例如，疾病部位)中表达重组受体的细胞(例如，表达CAR的细胞)的量。在一些方面，持久性被定量为每微克的DNA中编码受体(例如，CAR)的DNA或质粒的拷贝，或者定量为每微升的样品(例如，血液或血清)中表达受体的(例如，表达CAR的)细胞的数量，或者每微升的样品中外周血单核细胞(PBMC)或白细胞或T细胞的总数量。在一些实施方案中，也可以进行流式细胞术测定，其通常使用对受体具特异性的抗体检测表达受体的细胞。还可以使用基于细胞的测定来检测功能细胞的数量或百分比，所述功能细胞是例如能够结合至和/或中和所述疾病或病症的细胞或表达由所述受体所识别抗原的细胞的细胞，和/或能够诱导针对所述疾病或病症的细胞或表达由所述受体所识别抗原的细胞的反应(例如细胞毒性反应)的细胞。在任何此类实施方案中，与重组受体相关的另一种标记(例如表达CAR的细胞)的表达范围或水平可以用于区分受试者体内的所施用细胞与内源细胞。

[0196] 还提供了用于工程化、制备和产生细胞的方法，含有细胞和/或免疫调节化合物的组合物，以及含有和例如根据所提供的组合疗法方法使用、产生和施用细胞和/或免疫调节化合物的试剂盒和装置。

[0197] 本申请中提及的所有出版物(包括专利文献、科学文章和数据库)出于所有目的通过引用以其整体并入，在程度上如同每个单独的出版物通过引用单独并入。如果本文所述的定义与通过引用并入本文的专利、申请、公开的申请和其他出版物中所述的定义相反或在其他方面不一致，则本文所述的定义优先于通过引用并入本文的定义。

[0198] 本文使用的章节标题仅用于组织目的，而不应解释为限制所描述的主题。

I.组合疗法

[0199] 本文提供了用于治疗疾病或障碍(例如癌症或增殖性疾病)的组合疗法的方法，所述方法包括向受试者施用如下的组合疗法：1)免疫调节化合物，如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如来那度胺或化合物1以及化合物)，2)T细胞疗法，例如表达CAR的细胞，例如T细胞。在特定实施方案中，免疫调节化合物是E3泛素连接酶的抑制剂。在一些实施方案中，T细胞疗法是过继免疫细胞疗法，其包含特异性识别和/或靶向与疾病或障碍(例如癌症或增殖性疾病)相关的抗原的T细胞。还提供了组合和制品(如试剂盒)，所述组合和制品含有包含T细胞疗法的组合物和/或包含免疫调节化合物的组合物；以及此类组合物和组合用于治疗或预防疾病、病症和障碍(包括癌症)的用途。

[0200] 在一些实施方案中，此类方法可以包括在施用(例如开始施用)T细胞疗法(例如表达CAR的T细胞)之前、同时、期间、过程中(包括一次和/或过程中定期地)、和/或之后，施用免疫调节化合物(例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如来那度胺、化合物1或化合物2))。在一些实施方案中，施用可以包括免疫调节化合物和T细胞疗法的依次或间歇施用。

[0201] 在一些实施方案中，细胞疗法是过继细胞疗法。在一些实施方案中，细胞疗法是或包括肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疗法、转基因TCR疗法或表达重组受体的细胞疗法(任选地T细胞疗法)，其任选地是表达嵌合抗原受体(CAR)的细胞疗法。在一些实施方案中，疗法是B细胞靶向疗法。在一些实施方案中，疗法靶向B细胞成熟抗原(BCMA)。在一些实施方案中，疗法靶向CD19。在一些实施方案中，细胞和用于施用细胞的剂量方案可以包括如在“T细胞疗法的施用”下的以下小节A中描述的任何细胞和剂量方案。

[0202] 在一些实施方案中，免疫调节化合物加强了T细胞功能性。在一些实施方案中，免疫调节化合物驱动抗骨髓瘤活性。在一些实施方案中，免疫调节化合物改变了抑制性微环境。

[0203] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是E3泛素连接酶的抑制剂。在一些实施方案中，免疫调节化合物是来那度胺或具有来那度胺相同或相似特性的化合物(包括类似物或衍生物)，来那度胺的立体异构体，或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是如所述的化合物1或具有化合物1相同或相似特性的化合物(包括类似物或衍生物)，化合物1的立体异构体，或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是如所述的化合物1或具有化合物1相同或相似特性的化合物(包括类似物或衍生物)，化合物1的立体异构体，或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，用于施用免疫调节化合物的剂量方案可以包括如在“免疫调节化合物的施用”下的以下小节B中描述的任何剂量方案。

[0204] 在一些实施方案中，T细胞疗法(例如表达CAR的T细胞)和免疫调节化合物提供为向受试者施用的药物组合物。在一些实施方案中，药物组合物含有治疗有效量的一种或两种用于组合疗法的药剂，例如用于过继细胞疗法的T细胞和如所述的免疫调节化合物。在一些实施方案中，将药剂配制成用于在单独的药物组合物中施用。在一些实施方案中，本文提供的任何药物组合物可以按适合于每种施用途径的剂型来配制。

[0205] 在一些实施方案中，将组合疗法(其包括施用T细胞疗法(包括工程化细胞，如CAR-T细胞疗法)和免疫调节化合物)施用至患有待治疗的疾病或病症(例如癌症)或有患上所述疾病或病症(例如癌症)的风险的受试者或患者。在一些方面，所述方法治疗疾病或病症(例如，减轻其一种或多种症状)，例如通过减少表达由免疫疗法或免疫治疗剂识别(例如由工程化T细胞识别)的抗原的癌症中的肿瘤负荷来治疗。

[0206] 在一些实施方案中，所治疗的疾病或病症可以是任何疾病或病症，其中抗原的表达与疾病、病症或障碍的病因学相关和/或参与其中，例如导致、加剧这种疾病、病症或障碍或以其他方式参与其中。示例性疾病和病症可以包括与恶性肿瘤或细胞转化(例如癌症)、自身免疫或炎性疾病或例如由细菌、病毒或其他病原体引起的感染性疾病相关的疾病或病症。示例性抗原(其包括与可以治疗的各种疾病和病症相关的抗原)包括本文所述的任何抗原。在特定实施方案中，在组合疗法的工程化细胞上表达的重组受体(包括嵌合抗原受体或转基因TCR)特异性地结合与疾病或病症相关的抗原。

[0207] 在一些实施方案中，疾病或病症是肿瘤，如实体瘤、淋巴瘤、白血病、血液肿瘤、转移性肿瘤或其他癌症或肿瘤类型。

[0208] 在一些实施方案中，癌症或增殖性疾病是B细胞恶性肿瘤或血液恶性肿瘤。在一些实施方案中，癌症或增殖性疾病是成淋巴细胞性白血病(ALL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)或慢性淋巴细胞白血病(CLL)。在一些实施方案中，癌症是CLL。在一些实施方案中，所述方法可以用于治疗骨髓瘤、淋巴瘤或白血病。在一些实施方案中，所述方法可以用于治疗非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、急性髓性白血病(AML)或骨髓瘤(例如，多发性骨髓瘤(MM))。在一些实施方案中，所述方法可以用于治疗MM或DBCBL。

[0209] 在一些实施方案中，与所述疾病或障碍相关的抗原选自ROR1、B细胞成熟抗原(BCMA)、Her2、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、间皮素、CEA和乙型肝炎表面抗原、抗叶酸受体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3或4、erbB二聚体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎儿乙酰胆碱受体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-α、IL-13R-α2、kdr、κ轻链、Lewis Y、L1细胞粘附分子(L1-CAM)、黑色素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、黑色素瘤优先表达抗原(PRAME)、存活蛋白、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受体a2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、叶酸受体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6整合素、8H9、NCAM、VEGF受体、5T4、胎儿AchR、NKG2D配体、CD44v6、双重抗原和与通用标签相关的抗原、癌症-睾丸抗原、间皮素、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2D配体、NY-ESO-1、MART-1、gp100、G蛋白偶联受体5D(GPCR5D)、癌胚胎抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胚抗原(CEA)、前列腺特异性抗原、PSMA、Her2/neu、雌激素受体、孕酮受体、肝配蛋白B2、CD123、c-Met、GD-2、O-乙酰化GD2(OGD2)、CE7、肾母细胞瘤1(WT-1)、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白A2、CCL-1、CD138和病原体特异性抗原。在一些实施方案中，抗原与通用标签相关或者是通用标签。

[0210] 在一些实施方案中，癌症或增殖性疾病表达BCMA。在一些实施方案中，所提供的方法采用靶向BCMA的重组受体表达T细胞(例如CAR-T细胞)。

[0211] 在一些实施方案中，癌症或增殖性疾病表达CD19。在一些实施方案中，所提供的方法采用靶向CD19的重组受体表达T细胞(例如CAR-T细胞)。

[0212] 在一些实施方案中，所述方法可以用于治疗非血液癌，如实体瘤。在一些实施方案中、所述方法可以用于治疗膀胱癌、肺癌、脑癌、黑色素瘤(例如小细胞肺癌、黑色素瘤)、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、结直肠癌、胰腺癌、子宫内膜癌、食管癌、肾癌、肝癌、前列腺癌、皮肤癌、甲状腺癌或子宫癌。在一些实施方案中，癌症或增殖性疾病是癌症是胰腺癌、膀胱癌、结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肝细胞癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、直肠癌、甲状腺癌、子宫癌、胃癌、食管癌、头颈癌、黑色素瘤、神经内分泌癌、CNS癌症、脑肿瘤、骨癌或软组织肉瘤。

[0213] 在一些实施方案中，疾病或病症是感染性疾病或病症，例如但不限于病毒、逆转录病毒、细菌和原生动物感染、免疫缺陷、巨细胞病毒(CMV)、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus，EBV)、腺病毒、BK多瘤病毒。在一些实施方案中，疾病或病症是自身免疫或炎性疾病或病症，如关节炎(例如，类风湿性关节炎(RA))、I型糖尿病、系统性红斑狼疮(SLE)、炎性肠病、银屑病、硬皮病、自身免疫性甲状腺疾病、格雷夫斯病、克罗恩病、多发性硬化症、哮喘和/或与移植物相关的疾病或病症。

[0214] 为了预防或治疗疾病，免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)和/或

免疫疗法(例如T细胞疗法(例如表达CAR的T细胞))的适当剂量可能取决于待治疗疾病的类型、特定的免疫调节化合物、细胞和/或在细胞上表达的重组受体、疾病的严重程度和病程、施用途径、施用免疫调节化合物和/或T细胞疗法是用于预防还是治疗目的、先前的疗法、施用频率、受试者的临床病史和对细胞的反应、以及主治医师的决断。在一些实施方案中,适合将组合物和细胞一次或在一系列治疗中施用至受试者。描述了用于所提供的组合疗法的示例性剂量方案和时间表。

[0215] 在一些实施方案中,T细胞疗法和免疫调节化合物作为另外的组合治疗的一部分进行施用,其可以按任何顺序与另一种治疗干预措施同时或依次施用。在一些情况下,将T细胞疗法(例如工程化T细胞,如表达CAR的T细胞)与另一种疗法在时间上足够接近地共同施用,使得所述T细胞疗法增强一种或多种另外的治疗剂的效果,或反之亦然。在一些实施方案中,在所述一种或多种另外的治疗剂之前施用细胞。在一些实施方案中,在所述一种或多种另外的治疗剂之后施用T细胞疗法(例如工程化T细胞,如表达CAR的T细胞)。在一些实施方案中,所述组合疗法方法还包括淋巴细胞清除疗法,如施用化学治疗剂。在一些实施方案中,组合疗法还包括施用另一种治疗剂,如抗癌剂、检查点抑制剂或另一种免疫调节剂。用途包括组合疗法在此类方法和治疗中的用途、以及此类组合物在制备实施此类组合疗法方法的药物中的用途。在一些实施方案中,所述方法和用途由此治疗受试者的疾病或病症或障碍,如癌症或增殖性疾病。

[0216] 在施用免疫疗法(例如T细胞疗法,如CAR-T细胞疗法)和/或免疫调节化合物之前、期间或之后,在一些实施方案中例如通过许多已知方法中的任何一种测量T细胞疗法的生物活性(例如工程化细胞群的生物活性)。待评估的参数包括工程化细胞破坏靶细胞的能力、持久性和T细胞活性的其他量度,例如使用本领域已知的任何合适的方法(如下面在第III节中进一步描述的测定)测量。在一些实施方案中,通过测定细胞毒性细胞杀伤、一种或多种细胞因子的表达和/或分泌、增殖或扩增(如用抗原再刺激后)来测量细胞(例如,基于T细胞的疗法所施用的T细胞)的生物活性。在一些方面,通过评估疾病负担和/或临床结果(如肿瘤负荷或负担的降低)来测量生物活性。在一些实施方案中,可以根据施用组合疗法的一种或两种药剂之前、期间、在过程中或之后的测定结果来确定组合疗法的一种或两种药剂的施用和/或疗法的任何重复施用。

[0217] 在一些实施方案中,与仅涉及免疫调节化合物或用细胞疗法的单一疗法相比,组合中的免疫调节化合物与细胞疗法的组合效果可以是协同的。例如,在一些实施方案中,本文提供的方法导致所需治疗效果的增加或改善,如与癌症相关的一种或多种症状的减少或抑制的增加或改善。

[0218] 在一些实施方案中,免疫调节化合物增加工程化T细胞(如CAR T细胞)的扩增或增殖。在一些实施方案中,在施用受试者后,观察到体内扩增或增殖的增加。在一些实施方案中,工程化T细胞(例如CAR-T细胞)数量的增加增加了大于或大于约1.2倍、1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、6.0倍、7.0倍、8.0倍、9.0倍、10.0倍或更多。

A.施用T细胞疗法

[0219] 在本文提供的方法、组合物、组合、试剂盒和用途的一些实施方案中,组合疗法包括向受试者施用免疫细胞疗法,如T细胞疗法(例如表达CAR的T细胞)。可以在施用如所述的一种或多种免疫调节化合物之前、之后、同时开始此类疗法的施用。

[0220] 在一些实施方案中，基于细胞的疗法是或包括施用靶向在病灶(如肿瘤或癌症)表面上表达的分子的细胞，如免疫细胞，例如T细胞或NK细胞。在一些实施方案中，免疫细胞表达T细胞受体(TCR)或其他抗原结合受体。在一些实施方案中，免疫细胞表达重组受体，如转基因TCR或嵌合抗原受体(CAR)。在一些实施方案中，细胞对受试者而言是自体的。在一些实施方案中，细胞对受试者而言是同种异体的。

[0221] 在一些方面，T细胞疗法是或包括肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疗法、转基因TCR疗法或包含基因工程化细胞的T细胞疗法(如表达重组受体的细胞疗法)。在一些实施方案中，重组受体特异性结合配体，如与疾病或病症相关的配体，例如与肿瘤或癌症相关的配体或在肿瘤或癌症的细胞上表达的配体。在一些实施方案中，T细胞疗法包括施用被工程化以表达嵌合抗原受体(CAR)的T细胞。

[0222] 在一些实施方案中，所提供的细胞表达和/或被工程化以表达受体，如重组受体，包括含有配体结合结构域或其结合片段的那些受体；和T细胞受体(TCR)及其组分；和/或功能性非TCR抗原受体，如嵌合抗原受体(CAR)。在一些实施方案中，重组受体含有特异性结合抗原的细胞外配体结合结构域。在一些实施方案中，重组受体是CAR，其含有特异性结合抗原的细胞外抗原识别结构域。在一些实施方案中，配体(如抗原)是在细胞表面上表达的蛋白质。在一些实施方案中，CAR是TCR样CAR，并且抗原是加工过的肽抗原，如细胞内蛋白的肽抗原，其与TCR一样在主要组织相容性复合物(MHC)分子的背景下在细胞表面上被识别。

[0223] 在下面第II节中描述了工程化细胞(包括含有重组受体的工程化细胞)。示例性重组受体(包括CAR和重组TCR)以及用于将受体工程化并引入细胞中的方法包括在例如国际专利申请公开号WO 200014257、WO 2013126726、WO 2012/129514、WO 2014031687、WO 2013/166321、WO 2013/071154、WO 2013/123061、WO 2016/0046724、WO 2016/014789、WO 2016/090320、WO 2016/094304、WO 2017/025038、WO 2017/173256，美国专利申请公开号US 2002131960、US 2013287748、US 20130149337，美国专利号6,451,995、7,446,190、8,252,592、8,339,645、8,398,282、7,446,179、6,410,319、7,070,995、7,265,209、7,354,762、7,446,191、8,324,353、8,479,118、和9,765,342，以及欧洲专利申请号EP2537416中所述的那些；和/或由Sadelain等人，Cancer Discov.，3(4):388-398(2013)；Davila等人，PLoS ONE 8(4):e61338(2013)；Turtle等人，Curr.Opin.Immunol.，24(5):633-39(2012)；Wu等人，Cancer，18(2):160-75(2012)所述的那些。在一些方面，基因工程化抗原受体包括CAR，如美国专利号7,446,190中所述的，以及国际专利申请公开号WO/2014055668 A1中所述的那些。

[0224] 在一些实施方案中，抗原是或包括αvβ6整合素(avb6整合素)、B细胞成熟抗原(BCMA)、B7-H3、B7-H6、碳酸酐酶9(CA9，也称为CAIX或G250)、癌症-睾丸抗原、癌症/睾丸抗原1B(CTAG，也称为NY-ESO-1和LAGE-2)、癌胚抗原(CEA)、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白A2、C-C基序趋化因子配体1(CCL-1)、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、CD133、CD138、CD171、硫酸软骨素蛋白聚糖4(CSPG4)、表皮生长因子蛋白(EGFR)、截短的表皮生长因子蛋白(tEGFR)、表皮生长因子受体III型突变体(EGFRvIII)、上皮糖蛋白2(EPG-2)、上皮糖蛋白40(EPG-40)、肝配蛋白B2、肝配蛋白受体A2(EPHa2)、雌激素受体、Fc受体样蛋白5(FCRL5；也称为Fc受体同源物5或FCRH5)、胎儿乙酰胆碱受体(胎儿AchR)、叶酸结合蛋白(FBP)、叶酸受体α、神经节苷脂GD2、O-乙酰化GD2(OGD2)、神经节苷脂GD3、糖蛋白100(gp100)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)、G蛋白偶联受体5D

(GPCR5D)、Her2/neu(受体酪氨酸激酶erb-B2)、Her3(erb-B3)、Her4(erb-B4)、erbB二聚体、人高分子量黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)、乙型肝炎表面抗原、人白细胞抗原A1(HLA-A1)、人白细胞抗原A2(HLA-A2)、IL-22受体α(IL-22Rα)、IL-13受体α2(IL-13Rα2)、激酶插入结构域受体(kdr)、κ轻链、L1细胞粘附分子(L1-CAM)、L1-CAM的CE7表位、含有富亮氨酸重复序列的蛋白8家族成员A(LRRC8A)、Lewis Y、黑色素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、间皮素(MSLN)、c-Met、鼠类巨细胞病毒(CMV)、粘蛋白1(MUC1)、MUC16、自然杀伤细胞2族成员D(NKG2D)配体、黑色素A(MART-1)、神经细胞粘附分子(NCAM)、癌胚胎抗原、黑色素瘤优先表达抗原(PRAME)、孕酮受体、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原(PSCA)、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、受体酪氨酸激酶样孤儿受体1(ROR1)、存活蛋白、滋养层糖蛋白(TPBG,也称为5T4)、肿瘤相关糖蛋白72(TAG72)、酪氨酸酶相关蛋白1(TRP1,也称为TYRP1或gp75)、酪氨酸酶相关蛋白2(TRP2,也称为多巴色素互变异构酶、多巴色素δ异构酶或DCT)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)、肾母细胞瘤1(WT-1)、病原体特异性或病原体表达抗原、或与通用标签相关的抗原,和/或生物素化分子,和/或由HIV、HCV、HBV或其他病原体表达的分子。在一些实施方案中,受体靶向的抗原包括与B细胞恶性肿瘤相关的抗原,如许多已知B细胞标记中的任何一种。在一些实施方案中,所述抗原是或包括CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igκ、Igλ、CD79a、CD79b或CD30。

[0225] 在一些实施方案中,抗原是或包括病原体特异性抗原或病原体表达的抗原。在一些实施方案中,抗原是病毒抗原(例如来自HIV、HCV、HBV等的病毒抗原)、细菌抗原和/或寄生虫抗原。

[0226] 在一些实施方案中,组合疗法包括向受试者施用细胞(例如T细胞),所述细胞表达特异性地识别和/或靶向与癌症相关和/或存在于通用标签上的抗原的重组受体。在一些实施方案中,由T细胞识别或靶向的抗原是ROR1、B细胞成熟抗原(BCMA)、碳酸酐酶9(CAIX)、tEGFR、Her2/neu(受体酪氨酸激酶erbB2)、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、间皮素、CEA和乙型肝炎表面抗原、抗叶酸受体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、上皮糖蛋白2(EPG-2)、上皮糖蛋白40(EPG-40)、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二聚体、EGFR vIII、叶酸结合蛋白(FBP)、FCRL5、FCRH5、胎儿乙酰胆碱受体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-α、IL-13R-α2、激酶插入结构域受体(kdr)、κ轻链、Lewis Y、L1细胞粘附分子(L1-CAM)、黑色素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、黑色素瘤优先表达抗原(PRAME)、存活蛋白、TAG72、B7-H6、IL-13受体α2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2、PSCA、叶酸受体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6整合素、8H9、NCAM、VEGF受体、5T4、胎儿AchR、NKG2D配体、CD44v6、双重抗原、癌症-睾丸抗原、间皮素、鼠CMV、粘蛋白1(MUC1)、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、G蛋白偶联受体5D(GPCR5D)、癌胚胎抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胚抗原(CEA)、Her2/neu、雌激素受体、孕酮受体、肝配蛋白B2、CD123、c-Met、GD-2、O-乙酰化GD2(OGD2)、CE7、肾母细胞瘤1(WT-1)、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白A2、CCL-1、CD138,任选地任何前述项的人抗原;病原体特异性抗原。

[0227] 用于过继细胞疗法的工程化细胞的施用方法是已知的,并且可以与所提供的方法和组合物结合使用。例如,过继T细胞疗法方法描述于例如Gruenberg等人的美国专利申请公开号2003/0170238;Rosenberg的美国专利号4,690,915;Rosenberg(2011)Nat Rev Clin Oncol.8(10):577-85。参见例如,Themeli等人,(2013)Nat Biotechnol.31(10):928-933;

Tsukahara等人,(2013)Biochem Biophys Res Commun 438(1):84-9;Davila等人,(2013)PLoS ONE 8(4):e61338。

[0228] 在一些实施方案中,细胞疗法(例如,过继T细胞疗法)通过自体转移进行,其中从接受细胞疗法的受试者或从来源于这种受试者的样品中分离和/或以其他方式制备细胞。因此,在一些方面,细胞来源于需要治疗的受试者(例如,患者),并且在分离和加工后将细胞施用同一受试者。

[0229] 在一些实施方案中,细胞疗法(例如,过继T细胞疗法)通过同种异体转移进行,其中从将要接受或最终接受细胞疗法的受试者以外的受试者(例如,第一受试者)分离和/或以其他方式制备细胞。在此类实施方案中,然后将所述细胞施用至相同物种的不同受试者,例如第二受试者。在一些实施方案中,所述第一和第二受试者在遗传上是相同的。在一些实施方案中,所述第一和第二受试者在遗传上是相似的。在一些实施方案中,所述第二受试者与所述第一受试者表达相同的HLA类别或超类型。

[0230] 在某些实施方案中,所述细胞或单独的细胞亚型群体以约100万至约1000亿个细胞和/或按每公斤体重所述细胞量的范围施用受试者,例如,100万至约500亿个细胞(例如,约500万个细胞、约2500万个细胞、约5亿个细胞、约10亿个细胞、约50亿个细胞、约200亿个细胞、约300亿个细胞、约400亿个细胞或由任两个前述值定义的范围),如约1000万至约1000亿个细胞(例如,约2000万个细胞、约3000万个细胞、约4000万个细胞、约6000万个细胞、约7000万个细胞、约8000万个细胞、约9000万个细胞、约100亿个细胞、约250亿个细胞、约500亿个细胞、约750亿个细胞、约900亿个细胞或由任两个前述值定义的范围),并且在一些情况下约1亿个细胞至约500亿个细胞(例如,约1.2亿个细胞、约2.5亿个细胞、约3.5亿个细胞、约4.5亿个细胞、约6.5亿个细胞、约8亿个细胞、约9亿个细胞、约30亿个细胞、约300亿个细胞、约450亿个细胞)或在这些范围和/或每公斤体重的这些范围之间的任何值。剂量可以根据疾病或障碍和/或患者和/或其他治疗特有的属性而变化。

[0231] 在一些实施方案中,例如,当受试者是人时,剂量包括少于约$1x10^8$个表达重组受体(例如,CAR)的总细胞、T细胞或外周血单核细胞(PBMC),例如在约$1x10^6$至$1x10^8$个此类细胞(如$2x10^6$、$5x10^6$、$1x10^7$、$5x10^7$或$1x10^8$个)或总此类细胞的范围中,或前述任何两个值之间的范围。

[0232] 细胞可以通过任何合适的方式施用。将细胞以实现治疗效果(如降低肿瘤负荷)的给药方案施用。给药和施用可能部分取决于免疫调节化合物的施用时间表,所述抑制剂可以在开始施用T细胞疗法之前、之后和/或同时施用。T细胞疗法的各种给药时间表包括但不限于在不同时间点的单次或多次施用、推注施用和脉冲输注。

1.组合物和配制品

[0233] 在一些实施方案中,将T细胞疗法(如包含用重组抗原受体(例如CAR或TCR)工程化的细胞的T细胞疗法)的细胞剂量提供为组合物或配制品(如药物组合物或配制品)。此类组合物可以根据所提供的方法使用,如在预防或治疗疾病、病症和障碍中。

[0234] 在一些实施方案中,用药学上可接受的载体配制T细胞疗法(如工程化T细胞(例如CAR T细胞))。在一些方面,载体的选择部分地由特定细胞或药剂和/或通过给药方法确定。因此,存在多种合适的配制品。例如,所述药物组合物可以含有防腐剂。合适的防腐剂可以包括例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠和苯扎氯铵。在一些方面,使用

两种或更多种防腐剂的混合物。所述防腐剂或其混合物通常以按总组合物的重量计约0.0001％至约2％的量存在。载体描述于例如Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.编辑(1980)。药学上可接受的载体在所用的剂量和浓度下通常对接受者无毒,并且包括但不限于:缓冲剂,如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵;六甲氯铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;烷基对羟基苯甲酸酯,如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖类,如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,如钠;金属络合物(例如锌-蛋白质络合物);和/或非离子表面活性剂,如聚乙二醇(PEG)。

[0235] 在一些方面,在所述组合物中包括缓冲剂。合适的缓冲剂包括例如柠檬酸、柠檬酸钠、磷酸、磷酸钾和各种其他酸和盐。在一些方面,使用两种或更多种缓冲剂的混合物。所述缓冲剂或其混合物通常以按总组合物的重量计约0.001％至约4％的量存在。用于制备可施用的药物组合物的方法是已知的。示例性方法更详细地描述于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Lippincott Williams&Wilkins;21st ed.(2005年5月1日)中。

[0236] 配制品可以包括水溶液。配制品或组合物还可含有多于一种活性成分,其可用于用细胞或药剂预防或治疗的特定适应症、疾病或病症,其中各自的活性不会相互产生不利影响。此类活性成分以有效用于既定目的的量以合适的方式组合存在。因此,在一些实施方案中,药物组合物还包括其他药学活性剂或药物,如化学治疗剂,例如天冬酰胺酶、白消安、卡铂、顺铂、柔红霉素、多柔比星、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、甲氨蝶呤、紫杉醇、利妥昔单抗、长春碱、长春新碱等。

[0237] 在一些实施方案中,药物组合物含有有效治疗或预防疾病或病症的量(如治疗有效量或预防有效量)的细胞。在一些实施方案中,通过定期评估所治疗的受试者来监测治疗或预防功效。对于数天或更长时间的重复施用,取决于病症,重复所述治疗直至出现所需疾病症状的抑制。然而,其他剂量方案可能是有用的并且可以被确定。所需剂量可以通过单次推注施用所述组合物、通过多次推注施用所述组合物或通过连续输注施用所述组合物来递送。

[0238] 可以使用标准施用技术、配制品和/或装置来施用所述细胞。提供了用于储存和施用所述组合物的配制品和装置(如注射器和小瓶)。关于细胞,施用可以是自体的或异源的。例如,免疫应答细胞或祖细胞可以获得自一名受试者,并且施用至同一受试者或不同的相容受试者。外周血衍生的免疫应答细胞或其后代(例如,体内、离体或体外衍生的)可以经由局部注射施用,包括导管给药、全身注射、局部注射、静脉内注射或肠胃外给药。在施用治疗性组合物(例如,含有遗传修饰的免疫应答细胞的药物组合物)时,通常将其配制成单位剂量可注射形式(溶液、悬浮液、乳液)。

[0239] 配制品包括用于口服、静脉内、腹膜内、皮下、经肺、透皮、肌内、鼻内、经颊、舌下或栓剂施用的那些。在一些实施方案中,肠胃外施用药剂或细胞群。如本文所用术语"肠胃外"包括静脉内、肌内、皮下、直肠、阴道和腹膜内施用。在一些实施方案中,使用通过静脉内、腹

膜内或皮下注射的外周全身递送向受试者施用药剂或细胞群。

[0240] 在一些实施方案中，组合物作为无菌液体制剂提供，例如等渗水溶液、悬浮液、乳液、分散体或粘性组合物，其在一些方面可以缓冲至选择的pH。液体制剂一般比凝胶、其他粘性组合物和固体组合物制备起来更容易。另外地，液体组合物稍微更方便施用，特别是通过注射。在另一方面，粘性组合物可以配制在适当的粘度范围内，以提供与特定组织的更长的接触时间。液体或粘性组合物可以包含载体，其可以是溶剂或分散介质，其含有例如水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、多元醇(例如，甘油、丙二醇、液体聚乙二醇)及其合适的混合物。

[0241] 无菌可注射溶液可以通过将细胞掺入溶剂中来制备，例如与合适的载体、稀释剂或赋形剂(如无菌水、生理盐水、葡萄糖、右旋糖等)混合。所述组合物也可以是冻干的。所述组合物可以含有辅助物质，如润湿剂、分散剂或乳化剂(例如，甲基纤维素)、pH缓冲剂、胶凝或粘度增强添加剂、防腐剂、调味剂、颜料等，这取决于施用途径和所需的制剂。在一些方面，可以参考标准文本来制备合适的制剂。

[0242] 可以添加各种增强所述组合物的稳定性和无菌性的添加剂，包括抗微生物防腐剂、抗氧化剂、螯合剂和缓冲剂。防止微生物的作用可以通过不同的抗细菌和抗真菌剂(例如，对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸等)来确保。可以通过使用延迟吸收的药剂(例如单硬脂酸铝和明胶)实现可注射药物形式的延长吸收。

[0243] 用于体内施用的配制品通常是无菌的。可以例如通过经无菌滤膜过滤容易地实现无菌。

[0244] 对于疾病的预防或治疗，适当的剂量可能取决于待治疗的疾病类型、一种或多种药剂的类型、细胞或重组受体的类型、疾病的严重程度和病程、施用药剂或细胞是用于预防目的还是治疗目的、先前疗法、受试者的临床病史和对药剂或细胞的反应、以及主治医师的决断。在一些实施方案中，所述组合物适合一次或在一系列治疗中施用受试者。

[0245] 在一些情况下，将细胞疗法作为包含细胞的单一药物组合物来施用。在一些实施方案中，给定剂量通过细胞或药剂的单次推注给药来施用。在一些实施方案中，其是通过例如在不超过3天的时间段内对细胞或药剂的多次推注施用或通过细胞或药剂的连续输注施用来施用。

2.剂量时间表和施用

[0246] 在一些实施方案中，根据所提供的组合疗法方法将细胞剂量施用至受试者。在一些实施方案中，剂量的大小或时间安排根据受试者的特定疾病或病症确定。鉴于所提供的描述，人们凭经验确定用于特定疾病的剂量的大小或时间安排。

[0247] 在某些实施方案中，向所述受试者施用约10万至约1000亿个细胞和/或每公斤受试者体重所述细胞量的范围的细胞或单独细胞亚型群体，如例如10万至约500亿个细胞(例如，约500万个细胞、约2500万个细胞、约5亿个细胞、约10亿个细胞、约50亿个细胞、约200亿个细胞、约300亿个细胞、约400亿个细胞或由任两个前述值定义的范围)、100万至约500亿个细胞(例如，约500万个细胞、约2500万个细胞、约5亿个细胞、约10亿个细胞、约50亿个细胞、约200亿个细胞、约300亿个细胞、约400亿个细胞或由任两个前述值定义的范围)，如约1000万至约1000亿个细胞(例如，约2000万个细胞、约3000万个细胞、约4000万个细胞、约6000万个细胞、约7000万个细胞、约8000万个细胞、约9000万个细胞、约100亿个细胞、约250亿个细胞、约500亿个细胞、约750亿个细胞、约900亿个细胞或由任两个前述值定义的范

围)，并且在一些情况下，约1亿个细胞至约500亿个细胞(例如，约1.2亿个细胞、约2.5亿个细胞、约3.5亿个细胞、约4.5亿个细胞、约6.5亿个细胞、约8亿个细胞、约9亿个细胞、约30亿个细胞、约300亿个细胞、约450亿个细胞)或在这些范围和/或每公斤体重的这些范围之间的任何值。剂量可以根据疾病或障碍和/或患者和/或其他治疗特有的属性而变化。在一些实施方案中，这些值是指表达重组受体的细胞的数量；在其他实施方案中，它们是指施用的T细胞或PBMC或总细胞的数量。

[0248] 在一些实施方案中，细胞疗法包括施用包含以下细胞数量的剂量：从或从约$1x10^5$至$1x10^8$个总重组受体表达细胞、总T细胞或总外周血单核细胞(PBMC)，从或从约$5x10^5$至$1x10^7$个总重组受体表达细胞、总T细胞或总外周血单核细胞(PBMC)，或从或从约$1x10^6$至$1x10^7$个总重组受体表达细胞、总T细胞或总外周血单核细胞(PBMC)，每个都包含端值。在一些实施方案中，细胞疗法包括施用一定剂量的细胞，所述剂量包含以下细胞数量：至少或约至少$1x10^5$个总重组受体表达细胞、总T细胞或总外周血单核细胞(PBMC)，如至少或至少$1x10^6$个、至少或约至少$1x10^7$个、至少或约至少$1x10^8$个此类细胞。

[0249] 例如，在一些实施方案中，如果受试者是人，那么剂量包括少于约$5x10^8$个总重组受体(例如CAR)表达细胞、T细胞或外周血单核细胞(PBMC)，例如，在约$1x10^6$到$5x10^8$个此类细胞的范围内，例如$2x10^6$、$5x10^6$、$1x10^7$、$5x10^7$、$1x10^8$或$5x10^8$个总此类细胞，或任两个前述值之间的范围。

[0250] 在一些实施方案中，所述数量是关于CD3+或CD8+的总数，在一些情况下也是关于重组受体表达(例如CAR+)细胞。在一些实施方案中，细胞疗法包括施用包含以下细胞数量的剂量：从或从约$1x10^5$至$1x10^8$个CD3+或CD8+总T细胞或CD3+或CD8+重组受体表达细胞、从或从约$5x10^5$至$1x10^7$个CD3+或CD8+总T细胞或CD3+或CD8+重组受体表达细胞、或从或从约$1x10^6$至$1x10^7$个CD3+或CD8+总T细胞或CD3+或CD8+重组受体表达细胞，每个都包含端值。在一些实施方案中，细胞疗法包括施用包含以下细胞数量的剂量：从或从约$1x10^5$至$1x10^8$个总CD3+/CAR+或CD8+/CAR+细胞、从或从约$5x10^5$至$1x10^7$个总CD3+/CAR+或CD8+/CAR+细胞、或从或从约$1x10^6$至$1x10^7$个总CD3+/CAR+或CD8+/CAR+细胞，每个都包含端值。

[0251] 在一些实施方案中，基因工程化细胞的剂量包含从或从约$1x10^5$至$5x10^8$个表达CAR的总T细胞、$1x10^5$至$2.5x10^8$个表达CAR的总T细胞、$1x10^5$至$1x10^8$个表达CAR的总T细胞、$1x10^5$至$5x10^7$个表达CAR的总T细胞、$1x10^5$至$2.5x10^7$个表达CAR的总T细胞、$1x10^5$至$1x10^7$个表达CAR的总T细胞、$1x10^5$至$5x10^6$个表达CAR的总T细胞、$1x10^5$至$2.5x10^6$个表达CAR的总T细胞、$1x10^5$至$1x10^6$个表达CAR的总T细胞、$1x10^6$至$5x10^8$个表达CAR的总T细胞、$1x10^6$至$2.5x10^8$个表达CAR的总T细胞、$1x10^6$至$1x10^8$个表达CAR的总T细胞、$1x10^6$至$5x10^7$个表达CAR的总T细胞、$1x10^6$至$2.5x10^7$个表达CAR的总T细胞、$1x10^6$至$1x10^7$个表达CAR的总T细胞、$1x10^6$至$5x10^6$个表达CAR的总T细胞、$1x10^6$至$2.5x10^6$个表达CAR的总T细胞、$2.5x10^6$至$5x10^8$个表达CAR的总T细胞、$2.5x10^6$至$2.5x10^8$个表达CAR的总T细胞、$2.5x10^6$至$1x10^8$个表达CAR的总T细胞、$2.5x10^6$至$5x10^7$个表达CAR的总T细胞、$2.5x10^6$至$2.5x10^7$个表达CAR的总T细胞、$2.5x10^6$至$1x10^7$个表达CAR的总T细胞、$2.5x10^6$至$5x10^6$个表达CAR的总T细胞、$5x10^6$至$5x10^8$个表达CAR的总T细胞、$5x10^6$至$2.5x10^8$个表达CAR的总T细胞、$5x10^6$至$1x10^8$个表达CAR的总T细胞、$5x10^6$至$5x10^7$个表达CAR的总T细胞、$5x10^6$至$2.5x10^7$个表达CAR的总T细胞、$5x10^6$至$1x10^7$个表达CAR的总T细胞、$1x10^7$至$5x10^8$个表达CAR的总T细胞、$1x10^7$至$2.5x10^8$个表达CAR的总T细胞、

$1x10^7$至$1x10^8$个表达CAR的总T细胞、$1x10^7$至$5x10^7$个表达CAR的总T细胞、$1x10^7$至$2.5x10^7$个表达CAR的总T细胞、$2.5x10^7$至$5x10^8$个表达CAR的总T细胞、$2.5x10^7$至$2.5x10^8$个表达CAR的总T细胞、$2.5x10^7$至$1x10^8$个表达CAR的总T细胞、$2.5x10^7$至$5x10^7$个表达CAR的总T细胞、$5x10^7$至$5x10^8$个表达CAR的总T细胞、$5x10^7$至$2.5x10^8$个表达CAR的总T细胞、$5x10^7$至$1x10^8$个表达CAR的总T细胞、$1x10^8$至$5x10^8$个表达CAR的总T细胞、$1x10^8$至$2.5x10^8$个表达CAR的总T细胞、或$2.5x10^8$至$5x10^8$个表达CAR的总T细胞。

[0252] 在一些实施方案中，基因工程化细胞的剂量包含至少或至少约$1x10^5$个表达CAR的细胞、至少或至少约$2.5x10^5$个表达CAR的细胞、至少或至少约$5x10^5$个表达CAR的细胞、至少或至少约$1x10^6$个表达CAR的细胞、至少或至少约$2.5x10^6$个表达CAR的细胞、至少或至少约$5x10^6$个表达CAR的细胞、至少或至少约$1x10^7$个表达CAR的细胞、至少或至少约$2.5x10^7$个表达CAR的细胞、至少或至少约$5x10^7$个表达CAR的细胞、至少或至少约$1x10^8$个表达CAR的细胞、至少或至少约$2.5x10^8$个表达CAR的细胞、或者至少或至少约$5x10^8$个表达CAR的细胞。

[0253] 在一些实施方案中，细胞疗法包括施用一定剂量，所述剂量包含以下细胞数量：从或从约$1x10^5$至$5x10^8$个总重组受体表达细胞、总T细胞或总外周血单核细胞(PBMC)，从或从约$5x10^5$至$1x10^7$个总重组受体表达细胞、总T细胞或总外周血单核细胞(PBMC)，或从或从约$1x10^6$至$1x10^7$个总重组受体表达细胞、总T细胞或总外周血单核细胞(PBMC)，每个都包含端值。在一些实施方案中，细胞疗法包括施用一定剂量的细胞，所述剂量包含以下细胞数量：至少或至少约$1x10^5$个总重组受体表达细胞、总T细胞或总外周血单核细胞(PBMC)，如至少或至少$1x10^6$、至少或至少约$1x10^7$、至少或至少约$1x10^8$个此类细胞。在一些实施方案中，所述数量是关于CD3+或CD8+的总数，在一些情况下也是关于重组受体表达(例如CAR+)细胞。在一些实施方案中，细胞疗法包括施用包含以下细胞数量的剂量：从或从约$1x10^5$至$5x10^8$个CD3+或CD8+总T细胞或CD3+或CD8+重组受体表达细胞、从或从约$5x10^5$至$1x10^7$个CD3+或CD8+总T细胞或CD3+或CD8+重组受体表达细胞、或从或从约$1x10^6$至$1x10^7$个CD3+或CD8+总T细胞或CD3+或CD8+重组受体表达细胞，每个都包含端值。在一些实施方案中，细胞疗法包括施用包含以下细胞数量的剂量：从或从约$1x10^5$至$5x10^8$个总CD3+/CAR+或CD8+/CAR+细胞、从或从约$5x10^5$至$1x10^7$个总CD3+/CAR+或CD8+/CAR+细胞、或从或从约$1x10^6$至$1x10^7$个总CD3+/CAR+或CD8+/CAR+细胞，每个都包含端值。

[0254] 在一些实施方案中，剂量的T细胞包括CD4+ T细胞、CD8+ T细胞或CD4+和CD8+ T细胞。

[0255] 在一些实施方案中，例如，如果受试者是人，那么所述剂量的CD8+ T细胞(包括在剂量中包括CD4+和CD8+ T细胞)包括在约$1x10^6$与$5x10^8$个之间的总重组受体(例如CAR)表达CD8+细胞，例如，在约$5x10^6$至$1x10^8$个此类细胞的范围内，例如$1x10^7$、$2.5x10^7$、$5x10^7$、$7.5x10^7$、$1x10^8$或$5x10^8$个总此类细胞，或在任两个前述值之间的范围。在一些实施方案中，施用患者多个剂量，并且每个剂量或总剂量可以在任何前述值内。在一些实施方案中，细胞剂量包括施用从或从约$1x10^7$至$0.75x10^8$个表达重组受体的总CD8+ T细胞、$1x10^7$至$2.5x10^7$个表达重组受体的总CD8+ T细胞、从或从约$1x10^7$至$0.75x10^8$个表达重组受体的总CD8+ T细胞，每个都包含端值。在一些实施方案中，细胞的剂量包含施用或施用约$1x10^7$、$2.5x10^7$、$5x10^7$、$7.5x10^7$、$1x10^8$或$5x10^8$个总重组受体表达CD8+ T细胞。

[0256] 在一些实施方案中，细胞(例如，重组受体表达T细胞)的剂量作为单一剂量施用受

试者，或者在两周、一个月、三个月、六个月、1年或更长的时间段内仅施用一次。

[0257] 在一些实施方案中，细胞疗法包括施用包含许多细胞的剂量，所述剂量为至少或至少约或者为或为约$0.1x10^6$个细胞/kg受试者体重、$0.2x10^6$个细胞/kg、$0.3x10^6$个细胞/kg、$0.4x10^6$个细胞/kg、$0.5x10^6$个细胞/kg、$1x10^6$个细胞/kg、$2.0x10^6$个细胞/kg、$3x10^6$个细胞/kg或$5x10^6$个细胞/kg。

[0258] 在一些实施方案中，细胞疗法包括施用包含许多细胞的剂量，所述剂量在或在约$0.1x10^6$个细胞/kg受试者体重与$1.0x10^7$个细胞/kg之间、在或在约$0.5x10^6$个细胞/kg与$5x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$0.5x10^6$个细胞/kg与$3x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$0.5x10^6$个细胞/kg与$2x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$0.5x10^6$个细胞/kg与$1x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$1.0x10^6$个细胞/kg受试者体重与$5x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$1.0x10^6$个细胞/kg与$3x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$1.0x10^6$个细胞/kg与$2x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$2.0x10^6$个细胞/kg受试者体重与$5x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$2.0x10^6$个细胞/kg与$3x10^6$个细胞/kg之间或者在或在约$3.0x10^6$个细胞/kg受试者体重与$5x10^6$个细胞/kg之间(每个都包含端值)。

[0259] 在一些实施方案中，细胞剂量包含在为或约$2x10^5$个细胞/kg与为或约$2x10^6$个细胞/kg之间，如在为或约$4x10^5$个细胞/kg与为或约$1x10^6$个细胞/kg之间或在为或约$6x10^5$个细胞/kg与为或约$8x10^5$个细胞/kg之间。在一些实施方案中，细胞剂量包含不超过$2x10^5$个细胞(例如表达抗原的细胞，如表达CAR的细胞)/公斤受试者体重(细胞/kg)，如不超过或不超过约$3x10^5$个细胞/kg、不超过或不超过约$4x10^5$个细胞/kg、不超过或不超过约$5x10^5$个细胞/kg、不超过或不超过约$6x10^5$个细胞/kg、不超过或不超过约$7x10^5$个细胞/kg、不超过或不超过约$8x10^5$个细胞/kg、不超过或不超过约$9x10^5$个细胞/kg、不超过或不超过约$1x10^6$个细胞/kg或者不超过或不超过约$2x10^6$个细胞/kg。在一些实施方案中，细胞剂量包含至少或至少约或为或约$2x10^5$个细胞(例如表达抗原的细胞，如表达CAR的细胞)/公斤受试者体重(细胞/kg)，如至少或至少约或为或约$3x10^5$个细胞/kg、至少或至少约或为或约$4x10^5$个细胞/kg、至少或至少约或为或约$5x10^5$个细胞/kg、至少或至少约或为或约$6x10^5$个细胞/kg、至少或至少约或为或约$7x10^5$个细胞/kg、至少或至少约或为或约$8x10^5$个细胞/kg、至少或至少约或为或约$9x10^5$个细胞/kg、至少或至少约或为或约$1x10^6$个细胞/kg、或者至少或至少约或为或约$2x10^6$个细胞/kg。

[0260] 在过继细胞疗法的背景下，给定细胞“剂量”的施用包括以单一组合物和/或单次不间断施用的方式(例如，以单次注射或连续输注的方式)施用给定量或数量的细胞，并且还包括在指定时间段内(其为不超过3天)以在多个单独组合物或输注中提供的分割剂量的方式施用给定量或数量的细胞。因此，在一些情况下，剂量是指定数量的细胞的单次或连续给药，在单个时间点施用或开始。然而，在一些情况下，剂量在不超过三天的时间段内以多次注射或输注的方式施用，例如每天一次持续三天或两天或者通过在一天的时间内多次输注。

[0261] 因此，在一些方面，所述剂量的细胞以单一药物组合物施用。在一些实施方案中，所述剂量的细胞以共同含有所述剂量的细胞的多种组合物施用。

[0262] 术语“分割剂量”是指分割的剂量，使其在超过一天的时间内施用。这种类型的给药包括在本方法中并且被认为是单一剂量。在一些实施方案中，分割剂量的细胞在不超过

三天的时间段内以共同包含剂量的细胞的多个组合物来施用。

[0263] 因此，所述剂细胞可以以分割剂量的形式施用。例如，在一些实施方案中，剂量可以在2天或3天内施用受试者。用于分割给药的示例性方法包括在第一天施用25％的剂量并在第二天施用剩余的75％的剂量。在其他实施方案中，可以在第一天施用33％的剂量，并且在第二天施用剩余的67％。在一些方面，在第一天施用10％的剂量，在第二天施用30％的剂量，并且在第三天施用60％的剂量。在一些实施方案中，分割剂量不超过3天。

[0264] 在一些实施方案中，细胞的所述剂量通常足够大以有效减少疾病负荷。

[0265] 在一些实施方案中，细胞以所需剂量施用，所述所需剂量在一些方面包括所需剂量或数量的细胞或一种或多种细胞类型和/或所需比率的细胞类型。因此，在一些实施方案中，细胞剂量基于细胞总数(或每kg体重的细胞数量)和所需的单独群体或亚型的比率，如CD4+与CD8+的比率。在一些实施方案中，细胞剂量基于所需的单独群体中的细胞或单独细胞类型的总数(或每kg体重的细胞数量)。在一些实施方案中，剂量基于这种特征的组合，如所需的总细胞数量、所需比率和所需的单独群体中的细胞总数。

[0266] 在一些实施方案中，以所需剂量的总细胞(如所需剂量的T细胞)的耐受差异或在所述耐受差异之内施用细胞的群体或亚型如$CD8^+$和$CD4^+$ T细胞。在一些方面，所需剂量是所需细胞数量或被施用所述细胞的受试者的每单位体重的所需细胞数量(例如，细胞/kg)。在一些方面，所需剂量等于或高于最小细胞数量或每单位体重的最小细胞数量。在一些方面，在以所需剂量施用的总细胞中，单独群体或亚型以等于或接近所需输出比率(如$CD4^+$与$CD8^+$比率)存在，例如在这种比率的一定耐受差异或误差内。

[0267] 在一些实施方案中，细胞以所需剂量的一种或多种单独细胞群或亚型的耐受差异或在所述耐受差异之内施用，如所需剂量的CD4+细胞和/或所需剂量的CD8+细胞。在一些方面，所需剂量是所需的亚型或群体的细胞数量或所需的被施用所述细胞的受试者的每单位体重的此类细胞数量(例如，细胞/kg)。在一些方面，所需剂量等于或高于最小的群体或亚型的细胞数量或每单位体重的最小的群体或亚型的细胞数量。

[0268] 因此，在一些实施方案中，剂量基于所需的总细胞的固定剂量和所需比率，和/或基于所需的一种或多种单独亚型或亚群(例如，各自)的固定剂量。因此，在一些实施方案中，剂量基于所需的T细胞的固定或最小剂量和所需的$CD4^+$与$CD8^+$细胞的比率，和/或基于所需的$CD4^+$和/或$CD8^+$细胞的固定或最小剂量。

[0269] 在一些实施方案中，细胞在多种细胞群或亚型(如CD4+和CD8+细胞或亚型)的所需输出比率的耐受范围下或耐受范围内施用。在一些方面，所需比率可以是特定比率或可以是一系列比率。例如，在一些实施方案中，所需比率(例如，$CD4^+$与$CD8^+$细胞的比率)在等于或约1:5与等于或约5:1之间(或大于约1:5且小于约5:1)，或在等于或约1:3与等于或约3:1之间(或大于约1:3且小于约3:1)，如在等于或约2:1与等于或约1:5之间(或大于约1:5且小于约2:1)，或例如等于或约5:1、4.5:1、4:1、3.5:1、3:1、2.5:1、2:1、1.9:1、1.8:1、1.7:1、1.6:1、1.5:1、1.4:1、1.3:1、1.2:1、1.1:1、1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5或1:5。在一些方面，耐受差异在所需比率的约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％，包括这些范围之间的任何值。

[0270] 在特定实施方案中，细胞的数量和/或浓度是指表达重组受体(例如，CAR)的细胞

的数量。在其他实施方案中，细胞的数量和/或浓度是指施用的所有细胞、T细胞或外周血单核细胞(PBMC)的数量或浓度。

[0271] 在一些方面，剂量的大小基于一个或多个标准来确定，如受试者对先前治疗(例如化学疗法)的反应、受试者的疾病负荷(如肿瘤负担、体积、尺寸或程度)、转移的程度或类型、分期和/或受试者发生毒性结果(例如，CRS、巨噬细胞激活综合征、肿瘤溶解综合征、神经毒性和/或针对所施用的细胞和/或重组受体的宿主免疫应答)的可能性或发生率。

[0272] 在一些实施方案中，与细胞组合施用免疫调节化合物能够显著增加细胞的扩增或增殖，并且因此可以向受试者施用较低细胞剂量。在一些情况下，所提供的方法允许施用较低剂量的此类细胞，以实现与在不施用免疫调节化合物的情况下施用细胞疗法的方法中的剂量相同或更好的治疗功效，如比在不施用免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)的情况下施用细胞疗法的方法中的剂量少至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍或10倍。

[0273] 在一些实施方案中，例如，所述剂量含有在或在约$5.0x10^6$与$2.25x10^7$、$5.0x10^6$与$2.0x10^7$、$5.0x10^6$与$1.5x10^7$、$5.0x10^6$与$1.0x10^7$、$5.0x10^6$与$7.5x10^6$、$7.5x10^6$与$2.25x10^7$、$7.5x10^6$与$2.0x10^7$、$7.5x10^6$与$1.5x10^7$、$7.5x10^6$与$1.0x10^7$、$1.0x10^7$与$2.25x10^7$、$1.0x10^7$与$2.0x10^7$、$1.0x10^7$与$1.5x10^7$、$1.5x10^7$与$2.25x10^7$、$1.5x10^7$与$2.0x10^7$、$2.0x10^7$与$2.25x10^7$之间。在一些实施方案中，细胞剂量含有一定数量的细胞，所述数量在至少或至少约$5x10^6$、$6x10^6$、$7x10^6$、$8x10^6$、$9x10^6$、$10x10^6$与约$15x10^6$个重组受体表达细胞(如呈CD8+的重组受体表达细胞)之间。在一些实施方案中，这种剂量(如这种目标数量的细胞)是指在所施用的组合物中的总重组受体表达细胞。

[0274] 在一些实施方案中，例如，较低剂量含有少于约$5x10^6$个细胞、表达重组受体(例如CAR)的细胞、T细胞和/或PBMC/公斤受试者体重，如少于约$4.5x10^6$、$4x10^6$、$3.5x10^6$、$3x10^6$、$2.5x10^6$、$2x10^6$、$1.5x10^6$、$1x10^6$、$5x10^5$、$2.5x10^5$或$1x10^5$个此类细胞/公斤受试者体重。在一些实施方案中，较低剂量含有少于约$1x10^5$、$2x10^5$、$5x10^5$或$1x10^6$个此类细胞/公斤受试者体重，或在前述任何两个值之间的范围内的值。在一些实施方案中，这些值是指表达重组受体的细胞的数量；在其他实施方案中，它们是指施用的T细胞或PBMC或总细胞的数量。

[0275] 在一些实施方案中，受试者接受细胞的多个剂量，例如，两个或更多个剂量或多个连续剂量。在一些实施方案中，向受试者施用两个剂量。在一些实施方案中，受试者接受连续剂量，例如，第二剂量是在第一剂量后约4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天施用。在一些实施方案中，在第一剂量后施用多个连续剂量，使得在施用所述连续剂量后施用另外一个或多个剂量。在一些方面，在另外的剂量中施用至受试者的细胞数量与第一剂量和/或连续剂量相同或相似。在一些实施方案中，另外一个或多个剂量大于先前剂量。在一些实施方案中，可以向受试者施用一个或多个后续细胞剂量。在一些实施方案中，在开始施用第一细胞剂量后大于或大于约7天、14天、21天、28天或35天施用后续细胞剂量。后续细胞剂量可以大于、大致等于或小于第一剂量。在一些实施方案中，可以重复T细胞疗法的施用(如第一和/或第二细胞剂量的施用)。

[0276] 在一些实施方案中，在施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)之前(前)、同时或施用之后(随后或以后)施用(开始施用)细胞疗法(例如细胞剂量或分割细胞剂量的第一剂量)。

[0277] 在一些实施方案中，根据组合疗法方法，在开始施用免疫调节化合物的同时施用

细胞剂量或随后的细胞剂量。在一些实施方案中，根据组合疗法方法，在开始施用免疫调节化合物的同一天施用细胞剂量或随后的细胞剂量。在一些实施方案中，根据组合疗法方法，在开始施用免疫调节化合物的1天之内、2天之内、3天之内、4天之内、5天之内、6天之内或7天之内施用细胞剂量或随后的细胞剂量。

[0278] 在一些实施方案中，根据所提供的组合疗法，在开始(starting或initiating)施用免疫调节化合物之前施用细胞剂量或随后的细胞剂量。在一些实施方案中，根据所提供的组合疗法，在施用免疫调节化合物之前至少或至少约1小时、至少或至少约2小时、至少或至少约3小时、至少或至少约6小时、至少或至少约12小时、至少或至少约1天、至少或至少约2天、至少或至少约3天、至少或约至少4天、至少或至少约5天、至少或约至少6天、至少或至少约7天、至少或约至少12天、至少或至少约14天、至少或约至少15天、至少或至少约21天、至少或至少约28天、至少或约至少30天、至少或至少约35天、至少或至少约42天、至少或约至少60天或至少或约至少90天施用细胞剂量。

[0279] 在一些实施方案中，根据所提供的组合疗法施用免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)是在其中免疫疗法(例如T细胞疗法，如CAR-T细胞疗法)的先前施用与如下相关或可能与如下相关的时候：与正好在开始免疫疗法(例如T细胞疗法，如CAR-T细胞疗法)之前的时候或在开始T细胞疗法之后的在前时间点的T细胞功能性相比T细胞功能性下降。在一些实施方案中，所述方法涉及，在施用T细胞疗法(例如，过继T细胞疗法)的细胞剂量之后但在施用免疫调节化合物之前，评估来自受试者的样品的T细胞的一种或多种功能，如细胞的扩增或持久性，例如如通过血液中的水平或量或如本文所述的其他表型或所需结果(例如像第III节中所述的那些)确定的。在一些实施方案中，所述方法涉及，在施用T细胞疗法(例如，过继T细胞疗法)的细胞剂量之后但在施用免疫调节化合物之前，评估来自受试者的样品中的一种或多种耗竭标记的表达。用于确定或评估组合疗法的方案的各种参数在第III节中描述。

B.免疫调节化合物的施用

[0280] 所提供的组合疗法方法、组合物、组合、试剂盒和用途涉及施用免疫调节化合物，例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如来那度胺、化合物1或化合物2)，其可以在T细胞疗法的施用(例如表达嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的施用)之前、之后、期间、同时或几乎同时、依次和/或间歇地施用。

[0281] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是免疫调节化合物的类别之一，所述免疫调节化合物是沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂。在特定实施方案中，免疫调节化合物是E3泛素连接酶的抑制剂。

[0282] 在一些实施方案中，免疫调节化合物与赛拉隆蛋白(CRBN)结合。在一些实施方案中，免疫调节化合物与CRBN E3泛素连接酶复合物结合。在一些实施方案中，免疫调节化合物与CRBN和CRBN E3泛素连接酶复合物结合。在一些实施方案中，免疫调节化合物上调CRBN的蛋白质或基因表达。在一些方面，CRBN是$CRL4^{CRBN}$ E3泛素连接酶的底物衔接子，并调节所述酶的特异性。在一些实施方案中，与CRB或CRBN E3泛素连接酶复合物的结合会抑制E3泛素连接酶的活性。在一些实施方案中，免疫调节化合物诱导KZF1(Ikaros)和IKZF3(Aiolos)的泛素化和/或诱导IKZF1(Ikaros)和IKZF3(Aiolos)的降解。在一些实施方案中，免疫调节化合物通过$CRL4^{CRBN}$ E3泛素连接酶诱导酪蛋白激酶1A1(CK1α)的泛素化。在一些实施方案

中,CK1α的泛素化导致CK1α降解。

[0283] 在一些实施方案中,免疫调节化合物是Ikaros(IKZF1)转录因子的抑制剂。在一些实施方案中,免疫调节化合物增强Ikaros的泛素化。在一些实施方案中,免疫调节化合物增强Ikaros的降解。在一些实施方案中,免疫调节化合物下调Ikaros的蛋白质或基因表达。在一些实施方案中,免疫调节化合物的施用导致Ikaros蛋白水平的降低。

[0284] 在一些实施方案中,免疫调节化合物是Aiolos(IKZF3)转录因子的抑制剂。在一些实施方案中,免疫调节化合物增强Aiolos的泛素化。在一些实施方案中,免疫调节化合物增强Aiolos的降解。在一些实施方案中,免疫调节化合物下调Aiolos的蛋白质或基因表达。在一些实施方案中,免疫调节化合物的施用导致Aiolos蛋白水平的降低。

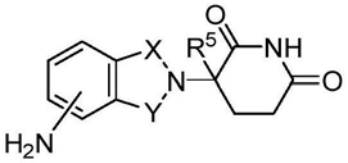
[0285] 在一些实施方案中,免疫调节化合物是Ikaros(IKZF1)和Aiolos(IKZF3)转录因子二者的抑制剂。在一些实施方案中,免疫调节化合物增强Ikaros和Aiolos二者的泛素化。在某些实施方案中,免疫调节化合物增强Ikaros和Aiolos二者的降解。在一些实施方案中,免疫调节化合物增强Ikaros和Aiolos二者的泛素化和降解。在一些实施方案中,免疫调节化合物的施用导致Aiolos蛋白水平和Ikaros蛋白水平均下降。

[0286] 在一些实施方案中,免疫调节化合物是选择性细胞因子抑制药物(SelCID)。在一些实施方案中,免疫调节化合物抑制磷酸二酯酶-4(PDE4)的活性。在一些实施方案中,免疫调节化合物抑制CDC25磷酸酶的酶促活性。在一些实施方案中,免疫调节化合物改变CDC25磷酸酶的细胞内运输。

[0287] 在一些实施方案中,组合疗法中的免疫调节化合物是沙利度胺(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮)或沙利度胺的类似物或衍生物。在某些实施方案中,沙利度胺衍生物包括具有相似生物学活性的沙利度胺的结构变体。示例性沙利度胺衍生物包括但不限于来那度胺(REVLIMMUNOMODULATORY COMPOUND™;Celgene Corporation)、泊马度胺(也称为ACTIMMUNOMODULATORY COMPOUND™或POMALYST™(Celgene Corporation))、CC-1088、CDC-501和CDC-801,以及在美国专利号5,712,291、7,320,991和8,716,315;美国申请号2016/0313300;以及PCT公开号WO 2002/068414和WO 2008/154252中所披露的化合物。

[0288] 在一些实施方案中,免疫调节化合物是苯并环中经氨基取代的1-氧代-和1,3二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉,如美国专利号5,635,517中所述,将所述文献通过引用并入本文。

[0289] 在一些实施方案中,免疫调节化合物是下式的化合物:

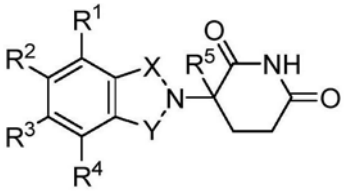


[0290] 其中X和Y中的一个是-C(O)-并且X和Y中的另一个是-C(O)-或-CH_2-,并且R^5是氢或低级烷基或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,X是-C(O)-并且Y是-CH_2-。在一些实施方案中,X和Y二者都是-C(O)-。在一些实施方案中,R^5是氢。在其他实施方案中,R^5是甲基。

[0291] 在一些实施方案中,免疫调节化合物是这样的化合物,其属于一类经取代的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)邻苯二甲酸免疫调节化合物和经取代的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-

1-氧代异吲哚，例如美国专利号6,281,230；6,316,471；6,335,349；和6,476,052；以及国际专利申请号PCT/US 97/13375(国际公开号WO 98/03502)中所述的那些，将每一篇文献通过引用并入本文。

[0292] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是下式的化合物：



其中

X和Y中的一个是-C(O)-，并且X和Y中的另一个是-C(O)-或-CH_2-；

(1)R^1、R^2、R^3和R^4中每一个独立地是卤素、1至4个碳原子的烷基或1至4个碳原子的烷氧基，或

(2)R^1、R^3、R^4和R^5中的一个是-NHR^a，并且R^1、R^2、R^3和R^4中其余的是氢，其中R^a是氢或1至8个碳原子的烷基；

R^5是氢或1至8个碳原子的烷基、苄基或卤素；

条件是如果X和Y是-C(O)-并且(i)R^1、R^2、R^3和R^4中每一个是氟；或(ii)R^1、R^2、R^3和R^4中每一个是氨基，则R^5不是氢；

或其药学上可接受的盐。

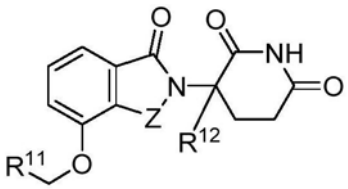
[0293] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是这样的化合物，其属于美国专利号7,091,353、美国专利公开号2003/0045552、以及国际申请号PCT/USOI/50401(国际公开号WO 02/059106)中披露的一类异吲哚免疫调节化合物，将每一篇文献通过引用并入本文。例如，在一些实施方案中，免疫调节化合物是[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-酰胺；(2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯；4-(氨基甲基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮；N-(2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基)-乙酰胺；N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}环丙基-甲酰胺；2-氯-N-{(2-(2,6-二氧代)(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}乙酰胺；N-(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚-4-基)-3-吡啶基甲酰胺；3-{1-氧代-4-(苄基氨基)异吲哚啉-2-基}哌啶-2,6-二酮；2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-4-(苄氨基)异吲哚啉-1,3-二酮；N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}丙酰胺；N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚-4-基)甲基}-3-吡啶基甲酰胺；N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二异吲哚啉-4-基)甲基}庚酰胺；N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚-4-基)甲基}-2-呋喃甲酰胺；{N-(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氨基甲酰基}乙酸甲酯；N-(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)戊酰胺；N-(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)-2-噻吩基甲酰胺；N-{[2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基]甲基}(丁基氨基)甲酰胺；N-{[2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基]甲基}(辛基氨基)甲酰胺；或N-{[2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚-4-基]甲基}(苄氨基)甲酰胺。

[0294] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是这样的化合物，其属于美国专利申请公开号2002/0045643、国际公开号WO 98/54170和美国专利号6,395,754中公开的一类异吲哚-免疫调节化合物，将每一篇文献通过引用并入本文。在一些实施方案中，免疫调节化合物是通过引用并入本文的美国专利号5,798,368中所述的四取代的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉。在一些实施方案中，免疫调节化合物是通过引用并入本文的美国专利号6,403,613中披露的1-氧代和1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉。在一些实施方案中，免疫调节化合物是美国专利号6,380,239和美国专利号7,244,759中所述的在吲哚啉环的4-或5-位经取代的1-氧代或1,3-二氧代异吲哚啉，将所述两篇文献均通过引用并入本文。

[0295] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是2-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-4-氨基甲酰基-丁酸或4-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-4-氨基甲酰基-丁酸。在一些实施方案中，免疫调节化合物是4-氨基甲酰基-4-{4-[(呋喃-2-基-甲基)-氨基]-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-丁酸、4-氨基甲酰基-2-{4-[(呋喃-2-基-甲基)-氨基]-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-丁酸、2-{4-[(呋喃-2-基-甲基)-氨基]-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-4-苯基氨基甲酰基-丁酸或2-{4-[(呋喃-2-基-甲基)-氨基]-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-戊二酸。

[0296] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是如通过引用并入本文的美国专利号6,458,810中所述的在2-位被2,6-二氧代-3-羟基哌啶-5-基取代的异吲哚啉-1-酮或异吲哚啉-1,3-二酮。在一些实施方案中，免疫调节化合物是3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮，或其对映异构体或对映异构体的混合物；或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮。

[0297] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是4'芳基甲氧基异吲哚啉化合物，如美国专利号9,828,361中所述，将其通过引用并入本文。在一些实施方案中，免疫调节化合物是下式的化合物：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

Z是C=O或CH_2；

R^{11}是$-Z^1-R^{13}$；

R^{12}是H或(C_1-C_6)烷基；

Z^1是6至10元芳基、杂芳基或杂环，它们各自可任选地被一个或多个卤素取代；或是键；

R^{13}是$-(CH_2)_n-$芳基、$-O-(CH_2)_n-$芳基、或$-(CH_2)_n-O-$芳基，其中所述芳基任选地被一个或多个以下项取代：(C_1-C_6)烷基，其本身任选地被一个或多个卤素取代；(C_1-C_6)烷氧基，其本身被一个或多个卤素取代；氧代基；氨基；羧基；氰基；羟基；卤素；氘；6至10元芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、或卤素取代；$-CONH_2$；或-COO-

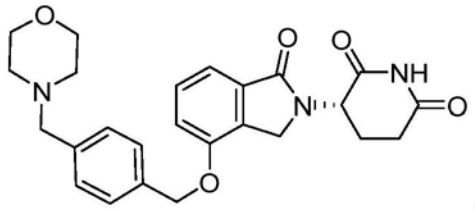
(C_1-C_6)烷基，其中所述烷基可任选地被一个或多个卤素取代；$-(CH_2)_n-$杂环、$-O-(CH_2)_n-$杂环或$-(CH_2)_n-O-$杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个以下项取代：(C_1-C_6)烷基，其本身任选地被一个或多个卤素取代；(C_1-C_6)烷氧基，其本身被一个或多个卤素取代；氧代基；氨基；羧基；氰基；羟基；卤素；氘；6至10元芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或卤素取代；$-CONH_2$；或$-COO-(C_1-C_6)$烷基，其中所述烷基可任选地被一个或多个卤素取代；或$-(CH_2)_n-$杂芳基、$-O-(CH_2)_n-$杂芳基或$-(CH_2)_n-O-$杂芳基，其中所述杂芳基任选地被一个或多个以下项取代：(C_1-C_6)烷基，其本身任选地被一个或多个卤素取代；(C_1-C_6)烷氧基，其本身被一个或多个卤素取代；氧代基；氨基；羧基；氰基；羟基；卤素；氘；6至10元芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或卤素取代；$-CONH_2$；或$-COO-(C_1-C_6)$烷基，其中所述烷基可任选地被一个或多个卤素取代；并且

n是0、1、2或3。

[0298] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮也称为(3S)-3-[7-[[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]甲氧基]-3-氧代-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮、(S)-3-(4-((4-(吗啉甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮或艾柏度胺(iberdomide)。在一些实施方案中，免疫调节化合物是艾柏度胺或盐酸艾柏度胺。

[0299] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的对映异构体或对映异构体的混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是(R)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的溶剂化物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的水合物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是3-(4-((4-(吗啉甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或其立体异构体的盐或固体形式，如美国专利号9,629,849中所述，将其通过引用并入本文。在一些实施方案中，免疫调节化合物是3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐。在一些实施方案中，免疫调节化合物是(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐。例如，在一些实施方案中，免疫调节化合物是(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的盐酸盐。在某些实施方案中，免疫调节化合物是(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的盐酸盐的形式A晶型，如美国专利号9,629,849中披露的。在一些实施方案中，(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的盐酸盐的形式A晶型

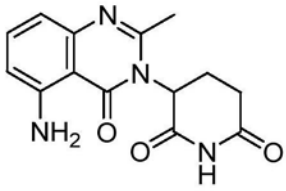
的特征在于XRPD峰位于以下或大约以下位置中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个位置处或全部位置处：9.69、12.82、15.09、15.94、16.76、17.65、19.44、19.80、2230、22.47、22.95、23.02、24.29、24.48、24.70、26.27、26.77、27.60、29.43、29.72和32.91°20。在一些实施方案中，免疫调节化合物是3-(4-((4-(吗啉甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的盐酸盐的盐、水合物、脱水物或溶剂化物。

在一些实施方案中，免疫调节化合物是(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的多晶型物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮。在一些实施方案中，免疫调节化合物是  或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物(下文化合物2)。

[0300] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是如Oshima,K.等人,Nihon Rinsho.,72(6):1130-5(2014);Millrine,D.等人,Trends Mol Med.,23(4):348-364(2017);和Collins,等人,Biochem J.,474(7):1127-1147(2017)中所述。

[0301] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是E3泛素连接酶的抑制剂。在一些实施方案中，免疫调节化合物是沙利度胺的衍生物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是沙利度胺的结构和/或功能类似物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是来那度胺、泊马度胺、阿伐度胺，或其药学上可接受的盐。

[0302] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是来那度胺、泊马度胺、阿伐度胺，来那度胺、泊马度胺、阿伐度胺的立体异构体，或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是来那度胺，来那度胺的立体异构体，或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型。

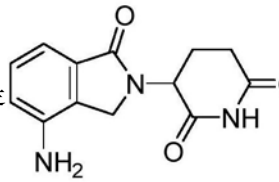
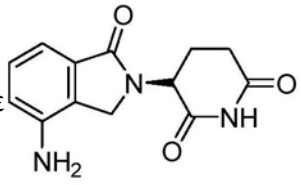
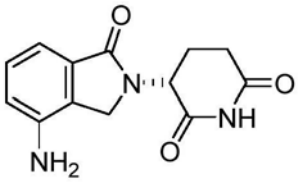
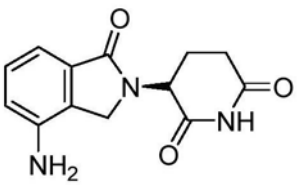
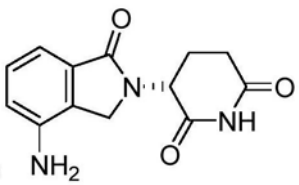
[0303] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是阿伐度胺(其也被称为3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮，具有以下结构  (式I))，或是其对映异构体或对映异构体的混合物；或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物(下文化合物1)。

[0304] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的对映异构体或对映异构体的混合物，或3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的溶剂化物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的水合物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，免疫调节化合物是3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮。在一些实施方案中，免疫调节化合物具有式I的结构。

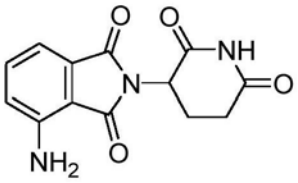
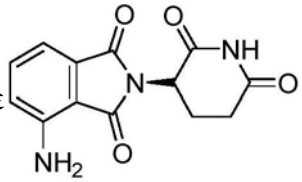
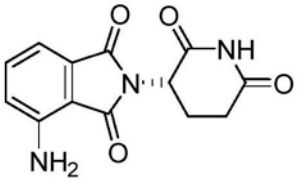
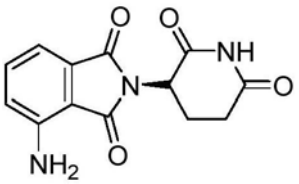
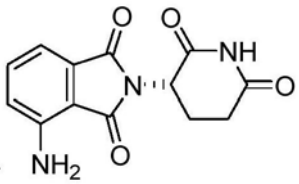
[0305] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是来那度胺(其也称为3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮)，或其对映异构体或对映异构体的混合物，或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，来那度胺是2,6-哌啶二酮,3-(4-氨基-1,3-二氢-1-氧代-2H-异吲哚-2-基)-,3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-2,6-哌啶二酮,3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-2,6-哌啶二酮,3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮,3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮,3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮，它们全部都可以互换使用，或者是其对映异构体或对映异构体的混合物，或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。

[0306] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是(R)-3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮。在一些实施方案中，免疫调节化合物是(S)-3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮。在一些实施方案中，免疫调节化合物是(R)-3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮和(S)-3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的混合物。

[0307] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是(式II)，或其对映异构体或对映异构体的混合物;或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是(式IIA)，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在其他实施方案中，免疫调节化合物是(式IIB)，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在某些实施方案中，免疫调节化合物包含(式IIA)和(式IIB)的混合物，或其药学

上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。

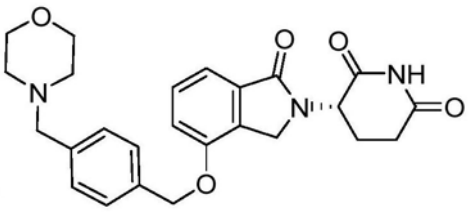
[0308] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的对映异构体或对映异构体的混合物，或3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是(R)-3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮和/或(S)-3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的溶剂化物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是(RS)-3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮和/或(S)-3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的水合物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是(R)-3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮和/或(S)-3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐。在一些实施方案中，免疫调节化合物是来那度胺或3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮。在一些实施方案中，免疫调节化合物具有式II的结构。在一些实施方案中，免疫调节化合物具有式IIA或式IIB或其混合物的结构。

[0309] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是泊马度胺(其也被称为4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮)，或者是其对映异构体或对映异构体的混合物；或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是或其对映异构体或对映异构体的混合物；或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中，免疫调节化合物是或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在其他实施方案中，免疫调节化合物是或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在某些实施方案中，免疫调节化合物包含(式IIIA)和(式IIIB)的混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。

[0310] 在一些实施方案中，免疫调节化合物是4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚

啉-1,3-二酮的对映异构体或对映异构体的混合物;或4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中,免疫调节化合物是(R)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮和/或(S)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮,或(R)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮和/或(S)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。在一些实施方案中,免疫调节化合物是(R)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮和/或(S)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的溶剂化物。在一些实施方案中,免疫调节化合物是(R)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮和/或(S)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的水合物。在一些实施方案中,免疫调节化合物是(R)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮和/或(S)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,免疫调节化合物是(R)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮、(S)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮,或其按任何比率的混合物。在一些实施方案中,免疫调节化合物具有式III的结构。在一些实施方案中,免疫调节化合物具有式IIIA或式IIIB或其混合物的结构。

[0311] 在一些实施方案中,免疫调节化合物是艾柏度胺,其也称为(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮,具有以下结构



或者是其对映异构体或对映异构体的混合物,

(式IV);

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物(下文化合物2)。在一些实施方案中,免疫调节化合物是盐酸艾柏度胺。

[0312] 在一些实施方案中,免疫调节化合物是或包含来那度胺。来那度胺被FDA批准用于治疗多发性骨髓瘤、与缺失5q相关的骨髓增生异常综合症以及最近用于治疗复发/难治性套细胞淋巴瘤(MCL)。来那度胺是沙利度胺的合成衍生物,并且目前被理解为具有多种免疫调节作用,包括在T细胞与抗原呈递细胞(APC)之间使得免疫突触形成。例如,在一些情况下,来那度胺调节性T细胞应答并导致增加$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞中白细胞介素(IL)-2的产生,诱导T辅助(Th)反应从Th2转变为Th1,抑制调节性T细胞亚组(Treg)的扩增,并且改善滤泡性淋巴瘤(FL)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)中免疫突触的功能(Otahal等人,Oncoimmunology(2016)5(4):e1115940)。来那度胺在患有多发性骨髓瘤(MM)的患者中也具有直接的肿瘤杀伤活性,并且通过影响支持细胞(如在淋巴组织的微环境中发现的呵护样(nurse-like)细胞)直接和间接地调节CLL肿瘤细胞的存活。

1.组合物和配制品你麻痹

[0313] 在本文提供的组合疗法方法、组合物、组合、试剂盒和用途的一些实施方案中,组合疗法能以一种或多种组合物(例如含有免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的药物组合物)施用。

[0314] 在一些实施方案中，组合物(例如含有免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)的药物组合物)可以包括免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)和/或细胞与其一起施用的载体(如稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物)。合适的药物载体的例子由E.W.Martin描述于“Remington's Pharmaceutical Sciences”中。此类组合物将含有治疗有效量的通常呈纯化形式的免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)以及适量的载体，以便提供适当施用患者的形式。此类药物载体可以是无菌液体，如水和油，包括石油、动物、植物或合成源的那些油，如花生油、大豆油、矿物油和芝麻油。盐水溶液和水性右旋糖和甘油溶液也可以用作液体载体，特别是用于可注射溶液。药物组合物可以含有一种或多种稀释剂、一种或多种佐剂、一种或多种抗粘附剂、一种或多种粘合剂、一种或多种涂层、一种或多种填充剂、一种或多种调味剂、一种或多种颜料、一种或多种润滑剂、一种或多种助流剂、一种或多种防腐剂、一种或多种洗涤剂、一种或多种吸附剂、一种或多种乳化剂、一种或多种药物赋形剂、一种或多种pH缓冲剂或一种或多种甜味剂中的任何一种或多种及其组合。在一些实施方案中，药物组合物可以是液体、固体、冻干粉末、呈凝胶形式和/或其组合。在一些方面，载体的选择部分取决于特定抑制剂和/或施用方法。

[0315] 药学上可接受的载体在所用的剂量和浓度下通常对接受者无毒，并且包括但不限于：缓冲剂，如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和甲硫氨酸；防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵；六甲氯铵；苯扎氯铵；苄索氯铵；苯酚、丁醇或苄醇；烷基对羟基苯甲酸酯，如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；儿茶酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇；和间甲酚)；低分子量(少于约10个残基)多肽；蛋白质，如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖和其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂，如EDTA；糖类，如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成盐抗衡离子，如钠；金属络合物(例如锌-蛋白质络合物)；和/或非离子表面活性剂，如聚乙二醇(PEG)；稳定剂和/或防腐剂。也可以将含有免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)的组合物冻干。

[0316] 在一些实施方案中，可以将药物组合物配制成用于通过任何已知的途径施用，所述途径包括肌肉内、静脉内、皮内、病灶内、腹膜内注射、皮下、肿瘤内、硬膜外、经鼻、口服、经阴道、经直肠、外用(topical)、局部(local)、经耳、吸入、经颊(例如，舌下)以及透皮施用或任何途径。在一些实施方案中，也考虑了其他施用方式。在一些实施方案中，施用是通过推注输注，通过注射例如静脉内或皮下注射、眼内注射、眼周注射、视网膜下注射、玻璃体内注射、经中隔注射、巩膜下注射、脉络膜内注射、前房注射、结膜下(subconjectval)注射、结膜下(subconjuntival)注射、眼球筋膜囊下(sub-Tenon)注射、球后注射、球周注射或后近巩膜(posterior juxtascleral)递送。在一些实施方案中，施用是通过肠胃外、肺内和鼻内施用，并且如果需要局部治疗，则通过病灶内施用。肠胃外输注包括肌肉内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。在一些实施方案中，给定剂量通过单次推注给药来施用。在一些实施方案中，给定剂量通过多次推注给药例如在不超过3天的时间段内来施用，或通过连续输注给药来施用。

[0317] 在一些实施方案中，施用可以是局部的、外用的或全身的，这取决于治疗位点。在一些实施方案中，局部施用至需要治疗的区域可以通过例如但不限于手术期间的局部输注、外用施用(例如，与手术后的伤口敷料结合)、通过注射、借助导管、借助栓剂或借助植入

物来实现。在一些实施方案中，组合物还可以与其他生物活性剂一起施用，依次地、间歇地或在同一组合物中。在一些实施方案中，施用还可以包括控释系统，包括控释配制品和装置控释，如借助泵。在一些实施方案中，施用是口服的。

[0318] 在一些实施方案中，药学和治疗活性化合物及其衍生物通常以单位剂型或多剂型配制和施用。每个单位剂量含有预定量的足以产生所需治疗效果的治疗活性化合物，与所需的药物载体、媒介物或稀释剂结合。在一些实施方案中，单位剂型包括但不限于含有适量化合物或其药学上可接受的衍生物的片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂、无菌肠胃外溶液或悬浮液以及口服溶液或悬浮液和油水乳液。单位剂型可以容纳在安瓿和注射器中或单独包装的片剂或胶囊剂中。单位剂型可以按其分数或倍数施用。在一些实施方案中，多剂量形式是包装在单个容器中的待以分离的单位剂型施用的多个相同的单位剂型。多剂量形式的例子包括小瓶、片剂或胶囊剂瓶或者品脱或加仑瓶。

[0319] 可以将活性成分包埋在微胶囊、胶体药物递送系统(例如，脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)或粗乳液中。在某些实施方案中，将含有免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的药物组合物配制成包合物(如环糊精包合物)、或脂质体。脂质体可以用于将宿主细胞(例如，T细胞或NK细胞)靶向特定组织。许多方法可用于制备脂质体，如在例如Szoka等人，Ann.Rev.Biophys.Bioeng.，9:467(1980)以及美国专利4,235,871、4,501,728、4,837,028和5,019,369中所述的那些。

[0320] 在一些方面，含有免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的药物组合物可以采用定时释放、延迟释放和持续释放递送系统，使得所述组合物的递送发生在待治疗部位的致敏之前并且有足够的时间引起致敏。许多类型的释放递送系统是可用且已知的。此类系统可以避免重复施用所述组合物，从而增加对受试者和医师的便利性。

[0321] 也可以将含有免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的组合物冻干。所述组合物可以含有辅助物质，如润湿剂、分散剂或乳化剂(例如，甲基纤维素)、pH缓冲剂、胶凝或粘度增强添加剂、防腐剂、调味剂、颜料等，这取决于施用途径和所需的制剂。在一些方面，可以参考标准文本来制备合适的制剂。

[0322] 可以添加各种增强所述组合物的稳定性和无菌性的添加剂，包括抗微生物防腐剂、抗氧化剂、螯合剂和缓冲剂。防止微生物的作用可以通过不同的抗细菌和抗真菌剂(例如，对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸等)来确保。可以通过使用延迟吸收的药剂(例如单硬脂酸铝和明胶)实现可注射药物形式的延长吸收。

[0323] 可以制备持续释放制剂。持续释放制剂的合适例子包括含有抗体的固体疏水聚合物的半透性基质，所述基质呈成型制品(例如薄膜)或微胶囊的形式。

[0324] 在一些实施方案中，含有免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的组合物以盐(例如药学上可接受的盐)的形式施用。合适的药学上可接受的酸加成盐包括源自无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸，硝酸和硫酸)和有机酸(如酒石酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、苯甲酸、乙醇酸、葡萄糖酸、琥珀酸和芳基磺酸，例如对甲苯磺酸)的那些盐。

2.免疫调节化合物剂量时间表

[0325] 在一些实施方案中，所提供的组合疗法方法涉及向受试者施用治疗有效量的免疫调节药物(免疫调节化合物)(例如来那度胺、化合物1或化合物2)和细胞疗法(如T细胞疗法

(例如,表达CAR的T细胞))。

[0326] 在一些实施方案中,在施用细胞疗法(如T细胞疗法(例如表达CAR的T细胞))之前、之后、期间、在过程中、同时、几乎同时、依次和/或间歇地开始给予免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。在一些实施方案中,所述方法涉及在施用T细胞疗法之前开始施用免疫调节化合物,例如来那度胺、化合物1或化合物2。在其他实施方案中,所述方法涉及在施用T细胞疗法之后开始施用免疫调节化合物,例如来那度胺、化合物1或化合物2。在一些实施方案中,剂量时间表包括与T细胞疗法的施用同时或同步开始施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。

[0327] 在一些实施方案中,按周期施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。在一些实施方案中,所述周期包括其中施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的施用时间段,随后是其中不施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的休息时间段。在一些实施方案中,周期的总天数,例如从开始施用免疫调节化合物开始,为大于或大于约或者为约21天、28天、30天、40天、50天、60天或更多。

[0328] 在一些实施方案中,开始施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)是在至少一个周期内进行,并且开始施用T细胞疗法是在同一天进行,任选地同时进行。在一些实施方案中,在至少一个周期中开始施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)是在开始施用T细胞疗法之前。在一些实施方案中,在至少一个周期中开始施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)与开始施用T细胞疗法是同时的或在开始施用T细胞疗法的同一天。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)在开始T细胞疗法之前从或从约0至30天,例如0至15天、0至6天、0至96小时、0至24小时、0至12小时、0至6小时、或0至2小时、2小时至15天、2小时至6天、2小时至96小时、2小时至24小时、2小时至12小时、2小时至6小时、6小时至30天、6小时至15天、6小时至6天、6小时至96小时、6小时至24小时、6小时至12小时、12小时至30天、12小时至15天、12小时至6天、12小时至96小时、12小时至24小时、24小时至30天、24小时至15天、24小时至6天、24小时至96小时、96小时至30天、96小时至15天、96小时至6天、6天至30天、6天至15天、或15天至30天施用。在一些方面,在开始T细胞疗法之前不超过约96小时、72小时、48小时、24小时、12小时、6小时、2小时或1小时施用免疫调节化合物,例如来那度胺、化合物1或化合物2。

[0329] 在其中在细胞疗法(例如T细胞疗法,如CAR-T细胞疗法)之前给予免疫调节化合物(例如来那度胺)的一些任何此类实施方案中,免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的施用以规则间隔继续直到开始细胞疗法和/或持续到开始细胞疗法之后的一定时间。

[0330] 在一些实施方案中,在施用细胞疗法(例如T细胞疗法,如CAR-T细胞疗法)之后施用或进一步施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。在一些实施方案中,在开始施用细胞疗法(例如T细胞疗法)之后1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、48小时、96小时、4天、5天、6天或7天、14天、15天、21天、24天、28天、30天、36天、42天、60天、72天或90天内或者约1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、48小时、96小时、4天、5天、6天或7天、14天、15天、21天、24天、28天、30天、36天、42天、60天、72天或90天内施用免疫调节化合物,例如来那度胺、化合物1或化合物2。在一些实施方案中,所提供的方法涉及在开始施用细胞疗法之后如以规则间隔持续施用免疫调节化合物(例如来那度胺)。

[0331] 在一些实施方案中，在开始施用细胞疗法(例如T细胞疗法，如CAR-T细胞疗法)之后至多或至多约1天、至多或至多约2天、至多或至多约3天、至多或至多约4天、至多或至多约5天、至多或至多约6天、至多或至多约7天、至多或至多约12天、至多或至多约14天、至多或至多约21天、至多或至多约24天、至多或至多约28天、至多或至多约30天、至多或至多约35天、至多或至多约42天、至多或至多约60天、或至多或至多约90天、至多或至多约120天、至多或至多约180天、至多或至多约240天、至多或至多约360天、或至多或至多约720天或更长时间施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。

[0332] 在一些任何此类上述实施方案中，在开始施用细胞疗法(例如T细胞疗法，如CAR-T细胞疗法)之前和之后施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。

[0333] 在一些实施方案中，开始施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)是在以下各项的时候或之后，任选地在以下各项之后立即或1至3天内进行：(i)在所述受试者的血液中可检测到所述T细胞疗法的细胞的峰值或最大水平；(ii)在所述血液中已经可检测到之后在所述血液中可检测到的所述T细胞疗法的细胞数量不可检测或减少了，任选地与在施用所述T细胞疗法之后的在前时间点相比减少了；(iii)所述血液中可检测到的所述T细胞疗法的细胞数量减少了或减少超过在开始施用所述T细胞疗法之后在所述受试者的血液中可检测到的所述T细胞疗法的峰值或最大细胞数量的1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、10倍或更多；(iv)在所述受试者的血液中可检测到所述T细胞疗法的细胞的峰值或最大水平之后的一个时间，在来自所述受试者的血液中可检测到的所述T细胞的细胞数量或源自所述T细胞的细胞数量为所述受试者的血液中的总外周血单核细胞(PBMC)的少于10％、少于5％、少于1％或少于0.1％；(v)所述受试者在用所述T细胞疗法治疗之后展现出疾病进展和/或在缓解后已经复发；和/或(iv)与在施用所述T细胞之前或之后以及在开始施用所述免疫调节化合物之前的一个时间的肿瘤负荷相比，所述受试者展现出增加的肿瘤负荷。

[0334] 在一些实施方案中，在至少一个周期中开始施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)是在开始施用T细胞疗法之后。在一些实施方案中，开始施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)是在开始施用T细胞疗法之后至少或约至少1天、至少或约至少2天、至少或约至少3天、至少或约至少4天、至少或约至少5天、至少或约至少6天、至少或约至少7天、至少或约至少8天、至少或约至少9天、至少或约至少10天、至少或至少约12天、至少或约至少14天、至少或至少约15天、至少或约至少21天、至少或至少约24天、至少或约至少28天、至少或约至少30天、至少或约至少35天或至少或约至少42天、至少或约至少60天、或至少或约至少90天。在一些实施方案中，开始施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)是在开始施用T细胞疗法之后至少2天、之后至少1周、之后至少2周、之后至少3周或之后至少4周进行。在一些实施方案中，在开始施用T细胞疗法之后2天至28天或7天至21天开始施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。在一些实施方案中，在开始施用T细胞疗法之后大于或大于约14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、24天或28天开始施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。在一些实施方案中，在开始细胞疗法之后，将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)每天施用几次、每天施用两次、每日施用、每隔一天施用、每周施用三次、每周施用两次、或每周施用一次。在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化

合物2)每日施用。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)每天施用两次。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)每天施用三次。在其他实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)每隔一天施用。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)每日施用。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)在施用时间段中给予持续连续多天,例如持续至多约连续7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天或超过30天。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)施用持续大于或大于约连续7天、大于或大于约连续14天、大于或大于约连续21天、大于或大于约连续约21天、或大于或大于约连续28天。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)在施用时间段中施用持续至多连续21天。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)在施用时间段中施用持续至多连续21天,其中所述周期包括从开始施用免疫调节化合物开始大于30天。

[0335] 在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)在施用时间段中施用持续不超过约连续7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天或不超过30天。在某些实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)在21天的治疗周期内每日施用一次,持续14天。在某些实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)在28天的治疗周期内每日施用一次,持续21天。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)在施用时间段中施用持续不超过连续14天。

[0336] 在一些实施方案中,按周期施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2),其中所述周期包括施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)持续连续多天,随后是不施用免疫调节化合物的休息时间段。在一些实施方案中,休息时间段是大于约1天、大于约连续3天、大于约连续5天、大于约连续7天、大于约连续8天、大于约连续9天、大于约连续10天、大于约连续11天、大于约连续12天、大于约连续13天、大于约连续14天、大于约连续15天、大于约连续16天、大于约连续17天、大于约连续18天、大于约连续19天、大于约连续20天、或大于约连续21天或更多天。在一些实施方案中,休息时间段是大于连续7天、大于连续14天、大于21天或大于28天。在一些实施方案中,休息时间段是大于约连续14天。在一些实施方案中,施用免疫调节化合物的周期不包括休息时间段。

[0337] 在一些实施方案中,按周期施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2),其中将所述周期重复至少一次。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)施用持续至少2个周期、至少3个周期、至少4个周期、至少5个周期、至少6个周期、至少7个周期、至少8个周期、至少9个周期、至少10个周期、至少11个周期或至少12个周期。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)施用持续1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个或24个周期。

[0338] 在一些实施方案中,在开始施用T细胞疗法之前或之后,将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)每日施用六次、每日施用五次、每日施用四次、每日施用三

次、每日施用两次、每日施用一次、每隔一天施用、每三天施用、每周施用两次、每周施用一次或仅施用一次。在一些实施方案中，在T细胞疗法的施用时间段之前、期间、过程中和/或之后，以规则间隔按多个剂量施用免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)。在一些实施方案中，在施用T细胞疗法之前，以规则间隔按一个或多个剂量施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。在一些实施方案中，在施用T细胞疗法之后，以规则间隔按一个或多个剂量施用免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)。在一些实施方案中，免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的一个或多个剂量可以与细胞疗法的剂量的施用同时发生。

[0339] 在一些实施方案中，基于筛选步骤结果的特定阈值或标准和/或本文所述的治疗结果的评估(例如，本文第III节中所述的那些)来确定施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的剂量、频率、持续时间、时间安排和/或顺序。

[0340] 在一些实施方案中，所述方法涉及向先前已经被施用过治疗有效量的免疫调节化合物的受试者施用细胞疗法。在一些实施方案中，在向受试者施用一定剂量的表达重组受体的细胞之前，向所述受试者施用免疫调节化合物。在一些实施方案中，用免疫调节化合物治疗与细胞剂量的施用同时发生。在一些实施方案中，在施用细胞剂量之后施用免疫调节化合物。

[0341] 在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)每日施用，持续7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、或超过21天。在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)每天施用两次，持续7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、或超过21天。在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)每天施用三次，持续7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、或超过21天。在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)每隔一天施用，持续7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、或超过21天。

[0342] 在本文提供的方法的一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)和T细胞疗法同时或几乎同时施用。

[0343] 在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)按以下的剂量施用：从或从约0.1mg至约100mg、从或从约0.1mg至50mg、从或从约0.1mg至25mg、从或从约0.1mg至10mg、从或从约0.1mg至5mg、从或从约0.1mg至1mg、从或从约1mg至100mg、从或从约1mg至50mg、从或从约1mg至25mg、从或从约1mg至10mg、从或从约1mg至5mg、从或从约5mg至100mg、从或从约5mg至50mg、从或从约5mg至25mg、从或从约5mg至10mg、从或从约10mg至100mg、从或从约10mg至50mg、从或从10mg至25mg、从或从约25mg至100mg、从或从约25mg至50mg或从或从约50mg至100mg，每个都包含端值。在一些实施方案中，所述量是免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的每日一次量。

[0344] 在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1)以约1mg至约20mg，例如约1mg至约10mg、约2.5mg至约7.5mg、约5mg至约15mg，如约5mg、10mg、15mg或20mg的剂量施用。在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)以约10μg/kg至5mg/kg，例如约100μg/kg至约2mg/kg、约200μg/kg至约1mg/kg、约400μg/kg至约600μg/

kg，如约500μg/kg的剂量施用。在一些实施方案中，所述量是免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)的每日一次量。在一些实施方案中，所述免疫调节化合物是化合物1。在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)按以下的每日总剂量量施用：至少或至少约0.1mg/天、0.5mg/天、1.0mg/天、2.5mg/天、5mg/天、10mg/天、25mg/天、50mg/天或100mg/天。在一些实施方案中，所述免疫调节化合物例如来那度胺或化合物1的剂量为或为约25mg/天。在特定实施方案中，所述免疫调节化合物例如来那度胺或化合物1的剂量为或为约10mg/天。在一些实施方案中，所述免疫调节化合物是化合物1。

[0345] 在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)以大于或大于约1mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg且小于25mg的量施用。在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)以大于或大于约1mg/天、2.5mg/天、5mg/天、7.5mg/天、10mg/天、15mg/天且小于25mg/天的量施用。在一些实施方案中，所述免疫调节化合物是化合物1。

[0346] 在一些实施方案中，所提供的方法包括每天向受试者施用有效量的化合物2以调节所述T细胞疗法的活性和/或功能。在一些实施方案中，将化合物2以从或从约0.1mg至为或约1mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述量是：为或约0.1mg、为或约0.2mg、为或约0.3mg、为或约0.4mg、为或约0.5mg、为或约0.6mg、为或约0.7mg、为或约0.8mg、为或约0.9mg、或者为或约1.0mg，或任何前述值之间的任何值。在一些实施方案中，将所述量的化合物2按循环方案施用，所述循环方案涉及在四周时间段或周期中每日施用，持续三周。化合物2的施用进行一定的时间段，如通常超过一周，如为或大于一个月、为或大于两个月、为或大于三个月、为或大于四个月、为或大于五个月、或者为或大于六个月。本文中描述了示例性的给药方案。在一些实施方案中，所提供的方法包括每天向受试者施用有效量的化合物1以调节所述T细胞疗法的活性和/或功能。在一些实施方案中，所述有效量为不超过3mg/天。在一些实施方案中，所述有效量在所述时间段的范围内为从或从约1mg至约3mg/天，例如为或约1mg/天、1.5mg/天、2.0mg/天、2.5mg/天或3mg/天。在一些实施方案中，将所述量的化合物1按循环方案施用，所述循环方案涉及每日施用，每周不超过5天。化合物1的施用进行一定的时间段，如通常超过一周，如为或大于一个月、为或大于两个月、为或大于三个月、为或大于四个月、为或大于五个月、或者为或大于六个月。本文中描述了示例性的给药方案。在一些实施方案中，对于循环方案的每一周，或对于所述循环方案的至少一周，将化合物1在一周中施用连续几天(例如，3、4或5天中的每一者)，随后休息几天，在休息期间不施用所述化合物。在一些实施方案中，将化合物1以循环方案或至少一周的循环方案施用：以一定的量(例如每天1mg至3mg)持续5天，随后是两天的休息时间段，在所述休息时间段期间不施用所述化合物(每周5/7天)。

[0347] 在一些方面，所提供的方法最小化或避免了在向受试者施用T细胞疗法和/或免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)后的毒性。在一些方面，本文提供的方法涉及施用显著低于鉴定为所述化合物的MTD的剂量的剂量。

[0348] 例如，据报道，对于化合物1，5/7天给予的2mg起始剂量是5/7给予的3mg化合物1时的MTD的二分之一(Carpio等人(2015)。在一些方面，所提供的方法是通过施用如下量的化合物来进行：每周的5/7天给予为或小于3mg/天，例如5/7天给予为或约2.5mg、2.0mg、1.5mg、1.0mg。在一些实施方案中，在接受淋巴细胞清除疗法之后足够的时间向受试者施用

化合物1，使得化合物1和淋巴细胞清除疗法的骨髓抑制作用最小化。在一些实施方案中，施用化合物1是在受试者的血液中存在峰值CAR-T细胞之后的时间或在疑似或可能在受试者的血液中存在峰值CAR-T细胞之后的时间开始，例如在开始施用T细胞之后14天或14天后(例如14至28天)开始，例如在开始施用细胞疗法之后为或约21天或28天开始。在一些实施方案中，在受试者在施用细胞疗法后没有展现出严重毒性时施用化合物1。

[0349] 在任何实施方案中的一些中，所述方法和用途包括施用化合物1。在一些实施方案中，施用化合物1是在开始细胞疗法例如T细胞疗法(例如，表达CAR的T细胞)之后(随后)开始。在一些实施方案中，在所述受试者的血液中可检测到所述T细胞疗法的细胞的峰值或最大水平时或之后开始施用化合物1。在一些情况下，在以下项之后一周时或一周内(如在1、2或3天内)开始施用化合物1：(i)在所述受试者的血液中可检测到所述T细胞疗法的细胞的水平峰值或最大值时；(ii)在血液中已经可检测到之后，在血液中可检测的所述T细胞疗法的细胞数量不可检测或降低，任选地与施用所述T细胞疗法之后的在先时间点相比降低；(iii)与在开始施用所述T细胞疗法之后在所述受试者的血液中可检测的所述T细胞疗法的细胞数量峰值或最大值相比，血液中可检测的所述T细胞疗法的细胞数量减少或减少超过1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、10倍或更多；(iv)在所述受试者的血液中可检测到所述T细胞疗法的细胞水平峰值或最大值之后的时间，所述受试者的血液中可检测的细胞的细胞数量或源自所述细胞的细胞数量是所述受试者的血液中总外周血单核细胞(PBMC)的小于10％、小于5％、小于1％或小于0.1％；(v)在用所述T细胞疗法治疗后，所述受试者展现出疾病进展和/或在缓解后已经复发；和/或(iv)与在施用细胞之前或之后以及在开始施用化合物1之前的时间的肿瘤负荷相比，所述受试者展现出增加的肿瘤负荷。在某些方面，在如下受试者中进行所提供的方法以增强、增加或加强T细胞疗法：在所述受试者中已经观察到对所述T细胞疗法的峰值反应，但是其中所述反应(例如T细胞的存在和/或肿瘤负荷的降低)已经变得降低或者不再可检测。

[0350] 在一些实施方案中，在开始施用所述T细胞疗法之后为或约14至约35天开始施用化合物1。在一些实施方案中，在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约35天开始施用化合物1。在一些实施方案中，在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约28天开始施用化合物1。在一些实施方案中，施用化合物1是在开始施用所述T细胞疗法之后为或约14天、为或约15天、为或约16天、为或约17天、为或约18天、为或约19天、为或约20天、为或约21天、为或约22天、为或约23天、为或约24天、为或约25天、为或约26天、为或约27天、为或约28天、为或约29天、为或约30天、为或约31天、为或约32天、为或约33天、为或约34天、或为或约35天开始的。

[0351] 在一些实施方案中，在第一次向所述受试者施用化合物1时，和/或在开始所述施用之后的任何随后的时间，所述受试者未展现出严重毒性(如严重的细胞因子释放综合征(CRS)或严重毒性)的体征或症状。在一些实施方案中，在所述受试者未展现出严重CRS的体征或症状和/或未展现出3级或更高级的CRS(如延长的3级CRS或4或5级CRS)时，施用化合物1。在一些实施方案中，在所述受试者未展现出严重神经毒性的体征或症状和/或未展现出3级或更高级的神经毒性(如延长的3级神经毒性或4级或5级神经毒性)时，施用化合物1。在一些方面，在开始施用所述T细胞疗法时与施用化合物1时之间，所述受试者尚未展现出严重CRS和/或尚未展现出3级或更高级的CRS(如延长的3级CRS或4级或5级CRS)。在一些情形中，在开始施用所述T细胞疗法时与施用化合物1时之间，所述受试者尚未展现出严重的神

经毒性和/或尚未展现出3级或更高级的神经毒性(如延长的3级神经毒性或4级或5级神经毒性)。

[0352] 在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以从或从约0.1mg至5mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以约0.1mg至约5mg、约0.5mg至约5mg、约1mg至约5mg、约1.5mg至约5mg、约2mg至约5mg、约2.5mg至约5mg、约3mg至约5mg、约0.1mg至约4mg、约0.1mg至约4mg、约1mg至约4mg、约1.5mg至约4mg、约2mg至约4mg、约2.5mg至约4mg、约3mg至约4mg、约0.1mg至约3.5mg、约0.5mg至约3.5mg、约1mg至约3.5mg、约1.5mg至约3.5mg、约2mg至约3.5mg、约2.5mg至约3.5mg、约3mg至约3.5mg、约0.1mg至约3mg、约0.5mg至约3mg、约1mg至约3mg、约1.5mg至约3mg、约2mg至约3mg、约2.5mg至约3mg、约0.1mg至约2.5mg、约0.5mg至约2.5mg、约1mg至约2.5mg、约1.5mg至约2.5mg、约2mg至约2.5mg、约0.1mg至约2mg、约0.5mg至约2mg、约1mg至约2mg、约1.5mg至约2mg、约0.1mg至约1.5mg、约0.5mg至约1.5mg、约1mg至约1.5mg、约0.1mg至约1mg、或约0.5mg至约1mg的量。

[0353] 在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以约或至少约、或为或至少为0.5mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以约或至少约、或为或至少为1mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以约或至少约、或为或至少为1.5mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以约或至少约、或为或至少为2mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以约或至少约、或为或至少为2.5mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以约或至少约、或为或至少为3mg的量。在一些任何此类实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以不超过约5mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以不超过约4.5mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以不超过约4mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以不超过约3.5mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以不超过约3mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以不超过约2.5mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以不超过约2mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以不超过约1.5mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以不超过约1mg的量。

[0354] 在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以为或约3mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以为或约2.5mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以为或约2mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以为或约1.5mg的量。在一些实施方案中,化合物1的施用在施用其的每天是以为或约1mg/天的量。

[0355] 在一些实施方案中,例如对于循环方案的每一周或对于循环方案的至少一周,将化合物1以实现化合物1在血液中最大浓度(C_{max})的在以下范围内的量施用:约10nM至约500nM、约40nM至约500nM、约60nM至约500nM、约80nM至约500nM、约100nM至约500nM、约150nM至约500nM、约200nM至约500nM、约250nM至约500nM、约300nM至约500nM、约350nM至约500nM、约400nM至约500nM、10nM至约400nM、约40nM至约400nM、约60nM至约400nM、约80nM至约400nM、约100nM至约400nM、约150nM至约400nM、约200nM至约400nM、约250nM至约400nM、约300nM至约400nM、约350nM至约400nM、10nM至约350nM、约40nM至约350nM、约60nM至约

350nM、约80nM至约350nM、约100nM至约350nM、约150nM至约350nM、约200nM至约350nM、约250nM至约350nM、约300nM至约350nM、约10nM至约300nM、约40nM至约300nM、约60nM至约300nM、约80nM至约300nM、约100nM至约300nM、约150nM至约300nM、约200nM至约300nM、约250nM至约250nM、约10nM至约250nM、约40nM至约250nM、约60nM至约250nM、约80nM至约250nM、约100nM至约250nM、约150nM至约250nM、约200nM至约250nM、约10nM至约200nM、约40nM至约200nM、约60nM至约200nM、约80nM至约200nM、约100nM至约200nM、约150nM至约200nM、约10nM至约150nM、约40nM至约150nM、约60nM至约150nM、约80nM至约150nM、约100nM至约150nM、约10nM至约100nM、约40nM至约100nM、约60nM至约100nM、或约80nM至约100nM。在一些实施方案中，将化合物1以保持C_{max}持续至少约30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、16小时或24小时的在所述范围内的量施用。

[0356] 在一些实施方案中，将化合物1以实现化合物1在血液中的C_{max}的为约或至少约40nM的量施用。在一些实施方案中，将化合物1以实现化合物1在血液中的C_{max}的为约或至少约60nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物1以实现化合物1在血液中的C_{max}的为约或至少约80nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物1以实现化合物1在血液中的C_{max}的为约或至少约90nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物1以实现化合物1在血液中的C_{max}的为约或至少约100nM的量施用。在一些实施方案中，将化合物1以保持C_{max}持续至少约30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、16小时或24小时的量施用。

[0357] 在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物1以实现化合物1在血液中的C_{max}的为不多于约500nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物1以实现化合物1在血液中的C_{max}的为不多于约400nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物1以实现化合物1在血液中的C_{max}的为不多于约350nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物1以实现化合物1在血液中的C_{max}的为不多于约300nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物1以实现化合物1在血液中的C_{max}的为不多于约250nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物1以实现化合物1在血液中的C_{max}的为不多于约200nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物1以实现化合物1在血液中的C_{max}的为不多于约150nM的量施用。

[0358] 在一些实施方案中，将化合物1以循环方案施用，所述循环方案涉及重复给予所述化合物持续指定的时间段或持续时间。在一些实施方案中，将化合物1以循环方案施用，其中，对于循环方案的每一周或对于循环方案的至少一周，将化合物以有效量(例如上述量)在每周不超过5天的每一天施用，持续超过一周的时间段。在一些实施方案中，化合物1的量在每次施用时或在施用其的每天是不超过3mg(例如，不超过3mg、2.5mg、2mg、1.5mg、1mg、0.5mg)。在一些实施方案中，化合物1的量在每次施用时或在施用其的每天是为或约3mg、为或约2.5mg、为或约2mg、为或约1.5mg、为或约1mg、为或约0.5mg。在一些实施方案中，化合物1的量在每次施用时或在施用其的每天是约1mg至约2mg(例如为或约1mg，为或约2mg)。

[0359] 在一些实施方案中，循环方案中的每一周包括在每周的不超过5天的每一天施用化合物1。在一些实施方案中，循环方案中的每一周包括在每周的不超过4天的每一天施用化合物1。在一些实施方案中，循环方案中的每一周包括在每周的不超过3天的每一天施用化合物1。

[0360] 在一些实施方案中，循环方案中的每一周包括在每周的3至5天中施用化合物1。在一些实施方案中，循环方案中的每一周包括在每周的4至5天中施用化合物1。在一些实施方案中，循环方案中的每一周包括在每周的3至4天中施用化合物1。

[0361] 在一些实施方案中，循环方案的每一周或循环方案的至少一周包括在每周不超过连续5天的每一天施用化合物1，随后为在所述周的剩余时间内的休息时间段，在所述休息时间段期间不施用所述化合物。在一些实施方案中，循环方案的每一周或循环方案的至少一周包括在每周的连续3至5天中施用化合物1，随后为在所述周的剩余时间内的休息时间段，在所述休息时间段期间不施用所述化合物。在一些实施方案中，循环方案的每一周或循环方案的至少一周包括在每周连续3天的每一天施用化合物1，随后为4天的休息时间段，在所述休息时间段期间不施用所述化合物。在一些实施方案中，循环方案的每一周或循环方案的至少一周包括在每周连续4天的每一天施用化合物1，随后为3天的休息时间段，在所述休息时间段期间不施用所述化合物。在一些实施方案中，循环方案的每一周或循环方案的至少一周包括在每周连续5天的每一天施用化合物1，随后为2天的休息时间段，在所述休息时间段期间不施用所述化合物。

[0362] 在一些实施方案中，用于施用化合物1的循环方案在开始施用T细胞疗法之后进行一定的时间段。在一些实施方案中，化合物1的施用在开始施用T细胞疗法之后延长超过一周的时间段。在一些实施方案中，化合物1的施用在开始施用T细胞疗法之后延长约或至少约一个月的时间段。在一些实施方案中，化合物1的施用在开始施用T细胞疗法之后延长约或至少约两个月的时间段。在一些实施方案中，化合物1的施用在开始施用T细胞疗法之后延长约或至少约三个月的时间段。在一些实施方案中，化合物1的施用在开始施用T细胞疗法之后延长约或至少约四个月的时间段。在一些实施方案中，化合物1的施用在开始施用T细胞疗法之后延长约或至少约五个月的时间段。

[0363] 在一些实施方案中，化合物1的施用延长至少三个月的时间段。在一些实施方案中，化合物1的施用在开始施用T细胞疗法之后延长为或约90天、为或约100天、为或约105天、为或约110天、为或约115天、为或约120天、为或约125天、为或约130天、为或约135天、为或约140天、为或约145天、为或约150天、为或约155天、为或约160天、为或约165天、为或约170天、为或约175天、为或约180天、为或约185天、为或约190天、为或约195天、为或约200天或更久的时间段。

[0364] 在一些实施方案中，化合物1的施用在开始施用T细胞疗法(例如，CAR T细胞疗法)之后延长为或约90天或者为或约三个月的时间段。在一些实施方案中，化合物1的施用在开始施用T细胞疗法(例如，CAR T细胞疗法)之后延长为或约120天或者四个月的时间段。在一些实施方案中，化合物1的施用在开始施用T细胞疗法(例如，CAR T细胞疗法)之后延长为或约150天或者五个月的时间段。在一些实施方案中，化合物1的施用在开始施用T细胞疗法(例如，CAR T细胞疗法)之后延长为或约180天或者六个月的时间段。

[0365] 在一些实施方案中，如果所述受试者已经在为或约6个月之前实现所述治疗后的

完全反应(CR)或者所述癌症(例如B细胞恶性肿瘤)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发,则在开始施用所述T细胞疗法(例如CAR T细胞疗法)之后的所述时间段(例如为或约3、4、5或6个月)结束时结束或停止化合物1的施用。在一些实施方案中,所述时间段具有固定的持续时间,使得即使所述受试者在所述时间段结束之前的某个时间点已经实现完全反应(CR),化合物1的施用仍在所述时间段内继续进行。在一些实施方案中,所述受试者具有伴有微小残留病(MRD)的CR。在一些实施方案中,所述受试者具有呈MRD-的CR。

[0366] 在一些实施方案中,如果所述受试者在所述治疗后展现出部分反应(PR)或疾病稳定(SD),则化合物1的施用在所述时间段结束之后继续进行,例如在开始施用所述T细胞疗法(例如CAR T细胞)之后继续进行长于或长于约3、4、5或6个月。在一些实施方案中,在开始施用所述T细胞疗法(例如CAR T细胞疗法)之后,继续施用化合物1大于6个月。在一些实施方案中,对于在初始时间段结束时展现出PR或SD的受试者,继续施用化合物1直到所述受试者在所述治疗后已经实现完全反应(CR)或直到所述癌症(例如B细胞恶性肿瘤,如NHL,例如DLBCL)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发。

[0367] 在一些实施方案中,施用化合物1是按循环方案进行,循环方案包括以每天不超过约3mg(例如,1至3mg、1mg、2mg、或3mg)的量施用化合物1,每周不超过5天(例如3天、4天或5天),持续超过一周的时间段。在一些实施方案中,循环方案的每一周涉及在连续3天、连续4天或连续5天的每一天施用所述化合物,随后为在所述周的剩余时间内的休息时间段,在所述休息时间段期间不施用所述化合物。在一些实施方案中,循环方案的每一周包括施用所述化合物5天,随后为两天的休息时间段,在所述休息时间段期间不施用所述化合物。在一些实施方案中,在开始施用细胞疗法之后大于约14至约35天(例如,约21至约35天)开始施用化合物1。在一些实施方案中,在施用化合物1时,所述受试者未展现出在施用T细胞疗法(例如CAR T细胞)后的严重毒性。在一些实施方案中,所述B细胞恶性肿瘤是NHL,如复发性/难治性侵袭性NHL或DLBCL。在一些实施方案中,所述细胞疗法(如表达CAR的T细胞)包含与B细胞抗原特异性结合的嵌合抗原受体。在一些实施方案中,所述B细胞抗原是CD19。

[0368] 在一些实施方案中,施用化合物1是以循环方案进行,所述循环方案包括每周施用有效量的化合物不超过5天(例如,3天、4天或5天),持续一定的时间段,所述时间段在开始施用细胞疗法(例如,T细胞疗法)之后延长为或约或大于3个月、为或约或大于4个月、为或约或大于5个月、或者为或约或大于6个月。在一些实施方案中,所述时间段延长为或约3个月、为或约4个月、为或约5个月、或者为或约6个月。在一些实施方案中,循环方案的每一周涉及在连续3天、连续4天或连续5天的每一天施用所述化合物,随后为在所述周的剩余时间内的休息时间段,在所述休息时间段期间不施用所述化合物。在一些实施方案中,循环方案的每一周包括在连续5天的每一天施用所述化合物,随后为两天的休息时间段,在所述休息时间段期间不施用所述化合物。在一些实施方案中,在开始施用细胞疗法之后大于约14至约35天(例如,约21至约35天,如为或约28天)开始施用化合物1。在一些实施方案中,在施用化合物1时,所述受试者未展现出在施用细胞疗法后的严重毒性。在一些实施方案中,如果所述受试者已经在所述时间段结束时或大致结束时实现所述治疗后的完全反应(CR)或者所述癌症(例如B细胞恶性肿瘤)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发,则结束或停止化合物1的施用。在一些实施方案中,即使所述受试者在所述时间段结束之前的某个时间点已经实现完全反应(CR),化合物1的施用仍在所述时间段内继续进行。在一些实施方案中,如

果在开始施用所述T细胞疗法之后，所述受试者展现出所述治疗后的部分反应(PR)或疾病稳定(SD)，则在所述初始时间段结束之后继续化合物1的施用。在一些实施方案中，重复化合物1的施用直到所述受试者已经实现所述治疗后的完全反应(CR)或者直到所述癌症(例如B细胞恶性肿瘤)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发。在一些实施方案中，所述B细胞恶性肿瘤是NHL，如复发性/难治性侵袭性NHL或DLBCL。在一些实施方案中，所述T细胞疗法(如表达CAR的T细胞)包含与B细胞抗原特异性结合的嵌合抗原受体。在一些实施方案中，所述B细胞抗原是CD19。

[0369] 在一些实施方案中，施用化合物1是按循环方案进行，所述循环方案包括在开始施用T细胞疗法(例如，CAR T细胞疗法)之后约或大于三个月的时间段内(例如，为或约三个月、四个月、五个月或六个月的时间段内)，以每天不超过约3mg(例如，1至3mg、1mg、2mg、或3mg)的量在每周不超过5天(例如，3天、4天或5天)的每一天施用化合物1。在一些实施方案中，循环方案的每一周涉及在连续3天、连续4天或连续5天的每一天施用所述化合物，随后为在所述周的剩余时间内的休息时间段，在所述休息时间段期间不施用所述化合物。在一些实施方案中，循环方案的每一周包括在5天的每一天施用所述化合物，随后为两天的休息时间段，在所述休息时间段期间不施用所述化合物。在一些实施方案中，在开始施用细胞疗法之后大于约14至约35天(例如，约21至约35天，例如为或约28天)开始施用化合物1。在一些实施方案中，在施用化合物1时，所述受试者未展现出在施用细胞疗法后的严重毒性。在一些实施方案中，所述B细胞恶性肿瘤是NHL，如复发性/难治性侵袭性NHL或DLBCL。在一些实施方案中，如果所述受试者已经在为或约6个月之前实现所述治疗后的完全反应(CR)或者所述癌症(例如B细胞恶性肿瘤)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发，则在开始施用所述T细胞疗法之后为或约6个月结束或停止化合物1的施用。在一些实施方案中，即使所述受试者在所述时间段结束之前的某个时间点已经实现完全反应(CR)，所述循环方案仍在所述整个时间段内继续进行。在一些实施方案中，如果在为或约六个月时所述受试者展现出所述治疗之后的部分反应(PR)或疾病稳定(SD)，则在所述时间段结束之后化合物1的施用进一步继续，如在开始施用所述细胞疗法之后继续进行大于6个月。在一些实施方案中，继续化合物1的施用直到所述受试者已经实现所述治疗后的完全反应(CR)或者直到所述癌症(例如B细胞恶性肿瘤)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发。在一些实施方案中，所述细胞疗法(如表达CAR的T细胞)包含与B细胞抗原特异性结合的嵌合抗原受体。在一些实施方案中，所述B细胞抗原是CD19。

[0370] 在一些实施方案中，化合物1的施用是按循环方案进行，所述循环方案包括在开始细胞疗法(例如，T细胞疗法)之后为或约或大于六个月的时间段内，以每天约1mg至约3mg(例如，1mg、2mg或3mg)的量在每周连续5天的每一天施用化合物1，随后是2天的休息时间段，在所述休息时间段期间不施用所述化合物。在一些实施方案中，在开始施用细胞疗法之后大于约14至约35天(例如，约21至约35天，例如为或约28天)开始施用化合物1。在一些实施方案中，在施用化合物1时，所述受试者未展现出在施用细胞疗法后的严重毒性。在一些实施方案中，如果所述受试者已经在为或约6个月实现所述治疗后的完全反应(CR)或者所述癌症(例如B细胞恶性肿瘤)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发，则在开始施用所述细胞疗法之后为或约6个月停止化合物1的施用。在一些实施方案中，即使所述受试者在为或约6个月之前的某个时间点已经实现完全反应(CR)，化合物1的施用仍在所述时间段内继

续进行。在一些实施方案中，如果在为或约六个月时所述受试者展现出所述治疗之后的部分反应(PR)或疾病稳定(SD)，则在开始施用所述T细胞疗法之后将化合物1的施用进一步施用大于6个月。在一些实施方案中，继续施用直到所述受试者已经实现所述治疗后的完全反应(CR)或者直到B细胞恶性肿瘤在所述治疗之后已经进展或缓解后复发。在一些实施方案中，所述B细胞恶性肿瘤是NHL，如复发性/难治性侵袭性NHL或DLBCL。在一些实施方案中，所述细胞疗法(如表达CAR的T细胞)包含与B细胞抗原特异性结合的嵌合抗原受体。在一些实施方案中，所述B细胞抗原是CD19。

[0371] 在一些情况下，所述循环方案可以在任何时间中断和/或中断一次或多次。在一些情况下，如果所述受试者发生一个或多个不良事件、剂量限制性毒性(DLT)、嗜中性粒细胞减少症或发热性嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、细胞因子释放综合征(CRS)和/或神经毒性(NT)(如第IV节中所述的那些)，则中断或修改所述循环方案。在一些实施方案中，在所述受试者发生一个或多个不良事件、剂量限制性毒性(DLT)、嗜中性粒细胞减少症或发热性嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、细胞因子释放综合征(CRS)和/或神经毒性(NT)之后，改变一周的特定天数中的每次施用或每天的化合物1的量。

[0372] 在任何前述实施方案中，可以口服施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。在一些实施方案中，以片剂或胶囊施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。

[0373] 在一些实施方案中，以一个或多个分剂量(如2、3或4个剂量)或以单一配制品施用剂量(如日剂量)。在药学上可接受的载体的存在下或在其他治疗剂的存在下，可以单独施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。

[0374] 应当理解，例如取决于特定药剂和施用途径，可以使用更高或更低剂量的免疫调节化合物。在一些实施方案中，可以单独或以药物组合物的形式施用免疫调节化合物，在所述药物组合物中，化合物与一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂掺合或混合。在一些实施方案中，可以将免疫调节化合物全身地或局部地施用至待治疗的器官或组织。示例性施用途径包括但不限于外用、注射(如皮下、肌肉内、皮内、腹膜内、肿瘤内和静脉内)、口服、舌下、经直肠、透皮、鼻内、经阴道和吸入途径。在一些实施方案中，施用途径是口服、肠胃外、经直肠、经鼻、外用或眼部途径，或者通过吸入。在一些实施方案中，口服施用免疫调节化合物。在一些实施方案中，以固体剂型(如胶囊剂、片剂和散剂)或以液体剂型(如酏剂、糖浆剂和悬浮液)口服施用免疫调节化合物。

[0375] 一旦患者的疾病得到改善，便可以调整剂量用于预防或维持治疗。例如，施用剂量或频率或两者可以根据症状减少至维持所需治疗或预防效果的水平。如果症状已经缓解到适当的水平，可以停止治疗。然而，基于症状的任何复发，患者可能需要长期间歇治疗。患者可能还需要长期慢性治疗。

C.淋巴细胞清除治疗

[0376] 在一些方面，所提供的方法可以还包括，例如在开始施用T细胞疗法之前或同时，施用一种或多种淋巴细胞清除疗法。在一些实施方案中，淋巴细胞清除疗法包括施用磷酰胺，如环磷酰胺。在一些实施方案中，淋巴细胞清除疗法可以包括施用氟达拉滨。

[0377] 在一些方面，用免疫细胞清除(例如，淋巴细胞清除)疗法预处理受试者可以改善过继细胞疗法(ACT)的效果。用淋巴细胞清除剂(包括环孢霉素和氟达拉滨的组合)预处理

已经有效地改善转移的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)在细胞疗法中的功效,包括改善转移细胞的反应和/或持久性。参见例如,Dudley等人,Science,298,850-54(2002);Rosenberg等人,Clin Cancer Res,17(13):4550-4557(2011)。同样地,在CAR+ T细胞的背景下,几项研究已经掺入了淋巴细胞清除剂,最常见的是环磷酰胺、氟达拉滨、苯达莫司汀或其组合,有时伴有低剂量辐射。参见Han等人Journal of Hematology&Oncology,6:47(2013);Kochenderfer等人,Blood,119:2709-2720(2012);Kalos等人,Sci Transl Med,3(95):95ra73(2011);临床试验研究记录号:NCT02315612;NCT01822652。

[0378] 可以进行这种预处理,目的是降低可能抑制所述疗法的功效的各种结果中的一种或多种的风险。这些结果包括被称为"细胞因子吸收"的现象,通过所述现象,T细胞、B细胞、NK细胞与TIL竞争稳态的和激活的细胞因子,如IL-2、IL-7和/或IL-15;通过调节性T细胞、NK细胞或免疫系统的其他细胞抑制TIL;负调节物对肿瘤微环境的影响。Muranski等人,Nat Clin Pract Oncol.12月;3(12):668-681(2006)。

[0379] 因此,在一些实施方案中,所提供的方法还涉及向受试者施用淋巴细胞清除疗法。在一些实施方案中,所述方法涉及在施用细胞剂量之前向受试者施用淋巴细胞清除疗法。在一些实施方案中,淋巴细胞清除疗法含有化学治疗剂,如氟达拉滨和/或环磷酰胺。在一些实施方案中,细胞剂量和/或淋巴细胞清除疗法的施用经由门诊递送进行。

[0380] 在一些实施方案中,所述方法包括在施用细胞剂量之前向受试者施用预处理剂,如淋巴细胞清除剂或化学治疗剂,如环磷酰胺、氟达拉滨或其组合。例如,可以在第一或后续剂量之前至少2天如至少3、4、5、6或7天向所述受试者施用预处理剂。在一些实施方案中,在施用细胞剂量之前不超过7天(如不超过6天、5天、4天、3天或2天),向受试者施用预处理剂。

[0381] 在一些实施方案中,将受试者用在或在约20mg/kg与100mg/kg之间、如在或在约40mg/kg与80mg/kg之间的剂量的环磷酰胺进行预处理。在一些方面,将所述受试者用60mg/kg或约60mg/kg的环磷酰胺进行预处理。在一些实施方案中,可以将氟达拉滨按单一剂量施用或者可以按多个剂量施用,如每日给药、每隔一天给药或每三天给药。在一些实施方案中,将环磷酰胺每日施用一次,持续一天或两天。

[0382] 在一些实施方案中,当淋巴细胞清除剂包含氟达拉滨时,向受试者施用剂量在或在约1mg/m^2与100mg/m^2之间、如在或在约10mg/m^2与75mg/m^2之间、15mg/m^2与50mg/m^2之间、20mg/m^2与30mg/m^2之间、或24mg/m^2与26mg/m^2之间的氟达拉滨。在一些情形中,向受试者施用25mg/m^2的氟达拉滨。在一些实施方案中,可以将氟达拉滨按单一剂量施用或者可以按多个剂量施用,如每日给药、每隔一天给药或每三天给药。在一些实施方案中,每日施用氟达拉滨,如持续1-5天,例如持续3至5天。

[0383] 在一些实施方案中,淋巴细胞清除剂包含药剂的组合,如环磷酰胺和氟达拉滨的组合。因此,药剂的组合可包括任何剂量或给药时间表(如上述那些剂量或给药时间表)下的环磷酰胺以及任何剂量或给药时间表(如上述那些剂量或给药时间表)下的氟达拉滨。例如,在一些方面,在施用细胞剂量之前,向受试者施用60mg/kg(约2g/m^2)的环磷酰胺和3个至5个剂量的25mg/m^2氟达拉滨。

[0384] 在一个示例性剂量方案中,在接受第一剂量之前,受试者在施用细胞之前1天接受免疫调节化合物,并且接受环磷酰胺和氟达拉滨(CY/FLU)的淋巴细胞清除预处理化疗,其

是在第一剂量的表达CAR的细胞之前至少两天且通常在施用细胞之前不超过7天施用。在另一个示例性剂量方案中，受试者例如在同一天与细胞的施用同时接受免疫调节化合物。在又另一个示例性剂量方案中，受试者在施用细胞之后几天(例如之后7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天或超过14天)接受免疫调节化合物。在一些情况下，例如，在施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)后24至27天施用环磷酰胺。在预处理治疗之后，向受试者施用如上所述的表达CAR的T细胞的剂量。

[0385] 在一些实施方案中，在输注细胞剂量之前施用预处理剂改善了治疗结果。例如，在一些方面，预处理改善了用剂量治疗的功效或者增加了表达重组受体的细胞(例如，表达CAR的细胞，如表达CAR的T细胞)在受试者体内的持久性。在一些实施方案中，预处理治疗提高了无疾病存活率，如在细胞剂量后在一段给定的时间之后活着且没有展现出最少的残留或可分子检测的疾病的受试者的百分比。在一些实施方案中，增加了到中值无病存活率的时间。

[0386] 在将所述细胞施用至受试者(例如人)后，在一些方面工程化细胞群的生物活性通过许多已知方法中的任何一种来测量。待评估的参数包括工程化或天然T细胞或其他免疫细胞与抗原的特异性结合，其在体内例如通过成像进行评估，或离体例如通过ELISA或流式细胞术进行评估。在某些实施方案中，可以使用本领域已知的任何合适的方法(如描述于例如Kochenderfer等人，J.Immunotherapy，32(7):689-702(2009)和Herman等人J.Immunological Methods，285(1):25-40(2004)中的细胞毒性测定)测量工程化细胞破坏靶细胞的能力。在某些实施方案中，还可以通过测定某些细胞因子如CD107a、IFNγ、IL-2和TNF的表达和/或分泌来测量细胞的生物活性。在一些方面，通过评估临床结果(如肿瘤负荷或负担的减少)来测量生物活性。在一些方面，评估毒性结果、细胞的持久性和/或扩增和/或宿主免疫应答的存在或不存在。

[0387] 在一些实施方案中，在输注细胞剂量之前施用预处理剂改进了治疗的结果(例如通过改进用剂量治疗的功效)，或增加了表达重组受体的细胞(例如表达CAR的细胞，如表达CAR的T细胞)在受试者中的持久性。因此，在一些实施方案中，在作为用免疫调节化合物和细胞疗法的组合疗法的方法中给予的预处理剂的剂量高于在不用免疫调节化合物的方法中给予的剂量。

II.T细胞疗法和工程化细胞

[0388] 在一些实施方案中，用于根据所提供的组合疗法方法使用的T细胞疗法包括施用表达重组受体的工程化细胞，所述重组受体被设计用于识别和/或特异性结合与疾病或病症相关的分子并引起反应，如在与此类分子结合后针对此类分子的免疫应答。受体可以包括嵌合受体(例如，嵌合抗原受体(CAR))和其他转基因抗原受体(包括转基因T细胞受体(TCR))。

[0389] 在一些实施方案中，细胞含有或经工程化以含有工程化受体(例如工程化抗原受体，如嵌合抗原受体(CAR))或T细胞受体(TCR)。还提供了此类细胞群、含有此类细胞和/或富集此类细胞的组合物，如其中富集或选择某种类型的细胞如T细胞或CD8+或CD4+细胞。所述组合物包括用于施用(如用于过继细胞疗法)的药物组合物和配制品。还提供了用于向受试者(例如，患者)施用细胞和组合物的治疗方法。

[0390] 因此，在一些实施方案中，细胞包括经由基因工程引入的一种或多种核酸，从而表

达此类核酸的重组或基因工程化产物。在一些实施方案中，通过以下方式完成基因转移：首先刺激细胞，如通过将其与诱导反应(如增殖、存活和/或激活)的刺激物进行组合，例如如通过细胞因子或激活标记的表达测量的，然后转导激活的细胞，并且在培养中扩增至足以用于临床应用的数量。

A.重组受体

[0391] 细胞通常表达重组受体如抗原受体(包括功能性非TCR抗原受体，例如嵌合抗原受体(CAR))和其他抗原结合受体如转基因T细胞受体(TCR)。受体还包括其他嵌合受体。

1.嵌合抗原受体(CAR)

[0392] 在一些实施方案中，在提供的实施方案中采用的工程化细胞(如T细胞)表达对特定抗原(或标记或配体)(例如在特定细胞类型的表面上表达的抗原)具有特异性的CAR。在一些实施方案中，所述抗原是多肽。在一些实施方案中，其是碳水化合物或其他分子。在一些实施方案中，与正常或非靶标细胞或组织相比，抗原在疾病或病症的细胞(例如，肿瘤或病原细胞)上选择性表达或过表达。在其他实施方案中，抗原在正常细胞上表达和/或在工程化细胞上表达。

[0393] 在特定实施方案中，重组受体(如嵌合受体)含有细胞内信号传导区域，所述细胞内信号传导区域包括胞质信号传导结构域或区域(也可互换地称为细胞内信号传导结构域或区域)，例如能够在T细胞中诱导初级激活信号的胞质(细胞内)区域，例如，T细胞受体(TCR)组分的胞质信号传导结构域或区域(例如，CD3-ζ(CD3ζ)链的ζ链或其功能变体或信号传导部分的胞质信号传导结构域或区域)；和/或所述细胞内信号传导区域包含基于免疫受体酪氨酸的激活基序(ITAM)。

[0394] 在一些实施方案中，嵌合受体还含有特异性地结合至配体(例如抗原)抗原的细胞外配体结合结构域。在一些实施方案中，嵌合受体是CAR，其含有特异性地结合至抗原的细胞外抗原识别结构域。在一些实施方案中，配体(如抗原)是在细胞表面上表达的蛋白质。

[0395] 在一些实施方案中，CAR是TCR样CAR，并且抗原是加工过的肽抗原，如细胞内蛋白的肽抗原，其与TCR一样在主要组织相容性复合物(MHC)分子的背景下在细胞表面上被识别。通常，含有针对肽-MHC复合物表现出TCR样特异性的抗体或抗原结合片段的CAR也可以称为TCR样CAR。在一些实施方案中，在一些方面，对TCR样CAR的MHC-肽复合物具有特异性的细胞外抗原结合结构域通过接头和/或一个或多个跨膜结构域与一个或多个细胞内信号传导组分连接。在一些实施方案中，此类分子通常可以模拟或接近通过天然抗原受体(如TCR)的信号，并且任选地模拟或接近通过这种受体与共刺激受体的组合的信号。

[0396] 示例性抗原受体(包括CAR)以及将此类受体工程化并引入细胞中的方法包括在例如国际专利申请公开号WO 200014257、WO 2013126726、WO 2012/129514、WO 2014031687、WO 2013/166321、WO 2013/071154、WO 2013/123061、WO 2016/0046724、WO 2016/014789、WO 2016/090320、WO 2016/094304、WO 2017/025038、WO 2017/173256，美国专利申请公开号US 2002131960、US 2013287748、US 20130149337，美国专利号6,451,995、7,446,190、8,252,592、8,339,645、8,398,282、7,446,179、6,410,319、7,070,995、7,265,209、7,354,762、7,446,191、8,324,353、8,479,118和9,765,342，以及欧洲专利申请号EP 2537416中所述的那些，和/或由Sadelain等人，Cancer Discov.,3(4):388-398(2013)；Davila等人，PLoS ONE 8(4):e61338(2013)；Turtle等人，Curr.Opin.Immunol.,24(5):633-39(2012)；

Wu等人,Cancer,18(2):160-75(2012)所述的那些。在一些方面,抗原受体包括如美国专利号7,446,190中所述的CAR,和国际专利申请公开号WO/2014055668 A1中所述的那些。CAR的例子包括如任何前述出版物中所披露的CAR,所述出版物为例如WO 2014031687、US 8,339,645、US 7,446,179、US 2013/0149337、美国专利号7,446,190、美国专利号8,389,282;Kochenderfer等人,Nature Reviews Clinical Oncology,10,267-276(2013);Wang等人,J.Immunother.35(9):689-701(2012);以及Brentjens等人,Sci Transl Med.5(177)(2013)。还参见WO 2014031687、US 8,339,645、US 7,446,179、US 2013/0149337、美国专利号:7,446,190和美国专利号8,389,282。所述嵌合受体(如CAR)通常包括细胞外抗原结合结构域,如抗体分子的一部分,通常是抗体的可变重(VH)链区和/或可变轻(VL)链区,例如scFv抗体片段。

[0397] 在一些实施方案中,CAR被构建为具有对特定抗原(或标记或配体)的特异性,所述特定抗原例如为在过继疗法靶向的特定细胞类型中表达的抗原(例如癌症标记)和/或旨在诱导衰减应答的抗原(例如在正常或未患病细胞类型上表达的抗原)。因此,CAR通常在其细胞外部分中包括一种或多种抗原结合分子,例如一种或多种抗原结合片段、结构域或部分,或一种或多种抗体可变结构域,和/或抗体分子。在一些实施方案中,CAR包括抗体分子的一个或多个抗原结合部分,如源自单克隆抗体(mAb)的可变重链(V_H)和可变轻链(V_L)的单链抗体片段(scFv)、或单结构域抗体(sdAb)(如sdFv、纳米抗体、V_HH和V_{NAR})。在一些实施方案中,抗原结合片段包含通过柔性接头连接的抗体可变区。

[0398] 在CAR中包括的抗原结合结构域包括抗体片段。“抗体片段”或“抗原结合片段”是指除了完整抗体以外的分子,其包含完整抗体的结合完整抗体所结合的抗原的一部分。抗体片段的例子包括但不限于Fv、Fab、Fab’、Fab’-SH、F(ab’)$_2$;双抗体;线性抗体;重链可变(V_H)区、单链抗体分子(如scFv)和仅含有V_H区的单结构域抗体;和由抗体片段形成的多特异性抗体。在特定实施方案中,抗体是包含重链可变(V_H)区和/或轻链可变(V_L)区的单链抗体片段(例如scFv)。

[0399] 在某些实施方案中,多特异性结合分子(例如多特异性嵌合受体,如多特异性CAR)可以含有任何多特异性抗体,包括例如双特异性抗体、多特异性单链抗体,例如双抗体、三抗体和四抗体、串联二-scFv和串联三-scFv。

[0400] 单结构域抗体(sdAb)是包含抗体的全部或部分重链可变区或者全部或部分轻链可变区的抗体片段。在某些实施方案中,单结构域抗体是人单结构域抗体。

[0401] 抗体片段可以通过各种技术制备,包括但不限于完整抗体的蛋白水解消化以及通过重组宿主细胞产生。在一些实施方案中,所述抗体是重组产生的片段,如包含天然不存在的排列的片段(如具有通过合成接头(例如,肽接头)连接的两个或更多个抗体区或链的那些),和/或可不通过酶消化天然存在的完整抗体产生的片段。在一些方面,所述抗体片段是scFv。

[0402] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段是单链抗体片段,例如单链可变片段(scFv)或双抗体或单结构域抗体(sdAb)。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段是仅包含V_H区的单结构域抗体。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段是包含重链可变(V_H)区和轻链可变(V_L)区的scFv。

[0403] 在一些实施方案中,受体所靶向的抗原是多肽。在一些实施方案中,其是碳水化合

物或其他分子。在一些实施方案中，与正常或非靶标细胞或组织相比，抗原在疾病或病症的细胞(例如，肿瘤或病原细胞)上选择性表达或过表达。在其他实施方案中，抗原在正常细胞上表达和/或在工程化细胞上表达。

[0404] 在某些实施方案中，抗原是或包括αvβ6整合素(avb6整合素)、B细胞成熟抗原(BCMA)、B7-H3、B7-H6、碳酸酐酶9(CA9，也称为CAIX或G250)、癌症-睾丸抗原、癌症/睾丸抗原1B(CTAG，也称为NY-ESO-1和LAGE-2)、癌胚抗原(CEA)、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白A2、C-C基序趋化因子配体1(CCL-1)、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、CD133、CD138、CD171、硫酸软骨素蛋白聚糖4(CSPG4)、表皮生长因子蛋白(EGFR)、截短的表皮生长因子蛋白(tEGFR)、表皮生长因子受体III型突变体(EGFR vIII)、上皮糖蛋白2(EPG-2)、上皮糖蛋白40(EPG-40)、肝配蛋白B2、肝配蛋白受体A2(EPHa2)、雌激素受体、Fc受体样蛋白5(FCRL5；也称为Fc受体同源物5或FCRH5)、胎儿乙酰胆碱受体(胎儿AchR)、叶酸结合蛋白(FBP)、叶酸受体α、神经节苷脂GD2、O-乙酰化GD2(OGD2)、神经节苷脂GD3、糖蛋白100(gp100)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)、G蛋白偶联受体5D(GPCR5D)、Her2/neu(受体酪氨酸激酶erb-B2)、Her3(erb-B3)、Her4(erb-B4)、erbB二聚体、人高分子量黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)、乙型肝炎表面抗原、人白细胞抗原A1(HLA-A1)、人白细胞抗原A2(HLA-A2)、IL-22受体α(IL-22Rα)、IL-13受体α2(IL-13Rα2)、激酶插入结构域受体(kdr)、κ轻链、L1细胞粘附分子(L1-CAM)、L1-CAM的CE7表位、含有富亮氨酸重复序列的蛋白8家族成员A(LRRC8A)、Lewis Y、黑色素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、间皮素(MSLN)、c-Met、鼠类巨细胞病毒(CMV)、粘蛋白1(MUC1)、MUC16、自然杀伤细胞2族成员D(NKG2D)配体、黑色素A(MART-1)、神经细胞粘附分子(NCAM)、癌胚胎抗原、黑色素瘤优先表达抗原(PRAME)、孕酮受体、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原(PSCA)、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、受体酪氨酸激酶样孤儿受体1(ROR1)、存活蛋白、滋养层糖蛋白(TPBG，也称为5T4)、肿瘤相关糖蛋白72(TAG72)、酪氨酸酶相关蛋白1(TRP1，也称为TYRP1或gp75)、酪氨酸酶相关蛋白2(TRP2，也称为多巴色素互变异构酶、多巴色素δ异构酶或DCT)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)、肾母细胞瘤1(WT-1)、病原体特异性或病原体表达抗原、或与通用标签相关的抗原，和/或生物素化分子，和/或由HIV、HCV、HBV或其他病原体表达的分子。在一些实施方案中，受体靶向的抗原包括与B细胞恶性肿瘤相关的抗原，如许多已知B细胞标记中的任何一种。在一些实施方案中，所述抗原是或包括CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igκ、Igλ、CD79a、CD79b或CD30。

[0405] 在一些实施方案中，抗原是或包括病原体特异性抗原或病原体表达的抗原。在一些实施方案中，抗原是病毒抗原(例如来自HIV、HCV、HBV等的病毒抗原)、细菌抗原和/或寄生虫抗原。

[0406] 在一些实施方案中，CAR是对BCMA(例如人BCMA)具有特异性的抗BCMA CAR。先前已经描述了含有抗BCMA抗体(包括小鼠抗人BCMA抗体和人抗人BCMA抗体)的嵌合抗原受体，以及表达此类嵌合受体的细胞。参见Carpenter等人，Clin Cancer Res.，2013，19(8)：2048-2060，US 9，765，342、WO 2016/090320、WO 2016090327、WO 2010104949A2、WO 2016/0046724、WO 2016/014789、WO 2016/094304、WO 2017/025038、和WO 2017173256。在一些实施方案中，抗BCMA CAR包含抗原结合结构域(如scFv)，所述抗原结合结构域含有源自WO 2016/090320或WO 2016090327中所述的抗体的可变重链(V_H)区和/或可变轻链(V_L)区。在一

些实施方案中，抗原结合结构域是含有可变重链(V_H)区和可变轻链(V_L)区的抗体片段。在一些方面，V_H区是或包括与在SEQ ID NO:30、32、34、36、38、40、42、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、181、183、185和188中任一个所示的V_H区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列；和/或V_L区是或包括与在SEQ ID NO:31、33、35、37、39、41、43、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、182、184、186和189中任一个所示的V_L区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0407] 在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:30所示的V_H和SEQ ID NO:31所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:32所示的V_H和SEQ ID NO:33所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:34所示的V_H和SEQ ID NO:35所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:36所示的V_H和SEQ ID NO:37所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:38所示的V_H和SEQ ID NO:39所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:40所示的V_H和SEQ ID NO:41所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:42所示的V_H和SEQ ID NO:43所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:77所示的V_H和SEQ ID NO:78所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:79所示的V_H和SEQ ID NO:80所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:81所示的V_H和SEQ ID NO:82所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:83所示的V_H和SEQ ID NO:84所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:85所示的V_H和SEQ ID NO:86所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:87所示的V_H和SEQ ID NO:88所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:89所示的V_H和SEQ ID NO:90所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:91所示的V_H和SEQ ID NO:92所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:93所示的V_H和SEQ ID NO:94所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:95所示的V_H和SEQ ID NO:96所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:97所示的V_H和SEQ ID NO:98所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:99所示的V_H和SEQ ID NO:100所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:101所示的V_H和SEQ ID NO:102所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:103所示的V_H和SEQ ID NO:104所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:105所示的V_H和SEQ ID NO:106所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:107所示的V_H和SEQ ID NO:106所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:30所示的V_H和SEQ ID NO:108所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:109所示的V_H和SEQ ID NO:110所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:111所示的V_H和SEQ ID NO:112所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:181所示的V_H和SEQ ID NO:182所示的V_L。在一些实施方案中，所述抗原结合结构域(如scFv)

含有SEQ ID NO:183所示的V_H和SEQ ID NO:184所示的V_L。在一些实施方案中,所述抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:185所示的V_H和SEQ ID NO:186所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:187所示的V_H和SEQ ID NO:188所示的V_L。在一些实施方案中,V_H或V_L具有展现出与任何前述V_H或V_L序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性并且保留与BCMA结合的氨基酸序列。在一些实施方案中,V_H区位于V_L区的氨基末端。在一些实施方案中,V_H区位于V_L区的羧基末端。在一些实施方案中,可变重链和可变轻链通过接头连接。在一些实施方案中,接头如SEQ ID NO:70、72、73、74或189所示。

[0408] 在一些实施方案中,CAR是对CD19(例如人CD19)具有特异性的抗CD19 CAR。在一些实施方案中,抗原结合结构域包括源自FMC63的V_H和/或V_L,其在一些方面可以是scFv。在一些实施方案中,scFv和/或V_H结构域源自FMC63。FMC63通常是指针对人来源的表达CD19的Nalm-1和Nalm-16细胞产生的小鼠单克隆IgG1抗体(Ling,N.R.等人(1987)。Leucocyte typing III.302)。FMC63抗体包含分别如SEQ ID NO:44、45所示的CDRH1和H2序列、和SEQ ID NO:46或47所示的CDRH3序列、以及SEQ ID NO:48所示的CDRL1序列、和SEQ ID NO:49或50所示的CDR L2序列、和SEQ ID NO:51或52所示的CDR L3序列。FMC63抗体包含含有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的重链可变区(V_H)和含有SEQ ID NO:54的氨基酸序列的轻链可变区(V_L)。在一些实施方案中,svFv包含含有SEQ ID NO:48的CDRL1序列、SEQ ID NO:49的CDRL2序列和SEQ ID NO:51的CDRL3序列的可变轻链、和/或含有SEQ ID NO:44的CDRH1序列、SEQ ID NO:45的CDRH2序列和SEQ ID NO:46的CDRH3序列的可变重链。在一些实施方案中,scFv包含SEQ ID NO:53所示的FMC63可变重链区和SEQ ID NO:54所示的FMC63可变轻链区。在一些实施方案中,可变重链和可变轻链通过接头连接。在一些实施方案中,接头如SEQ ID NO:70、72、73、74或189所示。在一些实施方案中,scFv依次包含V_H、接头和V_L。在一些实施方案中,scFv依次包含V_L、接头和V_H。在一些实施方案中,svFv由SEQ ID NO:69所示的核苷酸序列或展现出与SEQ ID NO:69至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列编码。在一些实施方案中,scFv包含SEQ ID NO:55所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:55至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列。

[0409] 在一些实施方案中,抗原结合结构域包括源自SJ25C1的V_H和/或V_L,其在一些方面可以是scFv。SJ25C1是针对人来源的表达CD19的Nalm-1和Nalm-16细胞产生的小鼠单克隆IgG1抗体(Ling,N.R.等人(1987)。Leucocyte typing III.302)。SJ25C1抗体包含SEQ ID NO:59-61分别所示的CDRH1、H2和H3,以及SEQ ID NO:56-58分别所示的CDRL1、L2和L3序列。SJ25C1抗体包含含有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的重链可变区(V_H)和含有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的轻链可变区(V_L)。在一些实施方案中,svFv包含含有SEQ ID NO:56的CDRL1序列、SEQ ID NO:57的CDRL2序列和SEQ ID NO:58的CDRL3序列的可变轻链,和/或含有SEQ ID NO:59的CDRH1序列、SEQ ID NO:60的CDRH2序列和SEQ ID NO:61的CDRH3序列的可变重链。在一些实施方案中,scFv包含SEQ ID NO:62所示的SJ25C1可变重链区和SEQ ID NO:63所示的SJ25C1可变轻链区。在一些实施方案中,可变重链和可变轻链通过接头连接。在一些实施方案中,接头如SEQ ID NO:64所示。在一些实施方案中,scFv依次包含V_H、接头和V_L。在一些实施方案中,scFv依次包含V_L、接头和V_H。在一些实施方案中,scFv包含SEQ ID NO:65所

示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:65至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列。

[0410] 在一些实施方案中，抗体是包括一个或多个接头的抗原结合片段(如scFv)，所述一个或多个接头连接两个抗体结构域或区域(如重链可变(V_H)区和轻链可变(V_L)区)。因此，抗体包括单链抗体片段，如scFv和双抗体，特别是人单链抗体片段，通常包含连接两个抗体结构域或区域(如V_H和V_L区)的一个或多个接头。接头通常是肽接头，例如柔性和/或可溶性肽接头，例如富含甘氨酸和丝氨酸的一种肽接头。接头包括富含甘氨酸和丝氨酸和/或在一些情况下苏氨酸的那些接头。在一些实施方案中，接头还包括带电荷的残基(如赖氨酸和/或谷氨酸)，其可以改善溶解性。在一些实施方案中，接头还包括一个或多个脯氨酸。

[0411] 在一些方面，富含甘氨酸和丝氨酸(和/或苏氨酸)的接头包括至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的此类氨基酸。在一些实施方案中，它们包括至少或至少约50%、55%、60%、70%或75%的甘氨酸、丝氨酸和/或苏氨酸。在一些实施方案中，接头基本上完全由甘氨酸、丝氨酸和/或苏氨酸组成。接头的长度通常在约5个与约50个氨基酸之间，通常在为或约10个与为或约30个之间，例如10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个或30个，并且在一些例子中长度在10个与25个氨基酸之间。示例性接头包括具有各种数量的序列GGGGS(4GS;SEQ ID NO:19)或GGGS(3GS;SEQ ID NO:71)的重复的接头，例如在这样的序列的2个、3个、4个和5个重复之间。示例性接头包括具有SEQ ID NO:72(GGGGSGGGGSGGGGS)、SEQ ID NO:189(ASGGG GSGGRASGGGGS)、SEQ ID NO:73(GSTSGSGKPGSGEGSTKG)或SE Q ID NO:74(SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA)所示的序列或由其组成的那些。

[0412] 在一些实施方案中，重组受体(如CAR)，例如重组受体(例如CAR)的抗体部分还包括间隔子，所述间隔子可以是或包括免疫球蛋白恒定区的至少一部分或其变体或经修饰形式，例如铰链区(例如，IgG4铰链区、IgG1铰链区)、C_H1/C_L和/或Fc区。在一些实施方案中，重组受体还包含间隔子和/或铰链区。在一些实施方案中，恒定区或部分是人IgG如IgG4或IgG1的。在一些方面，恒定区的所述部分用作抗原识别组分(例如，scFv)与跨膜结构域之间的间隔子区。与不存在间隔子的情况下相比，间隔子的长度可以提供抗原结合后增强的细胞反应性。

[0413] 示例性间隔子(例如，铰链区)包括国际专利申请公开号WO2014031687中所述的那些。在一些例子中，间隔子的长度为或为约12个氨基酸或者长度不超过12个氨基酸。示例性间隔子包括具有至少约10至229个氨基酸、约10至200个氨基酸、约10至175个氨基酸、约10至150个氨基酸、约10至125个氨基酸、约10至100个氨基酸、约10至75个氨基酸、约10至50个氨基酸，约10至40个氨基酸、约10至30个氨基酸、约10至20个氨基酸或约10至15个氨基酸(并且包括任何列出的范围的端点之间的任何整数)的那些。在一些实施方案中，间隔子区具有约12个或更少的氨基酸、约119个或更少的氨基酸或约229个或更少的氨基酸。在一些实施方案中，间隔子是具有至少特定长度的间隔子，例如具有至少100个氨基酸的长度，例如至少110个、125个、130个、135个、140个、145个、150个、160个、170个、180个、190个、200个、210个、220个、230个、240个或250个氨基酸的长度。示例性间隔子包括单独的IgG4铰链、与C_H2和C_H3结构域连接的IgG4铰链或与C_H3结构域连接的IgG4铰链。示例性间隔子包括单独

的IgG4铰链、与C_H2和C_H3结构域连接的IgG4铰链或与C_H3结构域连接的IgG4铰链。示例性间隔子包括但不限于以下文献中所述的那些:Hudecek等人,Clin.Cancer Res.,19:3153(2013);Hudecek等人(2015)Cancer Immunol Res.3(2):125-135;国际专利申请公开号WO 2014031687、美国专利号8,822,647或公开申请号US 2014/0271635。在一些实施方案中,间隔子包括免疫球蛋白铰链区、C_H2区和C_H3区的序列。在一些实施方案中,铰链、C_H2和C_H3中的一个或多个全部或部分源自IgG4或IgG2。在一些情况下,所述铰链、C_H2和C_H3源自IgG4。在一些方面,所述铰链、C_H2和C_H3中的一个或多个是嵌合的并且含有源自IgG4和IgG2的序列。在一些例子中,间隔子含有IgG4/2嵌合铰链、IgG2/4C_H2区、和IgG4 C_H3区。

[0414] 在一些实施方案中,可以是免疫球蛋白的恒定区或其一部分的间隔子是人IgG(如IgG4或IgG1)的。在一些实施方案中,间隔子具有序列ESKYGPPCPPCP(在SEQ ID NO:1中列出)。在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:3中所示的序列。在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:4所示的序列。在一些实施方案中,编码的间隔子是或含有SEQ ID NO:29所示的序列。在一些实施方案中,恒定区或部分是IgD的。在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:5所示的序列。在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:125所示的序列。

[0415] 在一些实施方案中,间隔子可以全部或部分源自IgG4和/或IgG2,并且可以含有突变,例如在一个或多个结构域中的一个或多个单氨基酸突变。在一些例子中,氨基酸修饰是在IgG4的铰链区中脯氨酸(P)对丝氨酸(S)的取代。在一些实施方案中,氨基酸修饰是减少糖基化异质性的谷氨酰胺(Q)对天冬酰胺(N)的取代,例如全长IgG4 Fc序列C_H2区中位置177处的N177Q突变、或在全长IgG4 Fc序列CH2区中位置176处的N176Q。

[0416] 其他示例性间隔子区包括源自CD8a、CD28、CTLA4、PD-1或Fcγ RIIIa的铰链区。在一些实施方案中,间隔子含有CD8a、CD28、CTLA4、PD-1或Fcγ RIIIa的截短的细胞外结构域或铰链区。在一些实施方案中,间隔子是截短的CD28铰链区。在一些实施方案中,短的寡肽或多肽接头(例如,长度在2与10个之间的氨基酸的接头,如含有丙氨酸或者丙氨酸和精氨酸的接头,例如丙氨酸三联体(AAA)或RAAA(SEQ ID NO:180))是存在的并形成在scFv与CAR的间隔子区之间的连接。在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:114所示的序列。在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:116所示的序列。在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:117-119中任一个所示的序列。在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:120所示的序列。在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:122所示的序列。在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:124所示的序列。

[0417] 在一些实施方案中,间隔子具有展现出与SEQ ID NO:1、3、4、5或29、114、116、117、118、119、120、122、124或125中任一个至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性的氨基酸序列。

[0418] 这个抗原识别结构域通常与一种或多种细胞内信号传导组分(如模拟通过抗原受体复合物(如TCR复合物)(在CAR的情况下)进行刺激和/或激活和/或经由另一种细胞表面受体传导信号的信号传导组分)连接。因此,在一些实施方案中,抗原结合组分(例如,抗体)连接至一个或多个跨膜和细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中,所述跨膜结构域与细胞外结构域融合。在一个实施方案中,使用天然地与受体(例如CAR)中的结构域之一相关的跨膜结构域。在一些情形中,通过氨基酸取代选择或修饰所述跨膜结构域以避免此类结构域与相同或不同表面膜蛋白的跨膜结构域结合,以最小化与所述受体复合物的其他成员

的相互作用。

[0419] 在一些实施方案中,跨膜结构域源自天然或合成来源。当来源是天然的时,在一些方面,所述结构域可以源自任何膜结合蛋白或跨膜蛋白。跨膜区包括源自以下项的那些跨膜区(即,包含以下项的至少一个或多个跨膜区):T细胞受体的α、β或ζ链,CD28,CD3ε,CD45,CD4,CD5,CD8,CD8a,CD9,CD16,CD22,CD33,CD37,CD64,CD80,CD86,CD134,CD137(4-1BB),CD154,CTLA-4或PD-1。可替代地,在一些实施方案中,跨膜结构域是合成的。在一些方面,合成跨膜结构域主要包含疏水性残基,例如亮氨酸和缬氨酸。在一些方面,将在合成跨膜结构域的每个末端发现苯丙氨酸、色氨酸和缬氨酸的三联体。在一些实施方案中,所述连接是通过接头、间隔子和/或一个或多个跨膜结构域来实现。跨膜结构域的示例性序列是或包含SEQ ID NO:8、115、121、123、178或179所示的序列。

[0420] 细胞内信号传导结构域包括模拟或接近以下的那些:通过天然抗原受体的信号、通过这种受体与共刺激受体的组合的信号、和/或仅通过共刺激受体的信号。在一些实施方案中,短的寡肽或多肽接头(例如,长度在2与10个之间的氨基酸的接头,如含有甘氨酸和丝氨酸的接头,例如甘氨酸-丝氨酸双联体)存在并形成CAR的跨膜结构域与胞质信号传导结构域之间的连接。

[0421] 受体(例如,CAR)通常包括至少一种或多种细胞内信号传导组分。在一些实施方案中,受体包括TCR复合物的细胞内组分,例如介导T细胞刺激和/或激活和细胞毒性的TCR CD3链,例如,CD3ζ链。因此,在一些方面,所述抗原结合部分连接至一个或多个细胞信号传导模块。在一些实施方案中,细胞信号传导模块包括CD3跨膜结构域、CD3细胞内信号传导结构域和/或其他CD跨膜结构域。在一些实施方案中,受体(例如,CAR)还包括一种或多种其他分子(如Fc受体γ、CD8、CD4、CD25或CD16)的一部分。例如,在一些方面,CAR或其他嵌合受体包括CD3-zeta(CD3-ζ)或Fc受体γ与CD8、CD4、CD25或CD16之间的嵌合分子。

[0422] 在一些实施方案中,在连接CAR或其他嵌合受体后,受体的胞质结构域或细胞内信号传导结构域刺激和/或激活免疫细胞(例如,被工程化以表达CAR的T细胞)的至少一种正常效应子功能或反应。例如,在一些情境下,CAR诱导T细胞的功能,如细胞溶解活性或T辅助活性,如细胞因子或其他因子的分泌。在一些实施方案中,使用抗原受体组分或共刺激分子的细胞内信号传导结构域的截短部分(例如,如果其转导效应子功能信号的话)代替完整的免疫刺激链。在一些实施方案中,所述一个或多个细胞内信号传导结构域包括T细胞受体(TCR)的胞质序列,并且在一些方面还包括共受体(其在天然背景下与此类受体并行起作用以在抗原受体接合后启动信号转导)和/或此类分子的任何衍生物或变体的那些,和/或具有相同功能能力的任何合成序列。

[0423] 在天然TCR的情况下,完全激活通常不仅需要通过TCR进行信号传导,还需要共刺激信号。因此,在一些实施方案中,为了促进完全激活,用于生成次级或共刺激信号的组分也被包括在所述CAR中。在其他实施方案中,所述CAR不包括用于生成共刺激信号的组分。在一些方面,另外的CAR在同一细胞中表达,并且提供用于生成次级或共刺激信号的组分。

[0424] 在一些方面,将T细胞刺激和/或激活描述为由两个类别的胞质信号传导序列来介导:通过TCR启动抗原依赖性初级刺激和/或激活的那些序列(初级胞质信号传导区域、结构域或序列)以及以非抗原依赖性方式作用以提供次级或共刺激信号的那些序列(次级胞质信号传导区域、结构域或序列)。在一些方面,CAR包括此类信号传导组分中的一种或两种。

[0425] 在一些方面，所述CAR包括调节所述TCR复合物的初级激活的初级胞质信号传导区域、结构域或序列。以刺激方式起作用的初级胞质信号传导区域、结构域或序列可以含有信号传导基序(其被称为基于免疫受体酪氨酸的激活基序或ITAM)。含有ITAM的初级胞质信号传导序列的例子包括源自以下的那些：TCRζ、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD8、CD22、CD79a、CD79b和CD66d。在一些实施方案中，所述CAR中的胞质信号传导分子含有源自CD3ζ的胞质信号传导结构域、其部分或序列。在一些实施方案中，CAR包括共刺激受体(例如CD28、4-1BB、OX40(CD134)、CD27、DAP10、DAP12、ICOS和/或其他共刺激受体)的信号传导区域和/或跨膜部分。在一些方面，相同的CAR包括初级胞质信号传导区域和共刺激信号传导组分。

[0426] 在一些实施方案中，一种或多种不同的重组受体可以含有一个或多个不同的细胞内信号传导区域或结构域。在一些实施方案中，初级胞质信号传导区域被包括于一个CAR内，而共刺激组分由另一种受体(例如，识别另一种抗原的另一种CAR)提供。在一些实施方案中，CAR包括在同一细胞上表达的激活或刺激CAR和共刺激CAR(参见WO 2014/055668)。

[0427] 在一些方面，细胞包括一种或多种刺激或激活CAR和/或共刺激CAR。在一些实施方案中，细胞还包括抑制性CAR(iCAR，参见Fedorov等人，Sci.Transl.Medicine,5(215)(2013))，如识别除了与疾病或病症相关和/或对所述疾病或病症具特异性的抗原以外的抗原的CAR，由此通过靶向疾病的CAR递送的激活信号由于抑制性CAR与其配体的结合而有所减小或被抑制，例如以减小脱靶效应。

[0428] 在某些实施方案中，细胞内信号传导结构域包含与CD3(例如，CD3-ζ)细胞内结构域连接的CD28跨膜和信号传导结构域。在一些实施方案中，细胞内信号传导结构域包含连接至CD3ζ细胞内结构域的嵌合CD28和CD137(4-1BB，TNFRSF9)共刺激结构域。

[0429] 在一些实施方案中，CAR在胞质部分中包含一个或多个(例如两个或更多个)共刺激结构域和初级胞质信号传导区域。示例性CAR包括CD3-ζ、CD28、CD137(4-1BB)、OX40(CD134)、CD27、DAP10、DAP12、NKG2D和/或ICOS的细胞内组分，如一个或多个细胞内信号传导区域或结构域。在一些实施方案中，嵌合抗原受体含有T细胞共刺激分子的细胞内信号传导区域或结构域，例如来自CD28、CD137(4-1BB)、OX40(CD134)、CD27、DAP10、DAP12、NKG2D和/或ICOS，在一些情况下，在跨膜结构域与细胞内信号传导区域或结构域之间。在一些方面，T细胞共刺激分子是CD28、CD137(4-1BB)、OX40(CD134)、CD27、DAP10、DAP12、NKG2D和/或ICOS中的一种或多种。

[0430] 在一些情况下，CAR被称为第一代、第二代和/或第三代CAR。在一些方面，第一代CAR是在抗原结合后仅提供CD3链诱导的信号的CAR；在一些方面，第二代CAR是提供这种信号和共刺激信号的CAR，例如包括来自共刺激受体(如CD28或CD137)的细胞内信号传导结构域的CAR；在一些方面，第三代CAR是包括不同共刺激受体的多个共刺激结构域的CAR。

[0431] 在一些实施方案中，嵌合抗原受体包括含有抗体或抗体片段的细胞外部分。在一些方面，嵌合抗原受体包括含有抗体或片段的细胞外部分和细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中，抗体或片段包括scFv，并且细胞内结构域含有ITAM。在一些方面，细胞内信号传导结构域包括CD3-ζ(CD3ζ)链的ζ链的信号传导结构域。在一些实施方案中，嵌合抗原受体包括连接细胞外结构域和细胞内信号传导结构域的跨膜结构域。在一些方面，跨膜结构域含有CD28的跨膜部分。在一些实施方案中，嵌合抗原受体含有T细胞共刺激分子的细胞内结构域。细胞外结构域和跨膜结构域可以直接或间接连接。在一些实施方案中，所述细胞

外结构域和跨膜通过间隔子(如本文描述的任何间隔子)连接。在一些实施方案中,受体含有衍生出跨膜结构域的分子的细胞外部分,如CD28细胞外部分。在一些实施方案中,嵌合抗原受体含有源自T细胞共刺激分子的细胞内结构域或其功能变体,如位于跨膜结构域与细胞内信号传导结构域之间。在一些方面,所述T细胞共刺激分子是CD28或4-1BB。

[0432] 例如,在一些实施方案中,CAR含有抗体(例如抗体片段)、是或含有CD28的跨膜部分或其功能变体的跨膜结构域、以及含有CD28的信号传导部分或其功能变体和CD3ζ的信号传导部分或其功能变体的细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中,CAR含有抗体(例如抗体片段)、是或含有CD28的跨膜部分或其功能变体的跨膜结构域、以及含有4-1BB的信号传导部分或其功能变体和CD3ζ的信号传导部分或其功能变体的细胞内信号传导结构域。在一些此类实施方案中,受体还包括间隔子,其含有Ig分子(如人Ig分子)的一部分,如Ig铰链,例如IgG4铰链,如仅铰链间隔子。

[0433] 在一些实施方案中,重组受体(例如,CAR)的跨膜结构域是或包括人CD28(例如,登录号P10747.1)或CD8a(登录号P01732.1)的跨膜结构域或其变体,如包含SEQ ID NO:8、115、178或179所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:8、115、178或179至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性的氨基酸序列的跨膜结构域;在一些实施方案中,重组受体的含有跨膜结构域的部分包含SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:9具有至少或至少约85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性的氨基酸序列。

[0434] 在一些实施方案中,重组受体(例如,CAR)的一种或多种细胞内信号传导组分含有人CD28的细胞内共刺激信号传导结构域或其功能变体或部分,如在天然CD28蛋白的位置186-187具有LL至GG取代的结构域。例如,细胞内信号传导结构域可以包含SEQ ID NO:10或11中所示的氨基酸序列或展现与SEQ ID NO:10或11至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,细胞内结构域包含4-1BB(例如,登录号Q07011.1)的细胞内共刺激信号传导结构域或其功能变体或部分,如SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列或展现与SEQ ID NO:12至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性的氨基酸序列。

[0435] 在一些实施方案中,重组受体(例如,CAR)的细胞内信号传导结构域包含人CD3ζ刺激信号传导结构域或其功能变体,如人CD3ζ的亚型3(登录号P20963.2)的112个AA的胞质结构域或如美国专利号7,446,190或美国专利号8,911,993中所述的CD3ζ信号传导结构域。例如,在一些实施方案中,细胞内信号传导结构域包含SEQ ID NO:13、14或15所示的氨基酸序列或展现与SEQ ID NO:13、14或15至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性的氨基酸序列。

[0436] 在一些方面,间隔子仅含有IgG的铰链区,如仅IgG4或IgG1的铰链,如SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:125所示的仅铰链间隔子。在其他实施方案中,间隔子是或含有任选地连接至CH2和/或CH3结构域的Ig铰链,例如IgG4源铰链。在一些实施方案中,间隔子是连接至CH2和CH3结构域的Ig铰链,例如IgG4铰链,如SEQ ID NO:4中所示。在一些实施方案中,间隔子是仅连接至CH3结构域的Ig铰链,例如IgG4铰链,如SEQ ID NO:3中所示。在一些实施方案中,

间隔子是或包含富甘氨酸-丝氨酸的序列或其他柔性接头,如已知的柔性接头。在一些实施方案中,间隔子是CD8a铰链,如SEQ ID NO:117-119中任一个所示;FcγRIIIa铰链,如SEQ ID NO:124所示;CTLA4铰链,如SEQ ID NO:120所示;或PD-1铰链,如SEQ ID NO:122所示。

[0437] 例如,在一些实施方案中,CAR包括抗体(如抗体片段,包括scFv)、间隔子(如含有免疫球蛋白分子的一部分(如铰链区和/或重链分子的一个或多个恒定区)的间隔子,如含有Ig铰链的间隔子)、含有CD28源跨膜结构域的全部或部分的跨膜结构域、CD28源细胞内信号传导结构域和CD3ζ信号传导结构域。在一些实施方案中,CAR包括抗体或片段(如scFv)、间隔子(如任何含Ig铰链的间隔子)、CD28源跨膜结构域、4-1BB源细胞内信号传导结构域和CD3ζ源信号传导结构域。

[0438] 由施用受试者的细胞表达的重组受体(如CAR)通常识别或特异性结合至在所治疗的疾病或病症或其细胞中表达、与所治疗的疾病或病症或其细胞相关和/或为所治疗的疾病或病症或其细胞所特有的分子。在特异性结合分子(例如,抗原)后,受体通常将免疫刺激性信号(如ITAM转导的信号)递送至细胞中,由此促进靶向疾病或病症的免疫应答。例如,在一些实施方案中,细胞表达CAR,其特异性结合由疾病或病症的细胞或组织表达的或与疾病或病症相关的抗原。非限制性示例性CAR序列如SEQ ID NO:126-177所示。

[0439] 在一些实施方案中,编码的CAR序列可以还包括将CAR引导或递送至表达CAR的细胞表面的信号序列或信号肽。在一些实施方案中,信号肽源自跨膜蛋白。在一些例子中,信号肽源自CD8a、CD33或IgG。示例性信号肽包括SEQ ID NO:21、75和76所示的序列或其变体。

[0440] 在一些实施方案中,CAR包括抗CD19抗体(如抗体片段,包括scFv)、间隔子(如含有免疫球蛋白分子的一部分(如铰链区和/或重链分子的一个或多个恒定区)的间隔子,如任何含有Ig铰链的间隔子或本文所述的其他间隔子)、含有CD28源跨膜结构域的全部或部分的跨膜结构域、CD28源细胞内信号传导结构域和CD3ζ信号传导结构域。在一些实施方案中,CAR包括抗CD19抗体或片段(如scFv)、间隔子(如任何含有Ig铰链的间隔子或本文所述的其他间隔子)、CD28源跨膜结构域、4-1BB源细胞内信号传导结构域和CD3ζ源信号传导结构域。在一些实施方案中,此类CAR构建体还包括例如CAR下游的T2A核糖体跳跃元件和/或tEGFR序列。

[0441] 在一些实施方案中,CAR包括抗BCMA抗体或片段(如本文所述的任何抗人BCMA抗体,包括sdAb和scFv)、间隔子(如任何含有Ig铰链的间隔子或本文所述的其他间隔子)、CD28跨膜结构域、CD28细胞内信号传导结构域、和CD3ζ信号传导结构域。在一些实施方案中,CAR包括抗BCMA抗体或片段(如本文所述的任何抗人BCMA抗体,包括sdAb和scFv)、间隔子(如任何含有Ig铰链的间隔子或本文所述的其他间隔子)、CD28跨膜结构域、4-1BB细胞内信号传导结构域、和CD3ζ信号传导结构域。在一些实施方案中,此类CAR构建体还包括例如CAR下游的T2A核糖体跳跃元件和/或tEGFR序列。

2.嵌合自身抗体受体(CAAR)

[0442] 在一些实施方案中,重组受体是嵌合自身抗体受体(CAAR)。在一些实施方案中,CAAR结合(例如特异性地结合)或识别自身抗体。在一些实施方案中,表达CAAR的细胞(例如工程化以表达CAAR的T细胞)可以用于结合至并杀伤表达自身抗体的细胞,而不是表达正常抗体的细胞。在一些实施方案中,表达CAAR的细胞可以用于治疗与自身抗原的表达相关的自身免疫性疾病,例如自身免疫性疾病。在一些实施方案中,表达CAAR的细胞可以靶向最终

产生自身抗体并在其细胞表面上展示所述自身抗体的B细胞，将这些B细胞标记为用于治疗干预的疾病特异性靶标。在一些实施方案中，CAAR表达细胞可以用于通过使用抗原特异性嵌合自身抗体受体靶向引起疾病的B细胞，有效靶向和杀伤自身免疫性疾病中的致病性B细胞。在一些实施方案中，重组受体是CAAR，例如美国专利申请公开号US 2017/0051035中所述的任何一种。

[0443] 在一些实施方案中，CAAR包含自身抗体结合结构域、跨膜结构域和一个或多个细胞内信号传导区域或结构域(也可互换地称为胞质信号传导结构域或区域)。在一些实施方案中，细胞内信号传导区域包含细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中，细胞内信号传导结构域是或包含初级信号传导区域、能够在T细胞中刺激和/或诱导初级激活信号的信号传导结构域、T细胞受体(TCR)组分的信号传导结构域(例如CD3-ζ(CD3ζ)链的ζ链的细胞内信号传导结构域或区域或其功能变体或信号传导部分)和/或包含基于免疫受体酪氨酸的激活基序(ITAM)的信号传导结构域。

[0444] 在一些实施方案中，自身抗体结合结构域包含自身抗原或其片段。自身抗原的选择可以取决于所靶向的自身抗体的类型。例如，所述自身抗原的选择可能是由于其识别与特定疾病状态(例如自身免疫性疾病，例如自身抗体介导的自身免疫性疾病)相关的靶细胞(例如B细胞)上的自身抗体。在一些实施方案中，自身免疫性疾病包括寻常型天疱疮(PV)。示例性自身抗原包括桥粒芯糖蛋白1(Dsg1)和Dsg3。

3.TCR

[0445] 在一些实施方案中，提供了工程化细胞(如T细胞)，其表达识别靶多肽(如肿瘤、病毒或自身免疫蛋白的抗原)的肽表位或T细胞表位的T细胞受体(TCR)或其抗原结合部分。在一些方面，TCR是或包括重组TCR。

[0446] 在一些实施方案中，“T细胞受体”或“TCR”是含有可变α和β链(也分别称为TCRα和TCRβ)或可变γ和δ链(也分别称为TCRα和TCRβ)的分子或其抗原结合部分，并且其能够特异性结合至与MHC分子结合的肽。在一些实施方案中，所述TCR呈αβ形式。通常，以αβ和γδ形式存在的TCR一般在结构上相似，但是表达它们的T细胞可以具有不同的解剖位置或功能。TCR可以在细胞的表面上发现或以可溶形式发现。通常，发现TCR在T细胞(或T淋巴细胞)的表面上，在此处它通常负责识别与主要组织相容性复合物(MHC)分子结合的抗原。

[0447] 除非另有说明，否则术语“TCR”应理解为涵盖完整的TCR以及其抗原结合部分或其抗原结合片段。在一些实施方案中，TCR是完整或全长TCR，包括呈αβ形式或γδ形式的TCR。在一些实施方案中，所述TCR是这样的抗原结合部分，其少于全长TCR但与在MHC分子中结合的特定肽结合(如与MHC-肽复合物结合)。在一些情况下，TCR的抗原结合部分或片段可以仅含有全长或完整TCR的结构性结构域的一部分，但是仍能够结合与完整TCR结合的肽表位(如MHC-肽复合物)。在一些情况下，抗原结合部分含有TCR的可变结构域(如TCR的可变α链和可变β链)，足以形成用于与特定MHC-肽复合物结合的结合位点。通常，TCR的可变链含有参与肽、MHC和/或MHC-肽复合物的识别的互补决定区。

[0448] 在一些实施方案中，TCR的可变结构域含有超变环或互补决定区(CDR)，其通常是抗原识别和结合能力和特异性的主要贡献者。在一些实施方案中，TCR的CDR或其组合形成给定TCR分子的全部或基本上全部的抗原结合位点。TCR链的可变区内的各个CDR通常通过框架区(FR)隔开，所述框架区通常在TCR分子之间展示出与CDR相比较低的可变性(参见例

如,Jores等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.U.S.A.87:9138,1990;Chothia等人,EMBO J.7:3745,1988;还参见Lefranc等人,Dev.Comp.Immunol.27:55,2003)。在一些实施方案中,CDR3是负责抗原结合或特异性的主要CDR,或者是在给定TCR可变区的用于所述肽-MHC复合物的加工肽部分的抗原识别和/或用于与其相互作用的三个CDR中最重要的CDR。在一些情境下,所述α链的CDR1可以与某些抗原肽的N末端部分相互作用。在一些情境下,所述β链的CDR1可以与所述肽的C末端部分相互作用。在一些情境下,CDR2对与所述MHC-肽复合物的MHC部分的相互作用或识别具有最强的作用或者是主要的负责CDR。在一些实施方案中,所述β-链的可变区可以含有另外的高变区(CDR4或HVR4),其通常参与超抗原结合而非抗原识别(Kotb(1995)Clinical Microbiology Reviews,8:411-426)。

[0449] 在一些实施方案中,TCR还可以含有恒定结构域、跨膜结构域和/或短胞质尾(参见例如,Janeway等人,Immunobiology:The Immune System in Health and Disease,第3版,Current Biology Publications,第4页:33,1997)。在一些方面,TCR的每条链可以具有一个N末端免疫球蛋白可变结构域、一个免疫球蛋白恒定结构域、跨膜区和位于C末端的短胞质尾。在一些实施方案中,TCR与参与介导信号转导的CD3复合物的不变蛋白质缔合。

[0450] 在一些实施方案中,TCR链含有一个或多个恒定结构域。例如,给定TCR链(例如,α链或β链)的细胞外部分可以含有两个与细胞膜相邻的免疫球蛋白样结构域,如可变结构域(例如,Vα或Vβ;通常基于Kabat编号为氨基酸1至116,Kabat等人,"Sequences of Proteins of Immunological Interest",US Dept.Health and Human Services,Public Health Service National Institutes of Health,1991,第5版)和恒定结构域(例如,α链恒定结构域或Cα,通常基于Kabat编号为链的位置117至259;或β链恒定结构域或Cβ,通常基于Kabat为链的位置117至295)。例如,在一些情况下,由两条链形成的TCR的细胞外部分含有两个膜近端恒定结构域和两个膜远端可变结构域,其中可变结构域各自含有CDR。TCR的恒定结构域可含有短连接序列,其中半胱氨酸残基形成二硫键,由此连接TCR的两条链。在一些实施方案中,TCR可在每条α和β链中具有另外的半胱氨酸残基,使得TCR在恒定结构域中含有两个二硫键。

[0451] 在一些实施方案中,所述TCR链含有跨膜结构域。在一些实施方案中,所述跨膜结构域带正电荷。在一些情况下,所述TCR链含有胞质尾。在一些情况下,结构允许TCR与其他分子(如CD3和其亚基)缔合。例如,含有恒定结构域与跨膜区的TCR可以将所述蛋白质锚定在细胞膜中并与所述CD3信号传导装置或复合物的不变亚基缔合。CD3信号传导亚基(例如,CD3γ、CD3δ、CD3ε和CD3ζ链)的细胞内尾含有TCR复合物的信号传导能力中所涉及的一个或多个基于免疫受体酪氨酸的激活基序或ITAM。

[0452] 在一些实施方案中,TCR可以是两条链α和β(或者任选地γ和δ)的异二聚体,或者其可以是单链TCR构建体。在一些实施方案中,TCR是含有两条单独链(α和β链或γ和δ链)的异二聚体,所述链是通过例如一个或多个二硫键连接。

[0453] 在一些实施方案中,TCR可以从一个或多个已知的TCR序列(如Vα,β链的序列)产生,所述一个或多个已知的TCR序列的基本上全长的编码序列是易于获得的。用于从细胞来源获得全长TCR序列(包括V链序列)的方法是熟知的。在一些实施方案中,编码TCR的核酸可以从多种来源获得,如通过一种或多种给定细胞内的或从所述一种或多种给定细胞分离的编码TCR的核酸的聚合酶链式反应(PCR)扩增获得,或者通过公众可获得的TCR DNA序列的

合成获得。

[0454] 在一些实施方案中,重组受体包括重组TCR和/或从天然存在的T细胞克隆的TCR。在一些实施方案中,从患者鉴定、分离靶抗原(例如,癌抗原)的高亲和力T细胞克隆,并将其引入细胞中。在一些实施方案中,已经在用人免疫系统基因(例如,人白细胞抗原系统或HLA)工程化的转基因小鼠中产生针对靶抗原的TCR克隆。参见例如肿瘤抗原(参见例如Parkhurst等人(2009)Clin Cancer Res.15:169-180和Cohen等人(2005)J Immunol.175:5799-5808。在一些实施方案中,使用噬菌体展示来分离针对靶抗原的TCR(参见,例如,Varela-Rohena等人(2008)Nat Med.14:1390-1395和Li(2005)Nat Biotechnol.23:349-354。

[0455] 在一些实施方案中,TCR是从生物来源获得,如来自细胞,如来自T细胞(例如,细胞毒性T细胞)、T细胞杂交瘤或其他公众可获得的来源。在一些实施方案中,T细胞可以从体内分离的细胞获得。在一些实施方案中,TCR是胸腺选择的TCR。在一些实施方案中,TCR是新表位限制性TCR。在一些实施方案中,T细胞可以是培养的T细胞杂交瘤或克隆。在一些实施方案中,TCR或其抗原结合部分可以从TCR序列的知识合成地产生。

[0456] 在一些实施方案中,TCR是从通过针对靶多肽抗原或其靶T细胞表位筛选候选TCR文库而鉴定或选择的TCR产生的。TCR文库可以通过扩增来自T细胞的Vα和Vβ库来产生,所述T细胞是从受试者分离,包括存在于PBMC、脾或其他淋巴器官中的细胞。在一些情况下,T细胞可以从肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)扩增。在一些实施方案中,TCR文库可以从$CD4^+$或$CD8^+$细胞产生。在一些实施方案中,TCR可以从正常或健康受试者的T细胞来源(即,正常TCR文库)扩增。在一些实施方案中,TCR可以从患病受试者的T细胞来源(即,患病TCR文库)扩增。在一些实施方案中,使用简并引物扩增Vα和Vβ的基因库,如通过在从人获得的样品(如T细胞)中进行RT-PCR。在一些实施方案中,scTv文库可以从天然Vα和Vβ文库组装,其中扩增的产物被克隆或组装以通过接头分开。取决于受试者和细胞的来源,所述文库可以是HLA等位基因特异性的。可替代地,在一些实施方案中,TCR文库可以通过亲本或支架TCR分子的诱变或多样化产生。在一些方面,如通过例如α或β链的诱变,使TCR经历定向进化。在一些方面,所述TCR的CDR内的特定残基被改变。在一些实施方案中,可以通过亲和力成熟来修饰选择的TCR。在一些实施方案中,可以选择抗原特异性T细胞,如通过筛选以评估针对所述肽的CTL活性。在一些方面,例如存在于抗原特异性T细胞上的TCR可以通过如结合活性来选择,例如对抗原的特定亲和力或亲合力。

[0457] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合部分是已经修饰或工程化的。在一些实施方案中,使用定向进化方法来产生具有改变的特性如具有较高的对特定MHC-肽复合物的亲和力的TCR。在一些实施方案中,定向进化是通过展示方法来实现,包括但不限于酵母展示(Holler等人,(2003)Nat Immunol,4,55-62;Holler等人,(2000)Proc Natl Acad Sci U S A,97,5387-92)、噬菌体展示(Li等人,(2005)Nat Biotechnol,23,349-54)或T细胞展示(Chervin等人,(2008)J Immunol Methods,339,175-84)。在一些实施方案中,展示途径涉及工程化或修饰已知的亲本或参考TCR。例如,在一些情况下,野生型TCR可以用作模板以用于产生诱变的TCR,其中CDR的一个或多个残基被突变,并且选择具有所需改变的特性(如对所需靶抗原具有更高的亲和力)的突变体。

[0458] 在一些实施方案中,用于生产或产生目标TCR的靶多肽的肽是已知的或可以按常

规容易地鉴定。在一些实施方案中,适用于产生TCR或抗原结合部分的肽可以基于目标靶多肽(如下文所述的靶多肽)中HLA限制性基序的存在来确定。在一些实施方案中,按常规使用计算机预测模型来鉴定肽。在一些实施方案中,对于预测MHC I类结合位点,此类结合模型包括但不限于ProPred1(Singh和Raghava(2001)Bioinformatics 17(12):1236-1237)和SYFPEITHI(参见Schuler等人,(2007)Immunoinformatics Methods in Mo lecular Biology,409(1):75-93 2007)。在一些实施方案中,MHC限制性表位是HLA-A0201,其在所有高加索人的约39%-46%中表达,并因此代表用于制备TCR或其他MHC-肽结合分子的MHC抗原的合适选择。

[0459] 已知使用计算机预测模型的HLA-A0201结合基序和蛋白酶体和免疫蛋白酶体的切割位点。用于预测MHC I类结合位点的此类模型包括但不限于ProPred1(更详细地描述于Singh和Raghava,ProPred:prediction of HLA-DR binding sites.BIOINFORMATICS 17(12):1236-1237 2001中)和SYFPEITHI(参见Schuler等人,SYFPEITHI,Database for Searching and T-Cell Epitope Prediction.in Immunoinformatics Methods in Molecular Biology,第409(1)卷:75-93 2007)

[0460] 在一些实施方案中,所述TCR或其抗原结合部分可以是重组产生的天然蛋白质或其突变形式(其中一种或多种特性(如结合特征)已经被改变)。在一些实施方案中,TCR可以来源于各种动物物种之一,如人、小鼠、大鼠或其他哺乳动物。TCR可以是细胞结合的或呈可溶形式。在一些实施方案中,出于所提供的方法的目的,所述TCR呈在细胞的表面上表达的细胞结合形式。

[0461] 在一些实施方案中,所述TCR是全长TCR。在一些实施方案中,所述TCR是抗原结合部分。在一些实施方案中,所述TCR是二聚体TCR(dTCR)。在一些实施方案中,所述TCR是单链TCR(sc-TCR)。在一些实施方案中,dTCR或scTCR具有如WO 03/020763、WO 04/033685、WO 2011/044186中所述的结构。

[0462] 在一些实施方案中,TCR含有对应于跨膜序列的序列。在一些实施方案中,所述TCR确实含有对应于胞质序列的序列。在一些实施方案中,所述TCR能够与CD3形成TCR复合物。在一些实施方案中,任何TCR(包括dTCR或scTCR)可以与在T细胞的表面上产生活性TCR的信号传导结构域连接。在一些实施方案中,所述TCR在细胞的表面上表达。

[0463] 在一些实施方案中,dTCR含有第一多肽(其中对应于TCRα链可变区序列的序列与对应于TCRα链恒定区细胞外序列的序列的N末端融合)和第二多肽(其中对应于TCRβ链可变区序列的序列与对应于TCRβ链恒定区细胞外序列的序列的N末端融合),所述第一和第二多肽通过二硫键连接。在一些实施方案中,所述键可以对应于天然二聚αβTCR中存在的天然链间二硫键。在一些实施方案中,所述链间二硫键不存在于天然TCR中。例如,在一些实施方案中,可以将一个或多个半胱氨酸掺入dTCR多肽对的恒定区细胞外序列中。在一些情况下,可能需要天然和非天然二硫键。在一些实施方案中,所述TCR含有跨膜序列以锚定至膜。

[0464] 在一些实施方案中,dTCR含有TCRα链(含有可变α结构域、恒定α结构域和附接至恒定α结构域C末端的第一二聚化基序)和TCRβ链(包含可变β结构域、恒定β结构域和附接至恒定β结构域C末端的第一二聚化基序),其中所述第一和第二二聚化基序易于相互作用以在第一二聚化基序的氨基酸与第二二聚化基序的氨基酸之间形成共价键,从而将TCRα链与TCRβ链连接在一起。

[0465] 在一些实施方案中,TCR是scTCR。通常,可以使用合适的已知方法来产生scTCR,参见例如Soo Hoo,W.F.等人PNAS(USA)89,4759(1992);Wülfing,C.和Plückthun,A.,J.Mol.Biol.242,655(1994);Kurucz,I.等人PNAS(USA)90 3830(1993);国际公开PCT号WO 96/13593、WO 96/18105、WO 99/60120、WO 99/18129、WO 03/020763、WO 2011/044186;和Schlueter,C.J.等人J.Mol.Biol.256,859(1996)。在一些实施方案中,scTCR含有引入的非天然链间二硫键以促进TCR链的缔合(参见例如,国际公开PCT号WO 03/020763)。在一些实施方案中,scTCR是非二硫键连接的截短的TCR,其中融合至其C末端的异源亮氨酸拉链促进链缔合(参见例如,国际公开PCT号WO 99/60120)。在一些实施方案中,scTCR含有TCRα可变结构域,其通过肽接头共价连接至TCRβ可变结构域(参见例如,国际公开PCT号WO 99/18129)。

[0466] 在一些实施方案中,scTCR含有由对应于TCRα链可变区的氨基酸序列构成的第一区段、由对应于TCRβ链可变区序列的氨基酸序列构成的第二区段(融合至对应于TCRβ链恒定结构域细胞外序列的氨基酸序列的N末端)和将第一区段的C末端连接至第二区段的N末端的接头序列。

[0467] 在一些实施方案中,scTCR含有第一区段(其由与α链细胞外恒定结构域序列的N末端融合的α链可变区序列构成)和第二区段(其由与序列β链细胞外恒定和跨膜序列的N末端融合的β链可变区序列构成)以及任选地接头序列(其将所述第一区段的C末端连接至所述第二区段的N末端)。

[0468] 在一些实施方案中,scTCR含有第一区段(其由与β链细胞外恒定结构域序列的N末端融合的TCRβ链可变区序列构成)和第二区段(其由与序列α链细胞外恒定和跨膜序列的N末端融合的α链可变区序列构成)以及任选地接头序列(其将所述第一区段的C末端连接至所述第二区段的N末端)。

[0469] 在一些实施方案中,scTCR的连接所述第一和第二TCR区段的接头可以是能够形成单多肽链同时保留TCR结合特异性的任何接头。在一些实施方案中,接头序列可例如具有式-P-AA-P-,其中P是脯氨酸并且AA代表氨基酸序列,其中所述氨基酸是甘氨酸和丝氨酸。在一些实施方案中,所述第一和第二区段配对,使得其可变区序列定向用于这种结合。因此,在一些情况下,所述接头具有足够的长度以跨越所述第一区段的C末端与所述第二区段的N末端之间的距离,或反之亦然,但是不能太长以阻断或减少所述scTCR与所述靶配体的结合。在一些实施方案中,所述接头可以含有从或从约10至45个氨基酸,如10至30个氨基酸或26至41个氨基酸残基,例如29、30、31或32个氨基酸。在一些实施方案中,接头具有式-PGGG-(SGGGG)5-P-,其中P是脯氨酸,G是甘氨酸并且S是丝氨酸(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,所述接头具有序列GSADDAKKDAAKKDGKS(SEQ ID NO:17)

[0470] 在一些实施方案中,scTCR含有共价二硫键,其将α链的恒定结构域的免疫球蛋白区域的残基连接至β链的恒定结构域的免疫球蛋白区域的残基。在一些实施方案中,天然TCR中不存在链间二硫键。例如,在一些实施方案中,可以将一个或多个半胱氨酸掺入scTCR多肽的第一和第二区段的恒定区细胞外序列中。在一些情况下,可能需要天然和非天然二硫键。

[0471] 在含有引入的链间二硫键的dTCR或scTCR的一些实施方案中,不存在天然二硫键。在一些实施方案中,用形成天然链间二硫键的一个或多个天然半胱氨酸取代另一残基,如

取代丝氨酸或丙氨酸。在一些实施方案中，可以通过使第一和第二区段上的非半胱氨酸残基突变为半胱氨酸来形成引入的二硫键。TCR的示例性非天然二硫键描述于已公开的国际PCT号WO2006/000830中。

[0472] 在一些实施方案中，TCR或其抗原结合片段对靶抗原以平衡结合常数展现出亲和力，所述平衡结合常数在或在约10^{-5}与10^{-12}M之间以及其中的所有单独值和范围。在一些实施方案中，靶抗原是MHC-肽复合物或配体。

[0473] 在一些实施方案中，编码TCR(如α和β链)的一种或多种核酸可以通过PCR、克隆或其他合适的方法扩增，并且克隆到一种或多种合适的表达载体中。所述表达载体可以是任何合适的重组表达载体，并且可以用于转化或转染任何合适的宿主。合适的载体包括设计用于繁殖和扩增或用于表达或用于两者的那些，如质粒和病毒。

[0474] 在一些实施方案中，载体可以是以下系列的载体：pUC系列(Fermentas Life Sciences)、pBluescript系列(Stratagene，加利福尼亚州拉霍亚)、pET系列(Novagen，威斯康星州麦迪逊)、pGEX系列(Pharmacia Biotech，瑞典乌普萨拉)或pEX系列(Clontech，加利福尼亚州帕罗奥图)。在一些情况下，也可以使用噬菌体载体，如λG10、λGT11、λZapII(Stratagene)、λEMBL4和λNM1149。在一些实施方案中，可以使用植物表达载体，并且包括pBI01、pBI101.2、pBI101.3、pBI121和pBIN19(Clontech)。在一些实施方案中，动物表达载体包括pEUK-C1、pMAM和pMAMneo(Clontech)。在一些实施方案中，使用病毒载体，如逆转录病毒载体。

[0475] 在一些实施方案中，可以使用标准重组DNA技术来制备所述重组表达载体。在一些实施方案中，载体可以含有调节序列，如转录和翻译起始和终止密码子，其对引入载体的宿主(例如，细菌、真菌，植物或动物)的类型具特异性，酌情并考虑所述载体是基于DNA还是基于RNA。在一些实施方案中，载体可以含有非天然启动子，其可操作地连接至编码TCR或抗原结合部分(或其他MHC-肽结合分子)的核苷酸序列。在一些实施方案中，启动子可以是非病毒启动子或病毒启动子，如巨细胞病毒(CMV)启动子、SV40启动子、RSV启动子和在鼠干细胞病毒的长末端重复序列中发现的启动子。还设想其他已知的启动子。

[0476] 在一些实施方案中，为了产生编码TCR的载体，将α和β链从表达目标TCR的T细胞克隆分离的总cDNA进行PCR扩增，并将其克隆到表达载体中。在一些实施方案中，将所述α和β链克隆到同一载体中。在一些实施方案中，将所述α和β链克隆到不同的载体中。在一些实施方案中，将所产生的α和β链掺入逆转录病毒(例如，慢病毒)载体中。

4.多靶向

[0477] 在一些实施方案中，细胞和方法包括多靶向策略，例如在细胞上表达两种或更多种基因工程化受体，每种受体识别相同或不同的抗原，并且通常各自包括不同的细胞内信号传导组分。此类多靶向策略描述于例如以下文献中：PCT公开号WO 2014055668 A1(描述了激活和共刺激CAR的组合，例如靶向单独存在于脱靶(例如，正常细胞)上，但仅一起存在于待治疗疾病或病症的细胞上的两种不同抗原)和Fedorov等人，Sci.Transl.Medicine，5(215)(2013)(描述了表达激活和抑制性CAR的细胞，例如激活CAR结合同时在正常或非患病细胞和待治疗疾病或病症的细胞上表达的一种抗原，并且抑制性CAR结合仅在正常细胞或不希望治疗的细胞上表达的另一种抗原的那些细胞)。

[0478] 例如，在一些实施方案中，细胞包括表达第一基因工程化抗原受体(例如，CAR或

TCR)的受体,所述受体通常在特异性结合第一受体所识别的抗原(例如,第一抗原)后,能够将激活信号诱导至细胞。在一些实施方案中,细胞还包括第二基因工程化抗原受体(例如,CAR或TCR),例如嵌合共刺激受体,所述受体通常在特异性结合第二受体所识别的第二抗原后,能够将共刺激信号诱导至免疫细胞。在一些实施方案中,第一抗原与第二抗原是相同的。在一些实施方案中,第一抗原与第二抗原是不同的。

[0479] 在一些实施方案中,第一和/或第二基因工程化抗原受体(例如,CAR或TCR)能够将激活信号诱导至细胞。在一些实施方案中,受体包括含有ITAM或ITAM样基序的细胞内信号传导组分。在一些实施方案中,由第一受体诱导的激活涉及信号转导或细胞中蛋白质表达的变化,导致启动免疫应答(例如ITAM磷酸化)和/或启动ITAM介导的信号转导级联、形成免疫突触和/或所结合受体(例如CD4或CD8等)附近的分子的聚簇、激活一种或多种转录因子(例如NF-κB和/或AP-1)和/或诱导因子(例如细胞因子)的基因表达、增殖和/或存活。

[0480] 在一些实施方案中,第一和/或第二受体包括共刺激受体(如CD28、CD137(4-1BB)、OX40和/或ICOS)的细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中,第一和第二受体包括不同共刺激受体的细胞内信号传导结构域。在一个实施方案中,第一受体含有CD28共刺激信号传导区域,并且第二受体含有4-1BB共刺激信号传导区域,或反之亦然。

[0481] 在一些实施方案中,第一和/或第二受体包括含有ITAM或ITAM样基序的细胞内信号传导结构域和共刺激受体的细胞内信号传导结构域。

[0482] 在一些实施方案中,第一受体含有包含ITAM或ITAM样基序的细胞内信号传导结构域,并且第二受体含有共刺激受体的细胞内信号传导结构域。与在相同细胞中诱导的激活信号组合的共刺激信号是导致免疫应答的共刺激信号,所述免疫应答是例如稳健且持续的免疫应答,如增加的基因表达、细胞因子和其他因子的分泌、以及T细胞介导的效应子功能(如细胞杀伤)。

[0483] 在一些实施方案中,单独的第一受体的连接和单独的第二受体的连接都不会诱导稳健的免疫应答。在一些方面,如果仅连接一个受体,则细胞变得耐受抗原或对抗原无反应,或被抑制,和/或不被诱导增殖或分泌因子或实现效应子功能。然而,在一些此类实施方案中,在连接多种受体时,如在遇到表达第一和第二抗原的细胞时,实现所需反应,如完全免疫激活或刺激,例如如通过一种或多种细胞因子的分泌、增殖、持久性和/或执行免疫效应子功能(如靶细胞的细胞毒性杀伤)所指示的。

[0484] 在一些实施方案中,表达重组受体的细胞还包括抑制性CAR(iCAR,参见Fedorov等人,Sci.Transl.Medicine,5(215)(2013)),如识别除了与疾病或病症相关和/或为疾病或病症所特有的抗原以外的抗原的CAR,由此通过抑制性CAR与其配体的结合而减小或抑制经由疾病靶向CAR递送的激活信号,例如以减小脱靶效应。

[0485] 在一些实施方案中,两种受体分别将激活和抑制信号诱导至细胞,使得一种受体与其抗原的结合激活细胞或诱导反应,但是第二抑制性受体与其抗原的结合诱导了抑制或减弱所述反应的信号。例子是激活CAR与抑制性CAR或iCAR的组合。例如,可以使用这种策略,其中激活CAR结合在疾病或病症中表达但也在正常细胞上表达的抗原,并且抑制性受体结合在正常细胞上表达但不在疾病或病症的细胞上表达的单独抗原。

[0486] 在一些方面,嵌合受体是或包括抑制性CAR(例如,iCAR),并且包括减弱或抑制免疫应答(例如细胞中ITAM和/或共同刺激促进的应答)的细胞内组分。此类细胞内信号传导

组分的示例是在免疫检查点分子(包括PD-1、CTLA4、LAG3、BTLA、OX2R、TIM-3、TIGIT、LAIR-1、PGE2受体、EP2/4腺苷受体(包括A2AR))上发现的那些组分。在一些方面,工程化细胞包括抑制性CAR,所述抑制性CAR包含这样的抑制性分子的信号传导结构域或源自这样的抑制性分子的信号传导结构域,使得其起到减弱细胞的应答(例如,由激活和/或共刺激性CAR诱导)的作用。

[0487] 在一些实施方案中,多靶向策略用于以下情况:其中与特定疾病或病症相关的抗原在未患病细胞上表达和/或在工程化细胞本身上表达,所述表达为瞬时表达(例如,在与基因工程化相关的刺激后)或永久表达。在此类情况下,通过需要连接两个分开的和单独特异性抗原受体,可以改善特异性、选择性和/或功效。

[0488] 在一些实施方案中,多种抗原(例如第一和第二抗原)在所靶向的细胞、组织或疾病或病症上(例如在癌细胞上)表达。在一些方面,细胞、组织、疾病或病症是多发性骨髓瘤或多发性骨髓瘤细胞。在一些实施方案中,多种抗原中的一种或多种通常也在不需要用细胞疗法靶向的细胞(例如正常或未患病细胞或组织,和/或工程化细胞本身)上表达。在此类实施方案中,通过需要连接多个受体以实现细胞的反应,实现特异性和/或功效。

B.用于基因工程的细胞和细胞的制备

[0489] 表达受体并通过所提供的方法施用的细胞包括工程化细胞。基因工程通常涉及将编码重组或工程化组分的核酸引入含有细胞的组合物中,如通过逆转录病毒转导、转染或转化。

[0490] 在一些实施方案中,核酸是异源的,即通常不存在于细胞或从细胞获得的样品中,如从另一种生物或细胞获得的核酸,例如,所述核酸通常不在被工程化的细胞和/或衍生这种细胞的生物中发现。在一些实施方案中,核酸不是天然存在的如自然界中未发现的核酸,包括包含编码来自多种不同细胞类型的各种结构域的核酸的嵌合组合的核酸。

[0491] 细胞通常是真核细胞,例如哺乳动物细胞,并且通常是人细胞。在一些实施方案中,所述细胞源自血液、骨髓、淋巴或淋巴器官,是免疫系统的细胞,如先天或适应性免疫的细胞,例如骨髓或淋巴细胞,包括淋巴细胞,通常为T细胞和/或NK细胞。其他示例性细胞包括干细胞,如多潜能干细胞和多能干细胞,包括诱导多能干细胞(iPSC)。细胞通常是原代细胞如直接从受试者分离和/或从受试者分离并冷冻的那些原代细胞。在一些实施方案中,细胞包括T细胞或其他细胞类型的一个或多个亚组,如整个T细胞群、$CD4^+$细胞、$CD8^+$细胞及其亚群,如由以下各项所定义的那些亚群:功能、激活状态、成熟度、分化的可能性、扩增、再循环、定位和/或持久能力、抗原特异性、抗原受体类型、在特定器官或区室中的存在、标记或细胞因子分泌特征和/或分化程度。关于待治疗的受试者,细胞可以是同种异体的和/或自体的。所述方法包括现成的方法。在一些方面,如对于现有技术,所述细胞是多能的和/或多潜能的,如干细胞,如诱导多能干细胞(iPSC)。在一些实施方案中,所述方法包括从受试者分离细胞、制备、加工、培养和/或将它们工程化,并在冷冻保存之前或之后将它们重新引入同一受试者中。

[0492] T细胞和/或$CD4^+$和/或$CD8^+$ T细胞的亚型和亚群包括幼稚T(T_N)细胞、效应T细胞(T_{EFF})、记忆T细胞及其亚型(如干细胞记忆T(T_{SCM})、中枢记忆T(T_{CM}),效应记忆T(T_{EM})或终末分化效应记忆T细胞)、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、未成熟T细胞、成熟T细胞、辅助T细胞、细胞毒性T细胞、粘膜相关不变T(MAIT)细胞、天然存在和适应性调节T(Treg)细胞、辅助T细胞

(如TH1细胞、TH2细胞、TH3细胞、TH17细胞、TH9细胞、TH22细胞、滤泡辅助细胞T细胞)、α/βT细胞和δ/γT细胞。

[0493] 在一些实施方案中,所述细胞是天然杀伤(NK)细胞。在一些实施方案中,所述细胞是单核细胞或粒细胞,例如骨髓细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、树突细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和/或嗜碱性粒细胞。

[0494] 在一些实施方案中,所述细胞包括经由基因工程引入的一种或多种核酸,从而表达此类核酸的重组或基因工程化产物。在一些实施方案中,核酸是异源的,即通常不存在于细胞或从细胞获得的样品中,如从另一种生物或细胞获得的核酸,例如,所述核酸通常不在被工程化的细胞和/或衍生这种细胞的生物中发现。在一些实施方案中,核酸不是天然存在的如自然界中未发现的核酸,包括包含编码来自多种不同细胞类型的各种结构域的核酸的嵌合组合的核酸。

[0495] 在一些实施方案中,工程化细胞的制备包括一个或多个培养和/或制备步骤。用于引入编码转基因受体(如CAR)的核酸的细胞可以从样品(如生物样品,例如从受试者获得或源自受试者的生物样品)分离。在一些实施方案中,分离出细胞的受试者是患有疾病或病症或需要细胞疗法或将对其施用细胞疗法的受试者。在一些实施方案中,所述受试者是需要特定治疗性干预(如过继细胞疗法,其中细胞被分离、加工和/或工程化)的人。

[0496] 因此,在一些实施方案中,细胞是原代细胞,例如原代人细胞。样品包括直接取自受试者的组织、流体和其他样品,以及来自一个或多个加工步骤(如分离、离心、基因工程化(例如用病毒载体转导)、洗涤和/或孵育)的样品。所述生物样品可以是直接从生物来源获得的样品或经过加工的样品。生物样品包括但不限于体液(如血液、血浆、血清、脑脊液、滑液、尿液和汗液)、组织和器官样品,包括由其衍生的加工样品。

[0497] 在一些方面,细胞从其中衍生或分离的样品是血液或血液衍生的样品,或者是或源自单采术或白细胞单采术产物。示例性样品包括全血、外周血单核细胞(PBMC)、白细胞、骨髓、胸腺、组织活检、肿瘤、白血病、淋巴瘤、淋巴结、肠相关淋巴组织、粘膜相关淋巴组织、脾、其他淋巴组织、肝、肺、胃、肠、结肠、肾、胰腺、乳房、骨、前列腺、子宫颈、睾丸、卵巢、扁桃体或其他器官和/或由其衍生的细胞。在细胞疗法(例如过继细胞疗法)的背景下,样品包括来自自体和同种异体来源的样品。

[0498] 在一些实施方案中,细胞源自细胞系,例如T细胞系。在一些实施方案中,细胞获得自异种来源,例如获得自小鼠、大鼠、非人灵长类动物和猪。

[0499] 在一些实施方案中,细胞的分离包括一个或多个制备和/或基于非亲和力的细胞分离步骤。在一些例子中,将细胞在存在一种或多种试剂的情况下洗涤、离心和/或孵育,例如以去除不需要的组分、针对所需组分进行富集、裂解或去除对特定试剂敏感的细胞。在一些例子中,基于一种或多种特性(如密度、粘附特性、尺寸、对特定组分的敏感性和/或抗性)分离细胞。

[0500] 在一些例子中,来自受试者的循环血液的细胞例如通过单采术或白细胞单采术获得。在一些方面,样品含有淋巴细胞,包括T细胞、单核细胞、粒细胞、B细胞、其他有核白细胞、红细胞和/或血小板,并且在一些方面含有除红细胞和血小板之外的细胞。

[0501] 在一些实施方案中,洗涤从受试者收集的血细胞,例如以去除血浆级分并将细胞置于适当的缓冲液或介质中以用于随后的加工步骤。在一些实施方案中,用磷酸盐缓冲盐

水(PBS)洗涤所述细胞。在一些实施方案中,所述洗涤溶液缺乏钙和/或镁和/或许多或所有二价阳离子。在一些方面,根据制造商的说明书,通过半自动"流通"离心机(例如,Cobe 2991细胞加工器,Baxter)完成洗涤步骤。在一些方面,根据制造商的说明书,通过切向流过滤(TFF)完成洗涤步骤。在一些实施方案中,洗涤后将细胞重悬于多种生物相容性缓冲液(例如像不含Ca^{++}/Mg^{++}的PBS)中。在某些实施方案中,去除血细胞样品的组分并将所述细胞直接重悬于培养基中。

[0502] 在一些实施方案中,所述方法包括基于密度的细胞分离方法,如通过裂解红细胞并通过Percoll或Ficoll梯度离心而从外周血制备白细胞。

[0503] 在一些实施方案中,分离方法包括基于细胞中一种或多种特定分子(如表面标记,例如表面蛋白、细胞内标记或核酸)的表达或存在来分离不同细胞类型。在一些实施方案中,可以使用任何已知的基于此类标记的用于分离的方法。在一些实施方案中,分开是基于亲和力或基于免疫亲和力的分开。例如,在一些方面,所述分离包括基于所述细胞的一种或多种标记(通常为细胞表面标记)的表达或表达水平来分离细胞和细胞群,例如通过和与此类标记特异性结合的抗体或结合配偶体一起孵育,然后通常是洗涤步骤和从那些未与所述抗体或结合配偶体结合的细胞中分离已结合所述抗体或结合配偶体的细胞。

[0504] 此类分离步骤可以基于阳性选择(其中保留已经结合所述试剂的细胞以供进一步使用)和/或阴性选择(其中保留未与所述抗体或结合配偶体结合的细胞)。在一些例子中,保留两种级分以供进一步使用。在一些方面,在没有可用于特异性鉴定异质群体中的细胞类型的抗体的情况下,阴性选择可能特别有用,使得最好基于由除所需群体之外的细胞表达的标记进行分离。

[0505] 所述分离不需要导致100%富集或去除特定细胞群或表达特定标记的细胞。例如,针对特定类型的细胞(如表达标记的那些)的阳性选择或富集是指增加此类细胞的数量或百分比,但不需要导致不表达所述标记的细胞的完全不存在。同样地,特定类型的细胞(如表达标记的那些)的阴性选择、去除或耗尽是指减少此类细胞的数量或百分比,但不需要导致所有此类细胞的完全去除。

[0506] 在一些例子中,进行多轮分离步骤,其中来自一个步骤的阳性或阴性选择的级分经受另一个分离步骤,如随后的阳性或阴性选择。在一些例子中,单个分离步骤可以同时耗尽表达多种标记的细胞,如通过将细胞与多种抗体或结合配偶体(每种抗体或结合配偶体对被靶向用于阴性选择的标记具特异性)一起孵育。同样地,通过将细胞与在各种细胞类型上表达的多种抗体或结合配偶体一起孵育,可以同时阳性选择多种细胞类型。

[0507] 例如,在一些方面,T细胞的特定亚群,如对一种或多种表面标记呈阳性或高水平表达的细胞(例如$CD28^+$、$CD62L^+$、$CCR7^+$、$CD27^+$、$CD127^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD45RA^+$和/或$CD45RO^+$ T细胞)通过阳性或阴性选择技术来分离。

[0508] 例如,可以使用抗CD3/抗CD28缀合的磁珠(例如,DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T Cell Expander)阳性选择$CD3^+$、$CD28^+$ T细胞。

[0509] 在一些实施方案中,通过经由阳性选择富集特定细胞群,或经由阴性选择耗尽特定细胞群来进行分离。在一些实施方案中,通过将细胞与一种或多种抗体或其他结合剂一起孵育来完成阳性或阴性选择,所述一种或多种抗体或其他结合剂与分别在阳性或阴性选择的细胞上表达或以相对较高水平(标记^{高})(标记$^+$)的一种或多种表面标记特异性结合。

[0510] 在一些实施方案中，通过阴性选择在非T细胞(如B细胞、单核细胞或其他白细胞，如CD14)上表达的标记，将T细胞与PBMC样品分离。在一些方面，$CD4^+$或$CD8^+$选择步骤用于分离$CD4^+$辅助T细胞和$CD8^+$细胞毒性T细胞。通过对在一种或多种幼稚、记忆和/或效应T细胞亚群上表达或以相对较高程度表达的标记的阳性或阴性选择，可以将此类$CD4^+$和$CD8^+$群体还分类成亚群。

[0511] 在一些实施方案中，如通过基于与相应子群体相关的表面抗原进行阳性或阴性选择，将$CD8^+$细胞针对幼稚、中枢记忆、效应子记忆和/或中枢记忆干细胞进一步富集或耗尽。在一些实施方案中，针对中枢记忆T(T_{CM})细胞进行富集以增加功效，如以改善施用后的长期存活、扩增和/或植入，这在一些方面在此类亚群中特别稳健。参见Terakura等人，Blood.1:72-82(2012)；Wang等人，J Immunother.35(9):689-701(2012)。在一些实施方案中，组合富含TCM的$CD8^+$ T细胞与$CD4^+$ T细胞进一步增强功效。

[0512] 在实施方案中，记忆T细胞存在于$CD8^+$外周血淋巴细胞的$CD62L^+$和CD62L-两个子集中。可以将PBMC针对CD62L-$CD8^+$和/或$CD62L^+CD8^+$级分进行富集或耗尽，如使用抗CD8和抗CD62L抗体。

[0513] 在一些实施方案中，中枢记忆T(T_{CM})细胞的富集是基于CD45RO、CD62L、CCR7、CD28、CD3和/或CD 127的阳性或高表面表达；在一些方面，它是基于对表达或高度表达CD45RA和/或颗粒酶B的细胞的阴性选择。在一些方面，通过表达CD4、CD14、CD45RA的细胞的耗尽和表达CD62L的细胞的阳性选择或富集来进行富含T_{CM}细胞的$CD8^+$群体的分离。在一个方面，中枢记忆T(T_{CM})细胞的富集从基于CD4表达所选择的阴性细胞级分开始进行，所述阴性细胞级分基于CD14和CD45RA的表达进行阴性选择且基于CD62L进行阳性选择。在一些方面这种选择是同时进行的，而在其他方面以任何顺序依次进行。在一些方面，用于制备$CD8^+$细胞群或亚群的相同的基于CD4表达的选择步骤也用于生成$CD4^+$细胞群或亚群，使得来自基于CD4的分离的阳性和阴性级分被保留并用于所述方法的后续步骤中，任选地在一个或多个其他阳性或阴性选择步骤之后。

[0514] 在特定例子中，PBMC样品或其他白细胞样品进行CD4+细胞的选择，其中保留了阴性和阳性级分。然后所述阴性级分基于CD14和CD45RA或CD19的表达进行阴性选择，并基于中枢记忆T细胞(如CD62L或CCR7)的标记特征进行阳性选择，其中以任何顺序进行所述阳性和阴性选择。

[0515] 通过鉴定具有细胞表面抗原的细胞群，将CD4+ T辅助细胞分类为幼稚、中枢记忆和效应细胞。$CD4^+$淋巴细胞可以通过标准方法获得。在一些实施方案中，幼稚$CD4^+$ T淋巴细胞是CD45RO-、$CD45RA^+$、$CD62L^+$、$CD4^+$T细胞。在一些实施方案中，中枢记忆$CD4^+$细胞是$CD62L^+$且$CD45RO^+$。在一些实施方案中，效应子$CD4^+$细胞是CD62L-和CD45RO-。

[0516] 在一个例子中，为了通过阴性选择富集$CD4^+$细胞，单克隆抗体混合剂通常包括针对CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR和CD8的抗体。在一些实施方案中，所述抗体或结合配偶体与固体支持物或基质(如磁珠或顺磁珠)结合，以允许细胞分离以用于阳性和/或阴性选择。例如，在一些实施方案中，使用免疫磁性(或亲和磁性)分开技术来分开或分离细胞和细胞群(综述于Methods in Molecular Medicine，第58卷:Metastasis Research Protocols，第2卷:Cell Behavior In vitro and In vivo，第17-25页S.A.Brooks和U.Schumacher编辑©Humana Press Inc.，新泽西州托托瓦)。

[0517] 在一些方面,将待分离的细胞的样品或组合物与小的可磁化或磁响应材料(如磁响应颗粒或微粒,如顺磁珠(例如像Dynalbeads或MACS珠))一起孵育。磁响应材料(例如,颗粒)通常直接或间接地附着于结合配偶体(例如,抗体),所述结合配偶体与希望分离(例如,希望阴性地或阳性地选择)的一个细胞、多个细胞或细胞群上存在的分子(例如,表面标记)特异性结合。

[0518] 在一些实施方案中,所述磁性颗粒或珠包含与特异性结合成员(如抗体或其他结合配偶体)结合的磁响应材料。有许多在磁分离方法中使用的熟知的磁响应材料。合适的磁性颗粒包括在Molday,美国专利号4,452,773和欧洲专利说明书EP 452342B中所述的那些,将所述专利通过引用特此并入。胶体大小的颗粒(例如在Owen美国专利号4,795,698和Liberti等人,美国专利号5,200,084中所述的那些)是其他的例子。

[0519] 孵育通常在这样的条件下进行,由此抗体或结合配偶体或者与附着于磁性颗粒或珠的此类抗体或结合配偶体特异性结合的分子(如二抗或其他试剂)与细胞表面分子(如果存在于所述样品内的细胞上的话)特异性结合。

[0520] 在一些方面,将样品置于磁场中,并且具有附着于其上的磁响应或可磁化颗粒的那些细胞将被吸引到磁体并与未标记的细胞分离。对于阳性选择,保留被磁铁吸引的细胞;对于阴性选择,保留未被吸引的细胞(未标记的细胞)。在一些方面,在同一选择步骤期间进行阳性和阴性选择的组合,其中保留阳性和阴性级分并进一步处理或经受另外的分离步骤。

[0521] 在某些实施方案中,磁响应颗粒被包被在一抗或其他结合伴侣、二抗、凝集素、酶或链霉亲和素中。在某些实施方案中,所述磁性颗粒通过对一种或多种标记具特异性的一抗的包被而附着于细胞。在某些实施方案中,用一抗或结合配偶体标记所述细胞而不是珠,并且然后添加细胞类型特异性二抗或其他结合配偶体(例如链霉亲和素)包被的磁性颗粒。在某些实施方案中,将链霉亲和素包被的磁性颗粒与生物素化的一抗或二抗结合使用。

[0522] 在一些实施方案中,磁响应颗粒保持附着于所述细胞,所述细胞随后被孵育,培养和/或工程化;在一些方面,所述颗粒保持附着于所述细胞以用于施用患者。在一些实施方案中,从所述细胞中去除可磁化或磁响应颗粒。从细胞中去除可磁化颗粒的方法是已知的,并且包括例如使用竞争的非标记抗体和与可切割接头缀合的可磁化颗粒或抗体。在一些实施方案中,所述可磁化颗粒是可生物降解的。

[0523] 在一些实施方案中,基于亲和力的选择是经由磁激活细胞分选(MACS)(Miltenyi Biotec,加利福尼亚州奥本)。磁激活细胞分选(MACS)系统能够高纯度选择附着有磁化颗粒的细胞。在某些实施方案中,MACS以这样的模式操作,其中在施加外部磁场之后依次洗脱非靶标和靶标种类。也就是说,附着于磁化颗粒的细胞保持在适当的位置,而未附着的种类被洗脱。然后,在完成第一次洗脱步骤之后,以某种方式释放被捕获在磁场中并被阻止洗脱的种类,使得它们可以被洗脱和回收。在某些实施方案中,所述非靶细胞被标记并从异质细胞群中耗尽。

[0524] 在某些实施方案中,使用这样的系统、装置或设备进行分离或分开,所述系统、装置或设备进行所述方法的分离、细胞制备、分开、加工、孵育、培养和/或制备步骤中的一种或多种。在一些方面,所述系统用于在封闭或无菌环境中进行这些步骤中的每一个,例如以最小化错误、用户操作和/或污染。在一个例子中,所述系统是如PCT公开号WO 2009/072003

或US 20110003380 A1中所述的系统。

[0525] 在一些实施方案中,所述系统或设备在集成或独立系统中和/或以自动或可编程方式进行分离、加工、工程化和配制步骤中的一个或多个(例如,全部)。在一些方面,所述系统或设备包括与所述系统或设备通信的计算机和/或计算机程序,其允许用户对加工、分离、工程化和配制步骤的各个方面进行编程、控制、评估其结果和/或调整。

[0526] 在一些方面,使用CliniMACS系统(Miltenyi Biotec)进行所述分离和/或其他步骤,例如以用于在封闭和无菌系统中在临床规模水平上自动分离细胞。部件可以包括集成微计算机、磁分离单元、蠕动泵和各种夹管阀。在一些方面,所述集成计算机控制所述仪器的所有部件并指示所述系统以标准化顺序执行重复程序。在一些方面,所述磁分离单元包括可移动的永磁体和用于选择柱的支架。所述蠕动泵控制整个管组的流速,并与夹管阀一起确保缓冲液通过所述系统的受控流动和细胞的连续悬浮。

[0527] 在一些方面,所述CliniMACS系统使用抗体偶联的可磁化颗粒,其在无菌,无热原的溶液中提供。在一些实施方案中,在用磁性颗粒标记细胞后,洗涤所述细胞以去除过量的颗粒。然后将细胞制备袋连接到管组,所述管组又连接到含有缓冲液的袋和细胞收集袋。所述管组由预装配的无菌管(包括预柱和分离柱)组成,并且仅供一次性使用。在启动分离程序后,所述系统自动将细胞样品施加到分离柱。标记的细胞保留在柱内,而未标记的细胞通过一系列洗涤步骤去除。在一些实施方案中,用于与本文描述的方法一起使用的细胞群是未标记的并且不保留在柱中。在一些实施方案中,用于与本文描述的方法一起使用的细胞群被标记并保留在柱中。在一些实施方案中,用于与本文描述的方法一起使用的细胞群在去除磁场后从柱中洗脱,并且收集在细胞收集袋内。

[0528] 在某些实施方案中,使用CliniMACS Prodigy系统(Miltenyi Biotec)进行分离和/或其他步骤。在一些方面,CliniMACS Prodigy系统配备有细胞加工联合体,其允许通过离心自动化洗涤和分级分离细胞。CliniMACS Prodigy系统还可以包括机载相机和图像识别软件,其通过辨别源细胞产物的宏观层来确定最佳的细胞分级分离终点。例如,外周血自动分离成红细胞、白细胞和血浆层。CliniMACS Prodigy系统还可以包括集成细胞培育室,其实现细胞培养方案例如细胞分化和扩增、抗原加载和长期细胞培养。输入端口可允许无菌移除和补充培养基,并且可以使用集成显微镜监测细胞。参见例如,Klebanoff等人,J Immunother.35(9):651-660(2012);Terakura等人,Blood.1:72-82(2012);和Wang等人,J Immunother.35(9):689-701(2012)。

[0529] 在一些实施方案中,通过流式细胞术收集和富集(或耗尽)本文描述的细胞群,其中针对多种细胞表面标记染色的细胞在流体流中载携。在一些实施方案中,通过制备规模(FACS)分类收集和富集(或耗尽)本文描述的细胞群。在某些实施方案中,通过使用微机电系统(MEMS)芯片与基于FACS的检测系统的组合收集和富集(或耗尽)本文所述的细胞群(参见例如,WO 2010/033140;Cho等人,Lab Chip 10,1567-1573(2010);和Godin等人,J Biophoton.1(5):355-376(2008))。在两种情况下,细胞可以用多种标记来标记,允许以高纯度分离明确定义的T细胞子集。

[0530] 在一些实施方案中,用一种或多种可检测标记来标记抗体或结合配偶体,以促进分离供阳性和/或阴性选择。例如,分离可以基于与荧光标记的抗体的结合。在一些例子中,基于对一种或多种细胞表面标记具特异性的抗体或其他结合配偶体的结合来分离细胞在

流体流中载携，如通过荧光激活细胞分选(FACS)，包括制备规模(FACS)和/或微机电系统(MEMS)芯片，例如与流式细胞检测系统组合。此类方法允许基于多种标记同时进行阳性和阴性选择。

[0531] 在一些实施方案中，制备方法包括在分离、孵育和/或工程化之前或之后冷冻(例如，冷冻保存)细胞的步骤。在一些实施方案中，所述冷冻和后续解冻步骤去除所述细胞群中的粒细胞，并且在一定程度上去除单核细胞。在一些实施方案中，例如在洗涤步骤之后将细胞悬浮在冷冻溶液中以去除血浆和血小板。在一些方面，可以使用多种已知的冷冻溶液和参数中的任何一种。一个例子涉及使用含有20％DMSO和8％人血清白蛋白(HSA)的PBS，或其他合适的细胞冷冻培养基。然后将其用培养基1:1稀释，使得DMSO和HSA的最终浓度分别为10％和4％。然后通常将细胞以1°/分钟的速率冷冻至-80℃并储存在液氮储罐的气相中。

[0532] 在一些实施方案中，在基因工程化之前或与其相连地孵育和/或培养细胞。所述孵育步骤可以包括培养、培育、刺激、激活和/或繁殖。孵育和/或工程化可以在培养容器中进行，所述培养容器是如单元、室、孔、柱、管、管组、阀、小瓶、培养皿、袋或其他用于培养或培育细胞的容器。在一些实施方案中，在存在刺激条件或刺激剂的情况下孵育所述组合物或细胞。这些条件包括针对以下而设计的那些条件：用于诱导群体中细胞的增殖、扩增、激活和/或存活的条件，用于模拟抗原暴露和/或用于引发细胞进行基因工程化，如以引入重组抗原受体。

[0533] 条件可以包括以下中的一种或多种：特定培养基、温度、氧含量、二氧化碳含量、时间、药剂(例如，营养素、氨基酸、抗生素、离子和/或刺激因子(如细胞因子、趋化因子、抗原、结合配偶体、融合蛋白、重组可溶性受体和任何其他旨在激活细胞的药剂))。

[0534] 在一些实施方案中，刺激条件或药剂包括一种或多种药剂(例如配体)，其能够激活TCR复合物的细胞内信号传导结构域。在一些方面，所述药剂在T细胞中开启或启动TCR/CD3细胞内信号传导级联。此类药剂可包括抗体如对于TCR具有特异性的抗体，例如抗CD3。在一些实施方案中，刺激条件包括一种或多种药剂例如配体，其能够刺激共刺激受体，例如抗CD28。在一些实施方案中，这种药剂和/或配体可结合至固体支撑物如珠和/或一种或多种细胞因子。任选地，所述扩增方法还可以包括向培养基中(例如，以至少约0.5ng/ml的浓度)添加抗CD3和/或抗CD28抗体的步骤。在一些实施方案中，所述刺激剂包括IL-2、IL-15和/或IL-7。在一些方面，IL-2浓度为至少约10单位/mL。

[0535] 在一些方面，根据多种技术进行孵育，所述技术例如为在以下文献中所述的那些：授予Riddell等人的美国专利号6,040,177;Klebanoff等人J Immunother.35(9):651-660(2012);Terakura等人Blood.1:72-82(2012);和/或Wang等人J Immunother.35(9):689-701(2012)。

[0536] 在一些实施方案中，通过以下方法扩增T细胞：向培养起始组合物中加入饲养细胞(如非分裂外周血单核细胞(PBMC))(例如，使得所得细胞群含有至少约5、10、20或40种或更多种PBMC饲养细胞，以使初始群体中的每种T淋巴细胞进行扩增)；以及孵育培养物(例如，持续足以扩增T细胞数量的时间)。在一些方面，非分裂饲养细胞可以包含γ辐射的PBMC饲养细胞。在一些实施方案中，用约3000至3600拉德范围内的γ射线辐射PBMC以防止细胞分裂。在一些方面，在添加T细胞群之前将饲养细胞加入到培养基中。

[0537] 在一些实施方案中，刺激条件包括适合于人T淋巴细胞生长的温度，例如至少约25

摄氏度,通常为至少约30摄氏度,并且通常在或在约37摄氏度。任选地,孵育还可以包括加入非分裂的EBV转化的类淋巴母细胞(LCL)作为饲养细胞。可以用约6000至10,000拉德范围内的γ射线辐射LCL。在一些方面,所述LCL饲养细胞以任何合适的量(如LCL饲养细胞与初始T淋巴细胞的比率为至少约10:1)提供。

[0538] 在实施方案中,抗原特异性T细胞(如抗原特异性$CD4^+$和/或$CD8^+$ T细胞)是通过用抗原刺激幼稚或抗原特异性T淋巴细胞来获得。例如,可以通过从被感染的受试者分离T细胞并在体外用相同抗原刺激所述细胞,针对巨细胞病毒抗原来产生抗原特异性T细胞系或克隆。

C.用于基因工程的核酸、载体和方法

[0539] 在一些实施方案中,将细胞(例如T细胞)基因工程化以表达重组受体。在一些实施方案中,通过引入编码重组受体的核酸分子来进行工程化。还提供了编码重组受体的核酸分子,以及含有此类核酸和/或核酸分子的载体或构建体。

[0540] 在一些情况下,编码重组受体(例如嵌合抗原受体(CAR))的核酸序列含有编码信号肽的信号序列。在一些方面,信号序列可以编码源自天然多肽的信号肽。在其他方面,信号序列可以编码异源或非天然的信号肽。在一些实施方案中,信号肽源自跨膜蛋白。在一些例子中,信号肽源自CD8a、CD33或IgG。信号肽的非限制性示例性例子包括例如,SEQ ID NO:21所示的CD33信号肽、SEQ ID NO:75所示的CD8a信号肽、或SEQ ID NO:76所示的信号肽或其经修饰的变体。

[0541] 在一些实施方案中,编码重组受体的核酸分子含有至少一个启动子,所述启动子可操作连接以控制重组受体的表达。在一些例子中,核酸分子含有两个、三个或更多个启动子,所述启动子可操作地连接以控制重组受体的表达。在一些实施方案中,核酸分子可以含有调节序列,如转录和翻译起始和终止密码子,其对引入核酸分子的宿主(例如,细菌、真菌、植物或动物)的类型具特异性,酌情并考虑所述核酸分子是基于DNA还是基于RNA。在一些实施方案中,核酸分子可以含有调节/控制元件,如启动子、增强子、内含子、聚腺苷酸化信号、Kozak共有序列、以及剪接受体或供体。在一些实施方案中,核酸分子可以含有与编码重组受体和/或一种或多种另外的多肽的核苷酸序列可操作连接的非天然启动子。在一些实施方案中,启动子选自RNApol I、pol II或pol III启动子。在一些实施方案中,启动子由RNA聚合酶II识别(例如CMV、SV40早期区域或腺病毒主要晚期启动子)。在另一个实施方案中,启动子由RNA聚合酶III识别(例如U6或H1启动子)。在一些实施方案中,启动子可以是非病毒启动子或病毒启动子,如巨细胞病毒(CMV)启动子、SV40启动子、RSV启动子和在鼠干细胞病毒的长末端重复序列中发现的启动子。还设想其他已知的启动子。

[0542] 在一些实施方案中,启动子是或包含组成型启动子。示例性组成型启动子包括例如猿病毒40早期启动子(SV40)、巨细胞病毒立即早期启动子(CMV)、人泛素C启动子(UBC)、人延伸因子1α启动子(EF1α)、小鼠磷酸甘油酸激酶1启动子(PGK)、和与CMV早期增强子偶联的鸡β-肌动蛋白启动子(CAGG)。在一些实施方案中,组成型启动子是合成的或修饰的启动子。在一些实施方案中,启动子是或包含MND启动子(含有具有骨髓增生性肉瘤病毒增强子的经修饰的MoMuLV LTR的U3区的一种合成启动子)(参见Challita等人(1995)J.Virol.69(2):748-755)。在一些实施方案中,启动子是组织特异性启动子。在另一个实施方案中,启动子是病毒启动子。在另一个实施方案中,启动子是非病毒启动子。

[0543] 在另一个实施方案中，启动子是受调节的启动子(例如诱导型启动子)。在一些实施方案中，启动子是诱导型启动子或阻抑型启动子。在一些实施方案中，启动子包含Lac操纵子序列、四环素操纵子序列、半乳糖操纵子序列或多西环素操纵子序列，或者是其类似物或能够由Lac阻遏因子或四环素阻遏因子或其类似物结合或识别。在一些实施方案中，核酸分子不包括调节元件，例如启动子。

[0544] 在一些实施方案中，编码重组受体(例如CAR或其他抗原受体)的核酸分子还包括编码标记的核酸序列和/或表达CAR或其他抗原受体的细胞还包括标记(例如替代标记，如细胞表面标记)，所述标记可以用于确认使细胞表达受体(如细胞表面受体的截短形式，如截短的EGFR(tEGFR))的转导或工程化。在一些实施方案中，所述一种或多种标记是转导标记、替代标记和/或选择标记。

[0545] 在一些实施方案中，标记是转导标记或替代标记。转导标记或替代标记可以用于检测已经引入了核酸分子(例如编码重组受体的核酸分子)的细胞。在一些实施方案中，转导标记可以指示或确认对细胞的修饰。在一些实施方案中，替代标记是经制备在细胞表面上与重组受体(例如，CAR)共表达的蛋白质。在特定实施方案中，这种替代标记是已经修饰以具有极少或无活性的表面蛋白。在某些实施方案中，替代标记是由编码重组受体的同一核酸分子编码。在一些实施方案中，编码重组受体的核酸序列与编码标记的核酸序列可操作地连接，任选地通过内部核糖体进入位点(IRES)或编码自切割肽或导致核糖体跳跃的肽(例如2A序列，例如T2A、P2A、E2A或F2A)的核酸分开。在一些情况下，外在标记基因可以结合工程化细胞用于允许检测或选择细胞，并且在一些情况下还可以用于促进细胞自杀。

[0546] 示例性替代标记可以包括截短形式的细胞表面多肽，如是非功能性的并且不转导或不能转导信号或通常被细胞表面多肽的全长形式转导的信号、和/或不内化或不能内化的截短形式。示例性截短的细胞表面多肽包括截短形式的生长因子或其他受体，如截短的人表皮生长因子受体2(tHER2)、截短的表皮生长因子受体(tEGFR，在SEQ ID NO:11或76中列出的示例性tEGFR序列)或前列腺特异性膜抗原(PSMA)或其修饰形式。tEGFR可以含有被抗体西妥昔单抗(Erbitux®)或其他治疗性抗EGFR抗体或结合分子识别的表位，其可以被用于鉴定或选择已经用tEGFR构建体和编码的外源蛋白质工程化的细胞，和/或用于消除或分离表达所编码的外源蛋白质的细胞。参见美国专利号8,802,374和Liu等人，Nature Biotech.2016年4月;34(4):430-434)。在一些方面，标记(例如替代标记)包括全部或部分(例如截短形式的)CD34、NGFR、CD19或截短的CD19(例如截短的非人CD19)或表皮生长因子受体(例如tEGFR)。在一些实施方案中，标记是或包含荧光蛋白，例如绿色荧光蛋白(GFP)、增强型绿色荧光蛋白(EGFP)(例如超折叠GFP(sfGFP))、红色荧光蛋白(RFP)(例如tdTomato、mCherry、mStrawberry、AsRed2、DsRed或DsRed2)、青色荧光蛋白(CFP)、蓝绿色荧光蛋白(BFP)、增强型蓝色荧光蛋白(EBFP)和黄色荧光蛋白(YFP)及其变体，包括荧光蛋白的物种变体、单体变体和密码子优化的和/或增强的变体。在一些实施方案中，标记是或包含酶(如萤光素酶)、来自大肠杆菌的lacZ基因、碱性磷酸酶、分泌的胚胎碱性磷酸酶(SEAP)、氯霉素乙酰转移酶(CAT)。示例性发光报告基因包括萤光素酶(luc)、β-半乳糖苷酶、氯霉素乙酰转移酶(CAT)、β-葡萄糖醛酸酶(GUS)或其变体。

[0547] 在一些实施方案中，标记是选择标记。在一些实施方案中，选择标记是或包含赋予对外源药剂或药物的抗性的多肽。在一些实施方案中，选择标记是抗生素抗性基因。在一些

实施方案中，选择标记是向哺乳动物细胞赋予抗生素抗性的抗生素抗性基因。在一些实施方案中，选择标记是或包含嘌呤霉素抗性基因、潮霉素抗性基因、杀稻瘟菌素抗性基因、新霉素抗性基因、遗传霉素抗性基因或博莱霉素抗性基因或其修饰形式。

[0548] 在一些方面，标记例如替代标记包括CD34、NGFR或表皮生长因子受体(例如，tEGFR)的全部或部分(例如，截短形式)。在一些实施方案中，编码标记的核酸可操作地连接至编码接头序列(如可切割接头序列，例如T2A)的多核苷酸。例如，标记和任选地接头序列可以是如PCT公开号WO 2014031687中披露的任一种。例如，标记可以是截短的EGFR(tEGFR)，其任选地连接至接头序列，如T2A可切割接头序列。截短的EGFR(例如tEGFR)的示例性多肽包含SEQ ID NO:7或28所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:7或28至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更高序列同一性的氨基酸序列。示例性T2A接头序列包含SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列或展现与SEQ ID NO:6至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的氨基酸序列。

[0549] 在一些实施方案中，编码此类CAR构建体的核酸分子例如在编码CAR的序列的下游还包括编码T2A核糖体跳跃元件的序列和/或tEGFR序列。在一些实施方案中，序列编码SEQ ID NO:6中所示的T2A核糖体跳跃元件或展现与SEQ ID NO:6至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更高序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，还可以产生表达抗原受体(例如，CAR)的T细胞以表达截短的EGFR(EGFRt)作为非免疫原性选择表位(例如，通过引入编码由T2A核糖体开关隔开的CAR和EGFRt的构建体以从同一构建体表达两种蛋白质)，然后可以使用其作为标记来检测此类细胞(参见例如，美国专利号8,802,374)。在一些实施方案中，序列编码SEQ ID NO:7或28所示的tEGFR序列或展现出与SEQ ID NO:7或28至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更高序列同一性的氨基酸序列。

[0550] 在一些实施方案中，单一启动子可以指导RNA的表达，所述RNA在单个开放阅读框(ORF)中含有两个或三个基因(例如，编码参与调节代谢途径的分子和编码重组受体)，所述基因由编码自切割肽(例如2A序列)或蛋白酶识别位点(例如弗林蛋白酶(furin))的序列彼此分开。因此，所述ORF编码单个多肽，其在翻译期间(在2A的情况下)或翻译后被加工成单个蛋白质。在一些情况下，肽(如T2A)可导致核糖体跳过2A元件C末端处肽键的合成(核糖体跳跃)，导致2A序列末端与下游的下一个肽之间分开(参见例如de Felipe.Genetic Vaccines and Ther.2:13(2004)和deFelipe等人Traffic 5:616-626(2004))。许多2A元件在本领域是已知的。可以用于本文公开的方法和核酸中的2A序列的例子包括但不限于来自口蹄疫病毒的2A序列(F2A，例如SEQ ID NO:27)、来自马鼻炎A病毒的2A序列(E2A，例如SEQ ID NO:26)、来自明脉扁刺蛾β四体病毒(Thosea asigna virus)的2A序列(T2A，例如SEQ ID NO:6或23)和来自猪捷申病毒(porcine teschovirus)-1的2A序列(P2A，例如SEQ ID NO:24或25)，如美国专利公开号20070116690中所述。

[0551] 在一些实施方案中，标记是并非在T细胞上天然发现或并非在T细胞表面上天然发现的分子(例如细胞表面蛋白)或其部分。在一些实施方案中，所述分子是非自身分子，例如非自身蛋白质，即并非被将细胞过继转移至其中的宿主的免疫系统识别为“自身”的分子。

[0552] 在一些实施方案中，标记不提供治疗功能和/或不产生除了用作基因工程化标记

(例如,用于选择成功工程化的细胞)以外的作用。在其他实施方案中,标记可以是治疗性分子或原本发挥一定所需作用的分子,如在体内所遇到的细胞的配体,如共刺激或免疫检查点分子,以增强和/或减弱细胞在过继转移和遇到配体后的反应。

[0553] 将编码重组受体的核酸分子引入细胞中可以使用许多已知载体中的任何一种进行。此类载体包括病毒和非病毒系统,包括慢病毒和γ逆转录病毒系统,以及基于转座子的系统,如基于PiggyBac或Sleeping Beauty的基因转移系统。示例性方法包括用于转移编码受体的核酸的那些,包括通过病毒(如逆转录病毒或慢病毒)、转导、转座子和电穿孔。

[0554] 在一些实施方案中,通过以下方式完成基因转移:首先刺激细胞,如通过将其与诱导反应(如增殖、存活和/或激活)的刺激物进行组合,例如如通过细胞因子或激活标记的表达测量的,然后转导激活的细胞,并且在培养中扩增至足以用于临床应用的数量。

[0555] 在一些实施方案中,在基因转移之前或期间,将细胞在免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2(包括本文所述的任何一种))的存在下孵育或培养。在一些实施方案中,在细胞制造过程期间(例如,在将CAR-T细胞工程化的过程期间)添加免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。在一些方面,免疫调节化合物的存在可以改善所产生的细胞群的质量。在一些方面,免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)可以增加细胞的增殖或扩增,或者可以改变一个或多个信号传导途径,从而导致尽管展现出实质性的扩增和/或效应功能,但细胞仍具有较少分化的或较少激活的表面表型。

[0556] 在一些情况下,刺激因子(例如,淋巴因子或细胞因子)的过表达可能对受试者有毒性。因此,在一些情况下,工程化细胞包括导致细胞在体内(如在过继免疫疗法中施用时)对阴性选择易感的基因区段。例如,在一些方面,工程化细胞,使得它们可以由于施用它们的患者的体内状况的改变而被消除。阴性选择性表型可以由赋予对所施用的药剂(例如,化合物)的敏感性的基因的插入而产生。阴性选择性基因包括单纯疱疹病毒I型胸苷激酶(HSV-I TK)基因(Wigler等人,Cell 2:223,1977),其赋予更昔洛韦敏感性;细胞次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶(HPRT)基因;细胞腺嘌呤磷酸核糖基转移酶(APRT)基因;细菌胞嘧啶脱氨酶(Mullen等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA.89:33(1992))。

[0557] 在一些实施方案中,使用重组感染性病毒粒子(如例如源自猿猴病毒40(SV40)、腺病毒、腺相关病毒(AAV)的载体)将重组核酸转移至细胞中。在一些实施方案中,使用重组慢病毒载体或逆转录病毒载体(如γ-逆转录病毒载体)将重组核酸转移到T细胞中(参见例如Koste等人(2014)Gene Therapy 2014年4月3日.doi:10.1038/gt.2014.25;Carlens等人(2000)Exp Hematol 28(10):1137-46;Alonso-Camino等人(2013)Mol Ther Nucl Acids 2,e93;Park等人,Trends Biotechnol.2011年11月29日(11):550-557。

[0558] 在一些实施方案中,逆转录病毒载体具有长末端重复序列(LTR),例如源自莫洛尼鼠白血病病毒(MoMLV)、骨髓增生性肉瘤病毒(MPSV)、鼠胚胎干细胞病毒(MESV)、鼠干细胞病毒(MSCV)、脾病灶形成病毒(SFFV)或腺相关病毒(AAV)的逆转录病毒载体。大多数逆转录病毒载体源自鼠逆转录病毒。在一些实施方案中,逆转录病毒包括源自任何禽类或哺乳动物细胞来源的那些。所述逆转录病毒通常是双嗜性的,这意味着它们能够感染包括人在内的若干种物种的宿主细胞。在一个实施方案中,待表达的基因替代逆转录病毒gag、pol和/或env序列。已经描述了许多例示性逆转录病毒系统(例如,美国专利号5,219,740、6,207,453、5,219,740;Miller和Rosman(1989)BioTechniques 7:980-990;Miller,A.D.(1990)

Human Gene Therapy 1:5-14;Scarpa等人(1991)Virology 180:849-852;Burns等人(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:8033-8037;以及Boris-Lawrie和Temin(1993)Cur.Opin.Genet.Develop.3:102-109。

[0559] 慢病毒转导的方法是已知的。示例性方法描述于例如以下文献中:Wang等人(2012)J.Immunother.35(9):689-701;Cooper等人(2003)Blood.101:1637-1644;Verhoeyen等人(2009)Methods Mol Biol.506:97-114;以及Cavalieri等人(2003)Blood.102(2):497-505。

[0560] 在一些实施方案中,通过电穿孔将重组核酸转移到T细胞中(参见例如Chicaybam等人,(2013)PLoS ONE 8(3):e60298;和Van Tedeloo等人(2000)Gene Therapy 7(16):1431-1437)。在一些实施方案中,通过转座将重组核酸转移到T细胞中(参见例如Manuri等人(2010)Hum Gene Ther 21(4):427-437;Sharma等人(2013)Molec Ther Nucl Acids 2,e74;以及Huang等人(2009)Methods Mol Biol 506:115-126)。在免疫细胞中引入和表达遗传物质的其他方法包括磷酸钙转染(例如,如在Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,New York.N.Y.中所述)、原生质体融合、阳离子脂质体介导的转染;钨粒子促进的微粒轰击(Johnston,Nature,346:776-777(1990));以及磷酸锶DNA共沉淀(Brash等人,Mol.Cell Biol.,7:2031-2034(1987))。

[0561] 用于转移编码所述重组产物的核酸的其他方法和载体是例如在国际专利申请公开号WO 2014055668和美国专利号7,446,190中所述的那些。

[0562] 在一些实施方案中,细胞(例如,T细胞)可以在扩增期间或之后例如用T细胞受体(TCR)或嵌合抗原受体(CAR)进行转染。例如,这种用于引入所需受体的基因的转染可以用任何合适的逆转录病毒载体进行。然后可以使基因修饰的细胞群摆脱初始刺激物(例如CD3/CD28刺激物),并随后用第二种类型的刺激物例如经由从头引入的受体进行刺激。所述第二种类型的刺激物可以包括肽/MHC分子形式的抗原刺激物、遗传引入的受体的同源(交联)配体(例如CAR的天然配体)或在新受体的框架内直接结合(例如通过识别受体内的恒定区)的任何配体(如抗体)。参见例如,Cheadle等人,“Chimeric antigen receptors for T-cell based therapy”Methods Mol Biol.2012;907:645-66或Barrett等人,Chimeric Antigen Receptor Therapy for Cancer Annual Review of Medicine第65卷:333-347(2014)。

[0563] 在一些情况下,可以使用不需要激活细胞(例如,T细胞)的载体。在一些此类情形中,可以在激活之前选择和/或转导细胞。因此,可以在培养细胞之前或之后将细胞工程化,并且在一些情况下在培养的同一时间或至少一部分期间将细胞工程化。

[0564] 在一些方面,对细胞进一步工程化以促进细胞因子或其他因子的表达。另外的核酸(例如,用于引入的基因)包括:用于改进治疗功效的那些,如通过促进所转移细胞的活力和/或功能;用于提供用于选择和/或评价细胞(如用于评估体内存活或定位)的遗传标记的基因;用于改进安全性的基因,例如通过使细胞在体内对阴性选择易感,如以下文献中所述:Lupton S.D.等人,Mol.and Cell Biol.,11:6(1991)和Riddell等人,Human Gene Therapy 3:319-338(1992);还参见Lupton等人的PCT/US91/08442和PCT/US94/05601的出版物,其描述了使用由将显性阳性选择性标记与阴性选择性标记融合而得到的双功能选择性融合基因。参见例如,Riddell等人,美国专利号6,040,177,第14-17栏。

III.示例性治疗结果及其评估方法

[0565] 在本文所提供的方法、组合物、组合、试剂盒和用途的一些实施方案中，所提供的组合疗法产生一种或多种治疗结果，如与任何一种或多种与疗法或治疗相关的参数相关的特征，如下所述。在一些实施方案中，所述方法包括评估T细胞(例如基于T细胞的疗法所施用的T细胞)的暴露、持久性和增殖。在一些实施方案中，在本文所提供的方法中，细胞(例如，免疫疗法(例如T细胞疗法)所施用的细胞)的暴露、或延长的扩增和/或持久性，和/或所述细胞的细胞表型或功能活性的变化可以通过在体外或离体评估T细胞的特征来测量。在一些实施方案中，可以在施用本文所提供的组合疗法之前或之后使用此类测定来确定或确认T细胞(例如T细胞疗法)的功能。

[0566] 在一些实施方案中，组合疗法还可以包括一个或多个筛选步骤以鉴定用组合疗法治疗和/或继续组合疗法的受试者，和/或评估治疗结果和/或监测治疗结果的步骤。在一些实施方案中，评估治疗结果的步骤可以包括评价和/或监测治疗和/或鉴定施用疗法的进一步或剩余步骤和/或重复疗法的受试者的步骤。在一些实施方案中，筛选步骤和/或治疗结果的评估可以用于确定本文所提供的组合疗法的剂量、频率、持续时间、时机和/或顺序。

[0567] 在一些实施方案中，可以在施用所提供的组合疗法的一个或多个步骤(例如，施用T细胞疗法(例如表达CAR的T细胞)和/或免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1))之前、期间、过程中或之后使用本文所述的任何筛选步骤和/或对治疗结果的评估。在一些实施方案中，在进行本文所提供的任何方法之前、期间、在过程中或之后进行评估。在一些实施方案中，在进行本文所提供的方法之前进行评估。在一些实施方案中，在进行本文所提供的方法的一个或多个步骤之后进行评估。在一些实施方案中，在施用所提供的组合疗法的一个或多个步骤之前进行评估，例如以筛选并鉴定适合于和/或易于接受组合疗法的患者。在一些实施方案中，在施用所提供的组合疗法的一个或多个步骤期间、在过程中或之后进行评估，例如以评估中间或最终治疗结果，例如以确定治疗功效和/或确定是否继续或重复治疗和/或确定是否施用组合疗法的剩余步骤。

[0568] 在一些实施方案中，治疗结果包括改善的免疫功能，例如基于细胞的疗法所施用的T细胞和/或体内内源T细胞的免疫功能。在一些实施方案中，示例性治疗结果包括但不限于增强的T细胞增殖、增强的T细胞功能活性、免疫细胞表型标记表达的变化，例如与施用受试者的工程化T细胞(例如，CAR-T细胞)相关的此类特征。在一些实施方案中，示例性治疗结果包括降低的疾病负担(例如肿瘤负荷)、改善的临床结果和/或增强的治疗功效。

[0569] 在一些实施方案中，筛选步骤和/或治疗结果的评估包括评估基于细胞的疗法所施用的T细胞的存活和/或功能。在一些实施方案中，筛选步骤和/或治疗结果的评估包括评估细胞因子或生长因子的水平。在一些实施方案中，筛选步骤和/或治疗结果的评估包括评估疾病负担和/或改善，例如评估肿瘤负荷和/或临床结果。在一些实施方案中，筛选步骤和/或治疗结果的评估中的任一个可以包括本文所述的和/或本领域已知的任何评估方法和/或测定，并且可以进行一次或多次，例如在施用组合疗法的一个或多个步骤之前、期间、在过程中或之后进行。与可以在本文所提供的方法的一些实施方案中评估的治疗结果相关的示例性参数集包括外周血免疫细胞群谱和/或肿瘤负荷。

[0570] 在一些实施方案中，所述方法影响细胞疗法在受试者体内的功效。在一些实施方案中，与通过不施用免疫调节化合物的方法实现的持久性、扩增和/或存在相比，在所述方

法中施用细胞剂量和免疫调节化合物之后，受试者体内表达重组受体(例如表达CAR)的细胞的持久性、扩增和/或存在更大。在本文所提供的免疫疗法方法(如T细胞疗法(例如，表达CAR的T细胞))的一些实施方案中，参数的评估包括评估与在不存在免疫调节化合物的情况下向受试者施用免疫疗法的方法相比，免疫疗法(例如，T细胞疗法)的所施用的T细胞在受试者体内的扩增和/或持久性。在一些实施方案中，与在不存在免疫调节化合物的情况下向受试者施用T细胞疗法的方法相比，所述方法导致所施用的T细胞在受试者体内展现出增加或延长的扩增和/或持久性。

[0571] 在一些实施方案中，与在不存在免疫调节化合物的情况下向受试者施用表达重组受体的细胞剂量的方法相比，施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)减少了受试者的疾病负荷，例如肿瘤负荷。在一些实施方案中，与在不存在免疫调节化合物的情况下向受试者施用表达重组受体的细胞剂量的方法相比，施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)减少了受试者的骨髓原始细胞。在一些实施方案中，与在不存在免疫调节化合物的情况下向受试者施用表达重组受体的细胞剂量的方法相比，施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)导致改善的临床结果，例如客观反应率(ORR)、无进展存活期(PFS)和总存活期(OS)。

[0572] 在一些实施方案中，可以在施用组合疗法的一个或多个步骤之前筛选受试者。例如，可以在施用组合治疗之前筛选受试者的疾病和/或疾病负担(例如肿瘤负荷)的特征，以确定施用组合疗法的适合性、反应性和/或易感性。在一些实施方案中，筛选步骤和/或治疗结果的评估可以用于确定本文所提供的组合疗法的剂量、频率、持续时间、时机和/或顺序。

[0573] 在一些实施方案中，可以在施用组合疗法的一个步骤之后筛选受试者，以确定和鉴定接受组合治疗的剩余步骤和/或监测治疗功效的受试者。在一些实施方案中，在施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)之前和/或之后评估所施用的T细胞的数量、水平或量和/或所施用的T细胞的增殖和/或活性。

[0574] 在一些实施方案中，施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)，直到工程化细胞在受试者的血液中的浓度或数量为(i)至少或至少约10个工程化细胞/微升，(ii)外周血单核细胞(PBMC)总数的至少20％、30％、40％或50％，(iii)至少或至少约$1x10^5$个工程化细胞；或(iv)至少5,000个拷贝的编码重组受体的DNA/微克DNA；和/或在(a)中开始施用后第90天，表达CAR的细胞在受试者的血液或血清中可检测到；和/或在(a)中开始施用后第90天，受试者的血液含有至少20％表达CAR的细胞、至少10个表达CAR的细胞/微升或至少$1x10^4$个表达CAR的细胞。

[0575] 在一些实施方案中，施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)，直到存在治疗的临床益处，例如总肿瘤体积减少至少或大于50％、其中可检测肿瘤已经消失的完全反应(CR)、大于6个月或大于1年或者更长时间的无进展存活期或无疾病存活期。

[0576] 在一些实施方案中，确定或评估与不同的评估时间点、不同条件、参考点和/或不同受试者的相同参数或结果的水平、值或测量值相比的参数或结果的水平、值或测量值的变化和/或改变(例如，增加、升高、降低或减少)。例如，在一些实施方案中，可以确定与不同条件(例如，在施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)之前或之后)的相同参数相比的特定参数(例如，样品中的工程化T细胞数量)的倍数变化(例如，增加或减少)。在一些实施方案中，确定两个或更多个参数的水平、值或测量值，并比较相对水平。在

一些实施方案中，将所确定的参数的水平、值或测量值与来自对照样品或未处理样品的水平、值或测量值进行比较。在一些实施方案中，将所确定的参数的水平、值或测量值与在不同时间点来自同一受试者的样品的水平进行比较。可以将在单独参数的定量中获得的值组合用于疾病评估的目的，例如通过使用多参数分析对参数的水平、值或测量值形成算术或逻辑运算。在一些实施方案中，可以计算两个或更多个特定参数的比率。

A.T细胞暴露、持久性和增殖

[0577] 在一些实施方案中，与疗法或治疗结果相关的参数(其包括可以评估用于筛选步骤和/或评估治疗结果和/或监测治疗结果的参数)是或包括对T细胞(例如，基于T细胞的疗法所施用的T细胞)的暴露、持久性和增殖的评估。在一些实施方案中，可以通过在体外或离体评估T细胞的特征来测量本文所提供的方法中细胞的增加的暴露或延长的扩增/或持久性，和/或细胞的细胞表型或功能活性的变化，所述细胞是例如免疫疗法(例如，T细胞疗法)所施用的细胞。在一些实施方案中，可以在施用本文所提供的组合疗法的一个或多个步骤之前或之后，使用此类测定来确定或确认用于免疫疗法(例如，T细胞疗法)的T细胞的功能。

[0578] 在一些实施方案中，免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的施用被设计成例如通过促进细胞随时间的扩增和/或持久性而促进受试者对所述细胞(例如，基于T细胞的疗法所施用的T细胞)的暴露。在一些实施方案中，与在不存在免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的情况下向受试者施用T细胞疗法的方法相比，所述T细胞疗法在受试者体内展现出增加或延长的扩增和/或持久性。

[0579] 在一些实施方案中，所提供的方法增加受试者对所施用的细胞的暴露(例如，增加的细胞数量或随时间的持续时间)和/或改善免疫疗法(例如，T细胞疗法)的功效和治疗结果。在一些方面，与其他方法相比，所述方法的有利之处在于，对表达重组受体的细胞(例如，表达CAR的细胞)的更大和/或更长程度的暴露改善治疗结果。即使在具有严重肿瘤负荷的个体中，此类结果也可以包括患者的存活和缓解。

[0580] 在一些实施方案中，与在不存在免疫调节化合物的情况下仅施用T细胞相比，免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的施用可以增加受试者中对细胞(例如基于T细胞的疗法所施用的T细胞)的暴露的最大值、总和、和/或持续时间。在一些方面，在高疾病负荷(因此抗原量较高)和/或更具侵袭性或抗性的癌症的情况下，与在相同情况下在不存在免疫调节化合物的情况下仅施用T细胞(这可能导致免疫抑制、无反应性和/或耗竭，从而可能阻止细胞的扩增和/或持久性)相比，施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)增强了功效。

[0581] 在一些实施方案中，在施用T细胞后以及在施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)之前、期间和/或之后，检测表达重组受体的细胞(例如，基于T细胞的疗法所施用的表达CAR的细胞)在受试者体内的存在和/或量。在一些方面，使用定量PCR(qPCR)评估表达重组受体的细胞(例如，基于T细胞的疗法所施用的表达CAR的细胞)在受试者的血液或血清或器官或组织样品(例如，疾病部位，例如肿瘤样品)中的量。在一些方面，持久性被定量为每微克的DNA中编码受体(例如，CAR)的DNA或质粒的拷贝，或者定量为每微升的样品(例如，血液或血清)中表达受体的(例如，表达CAR的)细胞的数量，或者每微升的样品中外周血单核细胞(PBMC)或白细胞或T细胞的总数量。

[0582] 在一些实施方案中，在施用T细胞(例如，表达CAR的T细胞)之后，在或至少在4天、

14天、15天、27天或28天，在受试者中检测细胞。在一些方面，在施用T细胞(例如，表达CAR的T细胞)和/或免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)后，在或至少在2周、4周或6周，或3个月、6个月、或12个月、18个月、或24个月、或30个月、或36个月，或1年、2年、3年、4年、5年或更长时间，检测所述细胞。

[0583] 在一些实施方案中，与通过替代方法(如涉及在不存在免疫调节化合物的情况下仅施用免疫疗法，例如施用T细胞(例如，表达CAR的T细胞)的那些方法)所实现的持久性相比，在施用T细胞(例如，表达CAR的T细胞)和/或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)后，通过所述方法在受试者体内实现的表达受体的细胞(例如表达CAR的细胞)的持久性更大。

[0584] 指示扩增和/或持久性的细胞(例如，T细胞疗法所施用的T细胞)的暴露(例如，数量)可以根据以下方面来陈述：暴露至受试者的细胞的最大数量、可检测细胞或高于某一数量或百分比的细胞的持续时间、细胞数量相对于时间的曲线下面积和/或其组合和其指示物。此类结果可以使用已知方法来评估，例如使用qPCR来检测与特定样品(例如，血液、血清、血浆或组织，如肿瘤样品)中核酸或DNA的总量相比，编码重组受体的核酸的拷贝数；和/或使用流式细胞术测定，通常使用对受体具特异性的抗体来检测表达受体的细胞。还可以使用基于细胞的测定来检测功能细胞的数量或百分比，所述功能细胞是例如能够结合至和/或中和所述疾病或病症的细胞或表达由所述受体所识别抗原的细胞的细胞，和/或能够诱导针对所述疾病或病症的细胞或表达由所述受体所识别抗原的细胞的反应(例如细胞毒性反应)的细胞。

[0585] 在一些方面，增加的受试者对细胞的暴露包括增加的细胞扩增。在一些实施方案中，在施用T细胞(例如，表达CAR的T细胞)后和/或在施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)后，表达受体的细胞(例如，表达CAR的细胞)在受试者体内扩增。在一些方面，与其他方法(如涉及在不施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的情况下施用T细胞(例如，表达CAR的T细胞)的那些方法)相比，所述方法导致细胞的更大扩增。

[0586] 在一些方面，所述方法导致所施用的细胞的高体内增殖，例如通过流式细胞术所测量的。在一些方面，检测细胞的高峰比例。例如，在一些实施方案中，在受试者的血液或疾病部位或其白细胞级分(例如，PBMC级分或T细胞级分)中，在施用T细胞(例如，表达CAR的T细胞)和/或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)后，在水平峰值或最大值时，至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％或至少约90％的细胞表达重组受体(例如，CAR)。

[0587] 在一些实施方案中，所述方法导致受试者的血液或血清或其他体液或器官或组织中的浓度最大值为至少100、500、1000、1500、2000、5000、10,000或15,000个拷贝的编码受体(例如，CAR)的核酸/微克DNA，或为每个外周血单核细胞(PBMC)总数、单核细胞总数、T细胞总数或微升总数至少0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8或0.9个表达受体(例如，表达CAR)的细胞。在一些实施方案中，表达受体的细胞被检测为受试者的血液中总PBMC的至少10％、20％、30％、40％、50％或60％，和/或在施用T细胞(例如，表达CAR的T细胞)和/或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)后在这个水平下持续至少1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、24周、36周、48周或52周，或在这种施用后持续

1年、2年、3年、4年或5年或更长时间。

[0588] 在一些方面，所述方法导致例如受试者的血清、血浆、血液或组织(例如肿瘤样品)中，每微克DNA中编码重组受体(例如CAR)的核酸的拷贝数增加至少2倍、至少4倍、至少10倍或至少20倍。

[0589] 在一些实施方案中，在施用T细胞(例如，表达CAR的T细胞)后或在施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)后至少20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、32天、33天、34天、35天、36天、37天、38天、39天、40天、41天、42天、43天、44天、45天、46天、47天、48天、49天、50天、51天、52天、53天、54天、55天、56天、57天、58天、59天或60天或更长时间，在施用T细胞(例如，表达CAR的T细胞)和/或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)后至少或至少约2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周或24周或更长时间，受试者的血清、血浆、血液或组织(例如，肿瘤样品)中的表达受体的细胞可以例如通过指定方法(如qPCR或基于流式细胞术的检测方法)检测到。

[0590] 在一些方面，在受试者或其体液、血浆、血清、组织或隔室中，例如在其血液(例如外周血)或疾病部位(例如肿瘤)中，可检测到或存在至少约$1x10^2$、至少约$1x10^3$、至少约$1x10^4$、至少约$1x10^5$、或至少约$1x10^6$、或至少约$5x10^6$、或至少约$1x10^7$、或至少约$5x10^7$、或至少约$1x10^8$个表达重组受体(例如表达CAR)的细胞，和/或每微升至少10个、25个、50个、100个、200个、300个、400个或500或1000个表达受体的细胞(例如每微升至少10个细胞)。在一些实施方案中，在施用T细胞(例如，表达CAR的T细胞)后和/或在施用免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物1)后的至少约20天、至少约40天、或至少约60天，或至少约3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月或12个月，或至少2年或3年，这种数量或浓度的细胞在受试者体内可检测到。此类细胞数量可以如通过基于流式细胞术或基于定量PCR的方法来检测，并使用已知方法外推至总细胞数量。参见例如，Brentjens等人，Sci Transl Med.2013 5(177)；Park等人，Molecular Therapy 15(4):825-833(2007)；Savoldo等人，JCI 121(5):1822-1826(2011)；Davila等人，(2013)PLoS ONE 8(4):e61338；Davila等人，Oncoimmunology 1(9):1577-1583(2012)；Lamers，Blood 2011 117:72-82；Jensen等人，Biol Blood Marrow Transplant 2010年9月；16(9):1245-1256；Brentjens等人，Blood 2011 118(18):4817-4828。

[0591] 在一些方面，如通过免疫组织化学、PCR和/或流式细胞术测量的，在施用细胞(例如，表达CAR的T细胞)和/或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)后在约1周、约2周、约3周、约4周、约5周或至少约6周，或至少约2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月或12个月或者至少2年或3年，例如在外周血或骨髓或其他隔室中，每100个细胞中编码重组受体的核酸的拷贝数(例如载体拷贝数)是至少0.01、至少0.1、至少1或至少10。在一些实施方案中，在施用T细胞(例如，表达CAR的T细胞)或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)后约1周、约2周、约3周或至少约4周的时间，或在这种施用后至少2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月或12个月或者至少2年或3年，每微克基因组DNA中表达受体(例如，CAR)的载体的拷贝数为至少100、至少1000、至少5000、或至少10,000、或至少15,000或至少20,000。

[0592] 在一些方面，在施用细胞后(例如，在开始施用T细胞(例如，表达CAR的T细胞)和/

或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)后)至少约3个月、至少约6个月、至少约12个月、至少约1年、至少约2年、至少约3年或超过3年的时间,在受试者、其血浆、血清、血液、组织和/或疾病部位(例如,肿瘤部位)中,由细胞表达的受体(例如,CAR)可通过定量PCR(qPCR)或通过流式细胞术检测到。

[0593] 在一些实施方案中,与通过替代给药方案(其中在不施用免疫调节化合物的情况下向受试者施用T细胞(例如,表达CAR的T细胞))所实现的曲线下面积相比,在施用T细胞(例如,表达CAR的T细胞)和/或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)后,在受试者的体液、血浆、血清、血液、组织、器官和/或疾病部位(例如肿瘤部位)中,表达受体(例如,CAR)的细胞的浓度随时间的曲线下面积(AUC)更大。

[0594] 在一些方面,所述方法导致所施用的细胞的高体内增殖,例如通过流式细胞术所测量的。在一些方面,检测细胞的高峰比例。例如,在一些实施方案中,在受试者的血液、血浆、血清、组织或疾病部位或其白细胞级分(例如,PBMC级分或T细胞级分)中,在T细胞(例如,表达CAR的T细胞)和/或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)后,在水平峰值或最大值时,至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%或至少约90%的细胞表达重组受体(例如,CAR)。

[0595] 在一些方面,在施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的受试者体内,细胞剂量的增加或延长的扩增和/或持久性与受试者体内肿瘤相关结果的益处相关。在一些实施方案中,肿瘤相关结果包括受试者体内肿瘤负荷的降低或骨髓原始细胞的减少。在一些实施方案中,在施用所述方法后,肿瘤负荷的降低量为或至少或至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。在一些实施方案中,与已经用不涉及施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的方法治疗的受试者相比,疾病负荷、肿瘤大小、肿瘤体积、肿瘤质量和/或肿瘤负担或体积在细胞剂量后降低至少或约50%、60%、70%、80%、90%或更多。

B.T细胞功能活性

[0596] 在一些实施方案中,与疗法或治疗结果相关的参数(其包括可以评估用于筛选步骤和/或评估治疗结果和/或监测治疗结果的参数)包括T细胞的活性、表型、增殖或功能中的一种或多种。在一些实施方案中,可以使用本领域中用于评估T细胞(例如,T细胞疗法所施用的T细胞)的活性、表型、增殖和/或功能的任何已知测定。在施用细胞和/或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)之前和/或之后,在一些实施方案中,例如通过多种已知方法中的任一种测量工程化细胞群的生物活性。待评估的参数包括工程化或天然T细胞或其他免疫细胞与抗原的特异性结合,其在体内例如通过成像进行评估,或离体例如通过ELISA或流式细胞术进行评估。在某些实施方案中,可以使用本领域中已知的任何适宜方法测量工程化细胞破坏靶细胞的能力,所述方法是例如以下文献中所述的细胞毒性测定:例如,Kochenderfer等人,J.Immunotherapy,32(7):689-702(2009),和Herman等人,J.Immunological Methods,285(1):25-40(2004)。

[0597] 在一些实施方案中,可以将T细胞例如重组表达(例如CAR)T细胞在施用所述细胞和/或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)之前和/或之后进行评估,以评估或确定T细胞是否展现出耗竭的特征。在一些情况下,可以通过监测T细胞功能的丧失来评估耗竭,所述T细胞功能的丧失为例如减少或降低的抗原特异性或抗原受体驱动活性,例

如减少或降低的产生细胞因子或驱动针对靶抗原的细胞溶解活性的能力。在一些情况下，还可以通过监测在T细胞(例如CD4和/或CD4 T细胞)上与耗竭表型相关的表面标记的表达来评估耗竭。耗竭标记包括抑制性受体，如PD-1、CTLA-4、LAG-3和TIM-3。

[0598] 在一些实施方案中，在施用于受试者后和/或在长期暴露于抗原后随时间推移观察到这种减少或降低的活性。

[0599] 在特定实施方案中，所提供的方法(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加，并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作和/或逆转所述耗竭表型。在一些实施方案中，所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加，并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作。在其他实施方案中，所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加，并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作以及逆转所述耗竭表型。

[0600] 其中，关于T细胞或T细胞群的耗竭表型包括：在相同条件下与参考T细胞群相比，所述T细胞或多个T细胞上一种或多种耗竭标记任选地2、3、4、5或6种耗竭标记的表面表达的水平或程度的增加，或者展现所述表面表达的所述T细胞群的百分比的增加；或在相同条件下与参考T细胞群相比，在暴露于抗原或抗原受体特异性药剂时，由所述T细胞或T细胞群展现出的活性水平或程度的降低；在相同条件下与参考T细胞群相比，所述T细胞或多个T细胞上一种或多种耗竭标记任选地2、3、4、5或6种耗竭标记的表面表达的水平或程度的增加，或者展现所述表面表达的所述T细胞群的百分比的增加；或在相同条件下与参考T细胞群相比，在暴露于抗原或抗原受体特异性药剂时，由所述T细胞或T细胞群展现出的活性水平或程度的降低。

[0601] 在某些实施方案中，通过评估一种或多种细胞因子(如CD107a、IFNγ、IL-2、GM-CSF和TNFα)的表达和/或分泌和/或通过评估细胞溶解活性来测量细胞的生物活性。

[0602] 在一些实施方案中，对T细胞(例如，T细胞疗法所施用的T细胞)的活性、表型、增殖和/或功能的测定包括但不限于ELISPOT、ELISA、细胞增殖、细胞毒性淋巴细胞(CTL)测定、与T细胞表位、抗原或配体结合、或细胞内细胞因子染色、增殖测定、淋巴因子分泌测定、直接细胞毒性测定和有限稀释测定。在一些实施方案中，可以测量T细胞的增殖反应，例如通过将^{3}H-胸苷、BrdU(5-溴-2'-脱氧尿苷)或2'-脱氧-5-乙炔基尿苷(EdU)掺入T细胞的DNA中或使用诸如羧基荧光素二乙酸琥珀酰免疫调节化合物酯(CFSE)、CellTrace Violet或膜染料PKH26等染料的染料稀释测定。

[0603] 在一些实施方案中，评估T细胞(例如，T细胞疗法所施用的T细胞)的活性、表型、增殖和/或功能包括测量T细胞的细胞因子产生，和/或测量来自受试者的生物样品(例如血浆、血清、血液和/或组织样品，例如肿瘤样品)中的细胞因子产生。在一些情况下，此类所测量的细胞因子可以包括但不限于白细胞介素-2(IL-2)、干扰素-γ(IFNγ)、白细胞介素-4(IL-4)、TNF-α(TNFα)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-12(IL-12)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、CD107a和/或TGF-β(TGFβ)。测量细胞因子的测定是本领域所熟知的，并且包括但不限于ELISA、细胞内细胞因子染色、流式微珠阵列、RT-PCR、ELISPOT、流式细胞术和在存在测试样品的情况下测试对相关细胞因子有反应的细胞的反应性(例如，增殖)的生物测定。

[0604] 在一些实施方案中，评估T细胞(例如，T细胞疗法所施用的T细胞)的活性、表型、增

殖和/或功能包括评估细胞表型，例如特定细胞表面标记的表达。在一些实施方案中，评估T细胞(例如，T细胞疗法所施用的T细胞)中T细胞激活标记、T细胞耗竭标记和/或T细胞分化标记的表达。在一些实施方案中，在施用之前评估细胞表型。在一些实施方案中，在施用之后评估细胞表型。用于评估的T细胞激活标记、T细胞耗竭标记和/或T细胞分化标记包括本领域已知用于特定T细胞子集的任何标记，例如CD25、CD38、人白细胞抗原-DR(HLA-DR)、CD69、CD44、CD137、KLRG1、CD62L^{低}、CCR7^{低}、CD71、CD2、CD54、CD58、CD244、CD160、程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)、淋巴细胞激活基因3蛋白(LAG-3)、T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域蛋白3(TIM-3)、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)、B和T淋巴细胞衰减因子(BTLA)和/或基于T细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸的抑制基序结构域(TIGIT)(参见例如，Liu等人，Cell Death and Disease(2015)6,e1792)。在一些实施方案中，所述耗竭标记是PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA和TIGIT中的任何一种或多种。在一些实施方案中，所评估的细胞表面标记是CD25、PD-1和/或TIM-3。在一些实施方案中，所评估的细胞表面标记是CD25。

[0605] 在一些方面，检测表达水平包括进行体外测定。在一些实施方案中，体外测定是免疫测定、基于适配体的测定、组织学或细胞学测定或mRNA表达水平测定。在一些实施方案中，通过酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫印迹、免疫沉淀、放射免疫测定(RIA)、免疫染色、流式细胞术测定、表面等离子体共振(SPR)、化学发光测定、侧流免疫测定、抑制测定或亲合力测定来检测所述一种或多种因子、效应子、酶和/或表面标记各自的一种或多种的一个或多个参数。在一些实施方案中，细胞因子和/或表面标记的检测是使用特异性结合至少一种生物标记的结合试剂来确定的。在一些情况下，结合试剂是抗体或其抗原结合片段、适配体或核酸探针。

[0606] 在一些实施方案中，施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)增加了循环CAR T细胞的水平。

C.疾病负荷

[0607] 在一些实施方案中，与疗法或治疗结果相关的参数(其包括可以评估用于筛选步骤和/或评估治疗结果和/或监测治疗结果的参数)包括肿瘤或疾病负担。施用免疫疗法(如T细胞疗法(例如，表达CAR的T细胞))和/或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)可以降低或阻止受试者的疾病或病症的扩大或负荷。例如，在疾病或病症是肿瘤的情况下，所述方法通常降低肿瘤大小、体积、转移、骨髓中原始细胞的百分比或可分子检测的癌症，和/或改善预后或存活或与肿瘤负荷相关的其他症状。

[0608] 在一些实施方案中，与在不施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的情况下施用免疫疗法(如T细胞疗法(例如表达CAR的T细胞))的替代方法相比，所提供的方法导致所治疗受试者的肿瘤负荷减少。肿瘤负荷不一定在接受组合疗法的所有受试者中都实际上降低，但是如基于临床数据，肿瘤负荷在所治疗受试者中平均地降低，其中用这种组合疗法治疗的大多数受试者展现出降低的肿瘤负荷，如至少50％、60％、70％、80％、90％、95％或更多的用所述组合疗法治疗的受试者展现出降低的肿瘤负荷。

[0609] 疾病负担可以涵盖受试者体内或受试者的器官、组织或体液(如肿瘤的器官或组织或例如可指示转移的另一位置)中疾病细胞的总数。例如，在某些血液恶性肿瘤的情况下可以在血液、淋巴或骨髓中检测和/或定量肿瘤细胞。在一些实施方案中，疾病负荷可以包

括肿瘤的质量、转移的数量或程度和/或骨髓中存在的原始细胞的百分比。

[0610] 在一些实施方案中，受试者患有骨髓瘤、淋巴瘤或白血病。在一些实施方案中，受试者患有非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤(MM))。在一些实施方案中，受试者患有MM或DBCBL。在一些实施方案中，受试者患有滤泡性淋巴瘤(FL)。

[0611] 在一些实施方案中，受试者患有实体瘤。

[0612] 在MM的情况下，评估疾病负担程度的示例性参数包括诸如以下等参数：克隆血浆细胞数量(例如，在骨髓活检中>10％或在来自其他组织的活检中的任何量；浆细胞瘤)、单克隆蛋白(副蛋白)在血清或尿液中的存在、感觉与血浆细胞障碍相关的终末器官损害的证据(例如，高钙血症(校正钙>2.75mmol/l)；骨髓瘤引起的肾功能不全；贫血(血红蛋白<10g/dl)；和/或骨病灶(溶解性病灶或具有压缩性骨折的骨质疏松症))。

[0613] 在DLBCL的情况下，评估疾病负担程度的示例性参数包括诸如以下等参数：细胞形态(例如，中心母细胞、免疫母细胞和间变细胞)、基因表达，miRNA表达和蛋白质表达(例如，BCL2、BCL6、MUM1、LMO2、MYC和p21的表达)。

[0614] 在白血病的情况下，可以通过评估血液或骨髓中残留的白血病来确定疾病负担程度。在一些实施方案中，如果例如如通过光学显微镜检查检测的，在骨髓中存在大于或等于5％的原始细胞，则受试者展现出形态学疾病。在一些实施方案中，如果骨髓中存在少于5％原始细胞，则受试者展现出完全或临床缓解。

[0615] 在一些实施方案中，对于白血病，受试者可展现出完全缓解，但是存在小部分形态学不可检测(通过光学显微镜检查技术)的残留白血病细胞。如果受试者展现在骨髓中小于5％原始细胞并且展现可分子检测的癌症，则称受试者展现出最小残留病(MRD)。在一些实施方案中，可以使用允许灵敏检测少量细胞的各种分子技术中的任何一种来评估可分子检测的癌症。在一些方面，此类技术包括PCR测定，其可以确定由染色体易位产生的独特Ig/T细胞受体基因重排或融合转录物。在一些实施方案中，流式细胞术可以用于基于白血病特异性免疫表型鉴定癌细胞。在一些实施方案中，癌症的分子检测可以检测100,000个正常细胞中的少至1个白血病细胞。在一些实施方案中，如果如通过PCR或流式细胞术检测到100,000个细胞中的至少或大于1个白血病细胞，则受试者展现出可分子检测的MRD。在一些实施方案中，受试者的疾病负荷是不可分子检测的或MRD^-，使得在一些情况下使用PCR或流式细胞术技术不能检测到受试者体内的白血病细胞。

[0616] 在一些实施方案中，与在紧邻免疫疗法(例如，T细胞疗法)和/或和/或免疫调节化合物的施用之前的时候的疾病负荷相比，所述方法和/或施用免疫疗法(如T细胞疗法(例如，表达CAR的T细胞))和/或和/或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)减轻了疾病负荷。

[0617] 在一些方面，施用免疫疗法(例如T细胞疗法)和/或和/或免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)可以防止疾病负荷增加，并且这可以通过疾病负荷不变化来证明。

[0618] 在一些实施方案中，与使用替代疗法的可比较方法(例如其中在不没有施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的情况下受试者仅接受免疫疗法(例如T细胞疗法)的一种方法)观察到的降低相比，所述方法以更大的程度和/或在更长的时间段内

减少疾病或病症的负荷，例如，肿瘤细胞的数量、肿瘤的大小、患者存活或无事件存活的持续时间。在一些实施方案中，与通过施用单独的每种药剂(例如，向未接受免疫疗法(例如T细胞疗法)的受试者施用免疫调节化合物或者向未接受免疫调节化合物的受试者施用免疫疗法(例如T细胞疗法))将实现的降低相比，在施用免疫疗法(例如T细胞疗法)和免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的组合疗法后以更大的程度或在更长的持续时间内减少疾病负荷。

[0619] 在一些实施方案中，检测、评估或测量受试者中疾病或病症的负荷。在一些方面，可以通过检测疾病细胞或疾病相关细胞(例如，肿瘤细胞)在受试者体内或在受试者的器官、组织或体液(如血液或血清)中的总数来检测疾病负担。在一些实施方案中，通过测量实体瘤的质量和/或转移的数量或程度来评估疾病负担(例如肿瘤负荷)。在一些方面，评估受试者的存活、特定时间段内的存活、存活程度、无事件或无症状存活的存在或持续时间或无复发存活。在一些实施方案中，评估疾病或病症的任何症状。在一些实施方案中，规定疾病或病症负荷的量度。在一些实施方案中，用于确定的示例性参数包括指示疾病或病症(例如肿瘤)的改善或改良的特定临床结果。此类参数包括：疾病控制的持续时间，所述疾病控制包括完全反应(CR)、部分反应(PR)或稳定疾病(SD)(参见例如，实体瘤中的反应评价标准(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors，RECIST)指南)、客观反应率(ORR)、无进展存活期(PFS)和总存活期(OS)。可以设定参数的具体阈值以确定本文所提供的组合疗法方法的功效。

[0620] 在一些实施方案中，根据所述方法治疗的受试者实现了更持久的反应。在一些情况下，反应持续时间(DOR)的度量包括从记录肿瘤反应到疾病进展的时间。在一些实施方案中，用于评估反应的参数可以包括持久反应，例如，在从开始疗法起的一个时间段之后持续存在的反应。在一些实施方案中，持久反应是由在治疗开始后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18或24个月的反应率来指示。在一些实施方案中，反应可持续大于3个月、大于6个月或大于12个月。在一些特定实施方案中，在受试者先前在响应于基因工程化细胞的施用缓解后复发之后，根据所述方法治疗的受试者实现了更持久的反应。

[0621] 在一些方面，在施用免疫疗法(例如，T细胞疗法)之前，在施用免疫疗法(例如，T细胞疗法)之后但在施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)之前，在施用免疫调节化合物之前但在施用免疫疗法(例如，T细胞疗法)之前，和/或在施用免疫疗法(例如，T细胞疗法)和免疫调节化合物二者之后，测量或检测疾病负荷。在多次施用组合疗法的一个或多个步骤的情况下，在一些实施方案中，可以在施用任何步骤、剂量和/或施用周期之前或之后，或者在施用任何步骤、剂量和/或施用周期之间的时间，测量疾病负担。

[0622] 在一些实施方案中，与紧邻免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)和免疫疗法(例如，T细胞疗法)的施用之前相比，通过所提供的方法，负荷的降低量为或至少或至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或100％。在一些实施方案中，与紧邻免疫疗法(例如，T细胞疗法)和/或免疫调节化合物的施用之前相比，在施用免疫疗法(例如，T细胞疗法)和免疫调节化合物后，疾病负荷、肿瘤大小、肿瘤体积、肿瘤质量和/或肿瘤负担或体积减少至少或至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。

[0623] 在一些实施方案中，通过所述方法减轻疾病负担包括诱导形态学完全缓解，例如

如在施用(例如,开始)组合疗法后1个月、2个月、3个月或超过3个月时评估的。

[0624] 在一些方面,例如如通过多参数流式细胞术测量的,对最小残留疾病的测定是阴性的,或最小残留疾病的水平小于约0.3%、小于约0.2%、小于约0.1%或小于约0.05%。

[0625] 在一些实施方案中,与其他方法相比,所述方法提高受试者的无事件存活率或总体存活率。例如,在一些实施方案中,在本文所提供的组合疗法方法后6个月时,通过所述方法治疗的受试者的无事件存活率或概率大于约40%、大于约50%、大于约60%、大于约70%、大于约80%、大于约90%或大于约95%。在一些方面,总体存活率大于约40%、大于约50%、大于约60%、大于约70%、大于约80%、大于约90%或大于约95%。在一些实施方案中,用所述方法治疗的受试者展现出无事件存活、无复发存活或存活至少6个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10年。在一些实施方案中,进展的时间得到改善,如进展的时间大于或大于约6个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10年。

[0626] 在一些实施方案中,与其他方法相比,在通过所述方法治疗后,复发概率有所减小。例如,在一些实施方案中,在组合疗法方法后6个月时,复发概率小于约80%、小于约70%、小于约60%、小于约50%、小于约40%、小于约30%、小于约20%或小于约10%。

IV.毒性和不良结果

[0627] 在所提供的方法的实施方案中,在施用了所提供的组合疗法(其包含细胞疗法(例如,T细胞疗法)和免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2))的受试者中,监测所述受试者的毒性或其他不良结果,包括治疗相关的结果,例如嗜中性粒细胞减少症、细胞因子释放综合征(CRS)或神经毒性(NT)的发生。在一些实施方案中,进行所提供的方法以降低毒性结果或症状、促进毒性的特征、因子或特性(如与严重嗜中性粒细胞减少症、严重的细胞因子释放综合征(CRS)或严重的神经毒性相关或指示其的症状或结果)的风险。

[0628] 在一些实施方案中,所述方法不导致或不增加某些血液毒性例如嗜中性粒细胞减少症或血小板减少症的风险。在一些实施方案中,不超过50%的受试者展现出高于3级的嗜中性粒细胞减少症,例如延长的3级嗜中性粒细胞减少症或4级嗜中性粒细胞减少症,和/或高于3级的血小板减少症,例如3级或4级血小板减少症。在一些实施方案中,根据所述方法治疗的受试者中的至少50%(例如,治疗的受试者中的至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多)未展现出严重的嗜中性粒细胞减少症或3级或高于3级的严重血小板减少症。

[0629] 在一些实施方案中,如与某些其他细胞疗法相比,所提供的方法不导致高比率或可能性的毒性或毒性结果,或者降低毒性或毒性结果(如严重神经毒性(NT)或严重细胞因子释放综合征(CRS))的比率或可能性。在一些实施方案中,所述方法不导致以下事件或不增加以下事件的风险:严重NT(sNT)、严重CRS(sCRS)、巨噬细胞激活综合征、肿瘤溶解综合征、至少或至少约38摄氏度发热三天或更多天、以及至少或至少约20mg/dL的CRP血浆水平。在一些实施方案中,大于或大于约30%、35%、40%、50%、55%、60%或更多的根据所提供方法治疗的受试者不展现任何等级的CRS或任何等级的神经毒性。在一些实施方案中,不超过50%的所治疗受试者(例如至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多的所治疗受试者)展现出高于2级的细胞因子释放综合征(CRS)和/或高于2级的神经毒性。在一些实施方案中,至少50%的根据所述方法治疗的受试者(例如至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多的所治疗受试者)未展现出严重毒性结果(例如严重CRS或严重神经毒性),如未展现出3级或更高级的神经毒性和/或未展现出严重CRS,或者在治疗后某一时间段内(如在

施用所述细胞的一周、两周或一个月内)未展现出上述情况。

A.细胞因子释放综合征(CRS)和神经毒性

[0630] 在一些方面,针对毒性结果的风险监测受试者和/或所述方法降低毒性结果的风险,所述毒性结果是细胞因子释放综合征(CRS)或严重CRS(sCRS),或与细胞因子释放综合征(CRS)或严重CRS(sCRS)相关,或指示细胞因子释放综合征(CRS)或严重CRS(sCRS)。在一些情况下,在过继T细胞疗法和向受试者施用其他生物产品后可能发生CRS,例如sCRS。参见Davila等人,Sci Transl Med 6,224ra25(2014);Brentjens等人,Sci.Transl.Med.5,177ra38(2013);Grupp等人,N.Engl.J.Med.368,1509-1518(2013);和Kochenderfer等人,Blood 119,2709-2720(2012);Xu等人,Cancer Letters 343(2014)172-78。

[0631] 通常,CRS由例如通过T细胞、B细胞、NK细胞、单核细胞和/或巨噬细胞介导的过度的全身免疫应答引起。此类细胞可以释放大量炎性介质,如细胞因子和趋化因子。细胞因子可能引发急性炎症应答和/或诱导内皮器官损伤,所述内皮器官损伤可能导致微血管渗漏、心力衰竭或死亡。严重的危及生命的CRS可能导致肺浸润和肺损伤、肾衰竭或弥散性血管内凝血。其他严重的危及生命的毒性可以包括心脏毒性、呼吸窘迫、神经毒性和/或肝衰竭。可以使用抗炎疗法(如抗IL-6疗法,例如抗IL-6抗体,例如托珠单抗)或抗生素或如所述的其他药剂治疗CRS。

[0632] CRS的结果、体征和症状是已知的,并且包括本文所述的那些。在一些实施方案中,在特定剂量方案或施用实现或不实现给定的CRS相关结果、体征或症状的情况下,可以指定特定结果、体征和症状和/或其量或程度。

[0633] 在施用表达CAR的细胞的情况下,CRS通常在输注表达CAR的细胞后6-20天时发生。参见Xu等人,Cancer Letters 343(2014)172-78。在一些情况下,CRS在CAR T细胞输注后少于6天或超过20天时发生。CRS的发生率和时机可能与在输注时的基线细胞因子水平或肿瘤负荷有关。通常,CRS包括干扰素(IFN)-γ、肿瘤坏死因子(TNF)-α和/或白细胞介素(IL)-2的血清水平升高。可在CRS中快速诱导的其他细胞因子是IL-1β、IL-6、IL-8和IL-10。

[0634] 与CRS相关的示例性结果包括发热、寒颤、恶寒、低血压、呼吸困难、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脑病、ALT/AST升高、肾衰竭、心脏病、缺氧、神经紊乱和死亡。神经系统并发症包括谵妄、癫痫样活动、意识错乱、找词困难、失语和/或变得迟钝。与CRS相关的其他结果包括疲劳、恶心、头痛、癫痫、心动过速、肌痛、皮疹、急性血管渗漏综合征、肝功能损害和肾衰竭。在一些方面,CRS与一种或多种因子(如血清铁蛋白、d-二聚体、转氨酶、乳酸脱氢酶和甘油三酯)的增加相关,或与低纤维蛋白原血或肝脾肿大相关。

[0635] 在一些实施方案中,与CRS相关的结果包括以下中的一种或多种:持续发热,例如指定温度(例如大于或大于约38摄氏度)的发热持续两天或更多天,例如三天或更多天,例如四天或更多天或持续至少连续三天;大于或大于约38摄氏度的发热;细胞因子的升高,如至少两种细胞因子(例如,由以下组成的组中的至少两种:干扰素γ(IFNγ)、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、分形趋化因子和IL-5和/或肿瘤坏死因子α(TNFα))与治疗前水平相比例如至少或至少约75倍的最大倍数变化,或此类细胞因子中至少一种的例如至少或至少约250倍的最大倍数变化;和/或至少一种毒性临床体征,如低血压(例如,如通过至少一种静脉内血管作用加压药所测量);缺氧(例如,血浆氧(PO_2)水平低于或低于约90%);和/或一种或多种神经病学障碍(包括精神状态变化、迟钝和癫痫)。

[0636] 示例性CRS相关结果包括增加的或高的一种或多种因子(包括细胞因子和趋化因子和与CRS相关的其他因子)的血清水平。示例性结果还包括一种或多种此类因子的合成或分泌的增加。这种合成或分泌可以由T细胞或与T细胞相互作用的细胞(如先天免疫细胞或B细胞)进行。

[0637] 在一些实施方案中,CRS相关的血清因子或CRS相关的结果包括炎性细胞因子和/或趋化因子,包括干扰素γ(IFN-γ)、TNF-a、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、sIL-2Ra、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞炎性蛋白(MIP)-1、肿瘤坏死因子α(TNFα)、IL-6和IL-10、IL-1β、IL-8、IL-2、MIP-1、Flt-3L、分形趋化因子和/或IL-5。在一些实施方案中,所述因子或结果包括C反应蛋白(CRP)。除了作为CRS的早期且易于测量的风险因子外,CRP也是细胞扩增的标记。在一些实施方案中,被测量为具有高CRP水平(如≥15mg/dL)的受试者患有CRS。在一些实施方案中,被测量为具有高CRP水平的受试者未患CRS。在一些实施方案中,CRS的量度包括CRP的量度和指示CRS的另一因子。

[0638] 在一些实施方案中,在CAR治疗和/或化合物1治疗之前、期间或之后监测一种或多种炎性细胞因子或趋化因子。在一些方面,所述一种或多种细胞因子或趋化因子包括IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-1β、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、sIL-2Rα、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)或巨噬细胞炎性蛋白(MIP)。在一些实施方案中,监测IFN-γ、TNF-α和IL-6。

[0639] 已经研发出CRS标准,其显现出与CRS的发作相关联,以预测哪些患者更可能有发生sCRS的风险(参见Davilla等人Science translational medicine.2014;6(224):224ra25)。因素包括发热、缺氧、低血压、神经系统改变、升高的炎性细胞因子的血清水平,所述炎性细胞因子如一组七种细胞因子(IFNγ、IL-5、IL-6、IL-10、Flt-3L、分形趋化因子和GM-CSF),它们的治疗诱导的升高可能与治疗前肿瘤负荷和sCRS症状二者密切相关。关于CRS的诊断和管理的其他指南是已知的(参见例如,Lee等人,Blood.2014;124(2):188-95)。在一些实施方案中,反映CRS等级的标准是下表2中详述的那些标准。

表2: CRS的示例性分级标准

等级	症状描述
1 轻度	不危及生命,只需要对症治疗如退热剂和止吐药(例如,发热、恶心、疲劳、头痛、肌痛、不适)
2 中度	需要并响应中等干预: • 氧气需求<40%,或 • 低血压对流体或低剂量的单一血管加压药有反应,或 • 2级器官毒性(通过CTCAE v4.0)
3 重度	需要并响应积极干预: • 氧气需求≥40%,或 • 需要高剂量单一血管加压药的低血压(例如,去甲肾上腺素≥20 μg/kg/min、多巴胺≥10 μg/kg/min、去氧肾上腺素≥200 μg/kg/min或肾上腺素≥10 μg/kg/min),或 • 需要多种血管加压药的低血压(例如,加压素+上述药剂之一,或相当于≥20 μg/kg/min去甲肾上腺素的组合血管加压药),或 • 3级器官毒性或4级转氨酶升高(通过CTCAE v4.0)
4 危及生命	危及生命: • 需要呼吸机支持,或

表2： CRS的示例性分级标准	
等级	症状描述
	• 4级器官毒性(不包括转氨酶升高)
5 致命的	死亡

[0640] 在一些实施方案中，认为受试者响应或继发于细胞疗法或其细胞剂量的施用而发生“严重CRS”(“sCRS”)，条件是在施用后所述受试者展示：(1)在至少38摄氏度发热至少三天；(2)细胞因子升高，其包括(a)与刚刚施用后的水平相比，以下七种细胞因子的组中至少两种的至少75倍的最大倍数变化：干扰素γ(IFNγ)、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、分形趋化因子(fracktalkine)和IL-5，和/或(b)与刚刚施用后的水平相比，以下七种细胞因子的组中至少一种的至少250倍的最大倍数变化：干扰素γ(IFNγ)、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、分形趋化因子(fracktalkine)和IL-5；和(c)至少一种毒性临床体征，如低血压(需要至少一种静脉内血管作用加压药)或缺氧(PO_2<90％)或一种或多种神经病学障碍(包括精神状态变化、迟钝和/或癫痫)。在一些实施方案中，严重CRS包括3级或更高级的CRS，如表2中所列。

[0641] 在一些实施方案中，与严重CRS或3级CRS或更高级的CRS(如4级或更高级的CRS)相关的结果包括以下中的一种或多种：持续发热，例如指定温度(例如大于或大于约38摄氏度)的发热持续两天或更多天，例如三天或更多天，例如四天或更多天或持续至少连续三天；大于或大于约38摄氏度的发热；细胞因子的升高，如至少两种细胞因子(例如，由以下组成的组中的至少两种：干扰素γ(IFNγ)、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、分形趋化因子和IL-5和/或肿瘤坏死因子α(TNFα))与治疗前水平相比例如至少或至少约75倍的最大倍数变化，或此类细胞因子中至少一种的例如至少或至少约250倍的最大倍数变化；和/或至少一种毒性临床体征，如低血压(例如，如通过至少一种静脉内血管作用加压药所测量)；缺氧(例如，血浆氧(PO_2)水平低于或低于约90％)；和/或一种或多种神经病学障碍(包括精神状态变化、迟钝和癫痫)。在一些实施方案中，严重CRS包括需要在重症监护病房(ICU)中进行管理或护理的CRS。

[0642] 在一些实施方案中，CRS(如严重CRS)包括以下的组合：(1)持续发热(至少38摄氏度的发热至少三天)和(2)CRP的血清水平为至少或至少约20mg/dL。在一些实施方案中，所述CRS涵盖需要使用两种或更多种血管加压药的低血压或需要机械通气的呼吸衰竭。在一些实施方案中，在第二次或后续施用中增加血管加压药的剂量。

[0643] 在一些实施方案中，严重CRS或3级CRS涵盖丙氨酸转氨酶的增加、天冬氨酸转氨酶的增加、恶寒、发热性嗜中性粒细胞减少症、头痛、左心室功能不全、脑病、脑积水和/或震颤。

[0644] 可以指定测量或检测各种结果的方法。

[0645] 在一些方面，疗法(如细胞疗法)的毒性结果是神经毒性或严重的神经毒性或与神经毒性或严重的神经毒性相关或指示神经毒性或严重的神经毒性。在一些实施方案中，与神经毒性的临床风险相关的症状包括意识错乱、谵妄、表达性失语、迟钝、肌阵挛、嗜睡、精神状态改变、惊厥、癫痫样活动、癫痫(任选地如通过脑电图[EEG]确认)、β淀粉样蛋白(Aβ)水平升高、谷氨酸水平升高和氧自由基水平升高。在一些实施方案中，基于严重程度对神经

毒性进行分级(例如,使用1-5级量表(参见例如,Guido Cavaletti&Paola Marmiroli Nature Reviews Neurology 6,657-666(2010年12月);美国国家癌症研究所—常见毒性标准第4.03版(NCI-CTCAE v4.03))。

[0646] 在一些情形中,神经症状可能是sCRS的最早症状。在一些实施方案中,观察到神经病学症状在细胞疗法输注后5至7天开始。在一些实施方案中,神经病学变化的持续时间可能在3至19天的范围内。在一些情况下,神经病学变化的恢复是在sCRS的其他症状消退后发生。在一些实施方案中,用抗IL-6和/或一种或多种类固醇治疗不会加速神经病学变化消退的时间或程度。

[0647] 在一些实施方案中,认为受试者响应于或继发于细胞疗法或其细胞剂量的施用而发生"严重神经毒性",条件是在施用后所述受试者展示以下中的限制自理(例如洗澡、穿衣和脱衣、进食、如厕、服药)的症状:1)外周运动神经病的症状,包括外周运动神经的炎症或退化;2)外周感觉神经病的症状,包括外周感觉神经的炎症或退化、感觉迟钝(如感官知觉失真,导致异常和不适感)、神经痛(如沿神经或神经组的剧烈疼痛感),和/或感觉异常(如感觉神经元的功能紊乱,导致在没有刺激物的情况下刺痛、麻木、压迫、冷和温的异常皮肤感觉)。在一些实施方案中,严重神经毒性包括3级或更高级的神经毒性,如表3中所列。在一些实施方案中,如果症状或3级神经毒性持续10天或更长时间,则认为严重的神经毒性为延长的3级。

表3: 神经毒性的示例性分级标准

等级	症状描述
1 无症状或轻度	轻度症状或无症状
2 中度	存在限制工具性日常生活活动(ADL)(如准备饭菜、购买杂货或衣服、使用电话、理财)的症状
3 重度	存在限制自理ADL(如洗澡、穿衣和脱衣、自己进食、如厕、服药)的症状
4 危及生命	危及生命的症状,需要紧急干预
5 致命的	死亡

[0648] 在一些实施方案中,与其他方法相比,所述方法减轻与CRS或神经毒性相关的症状。在一些方面,与其他方法相比,所提供的方法减轻与CRS相关的症状、结果或因素,包括与严重CRS或3级或更高级的CRS相关的症状、结果或因素。例如,根据本方法治疗的受试者可能缺少可检测的CRS(例如,严重CRS或3级或更高级的CRS)的症状、结果或因素和/或具有减少的所述症状、结果或因素,如所述的(例如表2中所列)任何症状、结果或因素。在一些实施方案中,与通过其他方法治疗的受试者相比,根据本方法治疗的受试者可能具有减轻的神经毒性症状,如四肢无力或麻木、记忆、视力和/或智力受损、无法控制的强迫性和/或强制性行为、妄想、头痛、认知和行为问题(包括丧失运动控制、认知退化和自主神经系统功能障碍)以及性功能障碍。在一些实施方案中,根据本方法治疗的受试者可具有减轻的与外周运动神经病、外周感觉神经病、感觉迟钝、神经痛或感觉异常相关的症状。

[0649] 在一些实施方案中,所述方法减轻与神经毒性相关的结果,包括对神经系统和/或脑的损伤,如神经元的死亡。在一些方面,所述方法降低与神经毒性相关的因子(如β淀粉样

蛋白(Aβ)、谷氨酸和氧自由基)的水平。

[0650] 在一些实施方案中,所述毒性结果是剂量限制性毒性(DLT)。在一些实施方案中,毒性结果是剂量限制性毒性的不存在。在一些实施方案中,剂量限制性毒性(DLT)被定义为任何3级或更高级的毒性,如通过任何已知或公开的用于评估特定毒性的指南所描述或评估,如上述任何指南并且包括国家癌症研究所(NCI)的不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events,CTCAE)4.0版。在一些实施方案中,当在施用所述细胞疗法(例如,T细胞疗法)和/或化合物1后发生以下讨论的任何事件时,定义了剂量限制性毒性(DLT),所述事件包括a)发热性嗜中性粒细胞减少症;b)4级嗜中性粒细胞减少症持续约或超过约7天;c)3级或4级血小板减少症伴有临床上显著的出血;和d)4级血小板减少症持续超过24小时。

[0651] 在一些实施方案中,所提供的实施方案导致毒性(例如CRS或神经毒性或严重CRS或神经毒性,例如3级或更高级的CRS或神经毒性)的发生率或发生风险低,如通过根据所提供的组合疗法施用一定剂量的T细胞观察到的和/或通过所提供的制品或组合物观察到的。在一些情况下,这允许在门诊基础上施用所述细胞疗法。在一些实施方案中,根据所提供方法和/或用所提供制品或组合物施用所述细胞疗法(例如T细胞(例如CAR+ T细胞)的剂量)是在门诊基础上进行,或者不需要使所述受试者住院,如需要过夜停留的住院。

[0652] 在一些方面,在施用所述细胞剂量之前或与其同时没有向根据所提供方法和/或用所提供制品或组合物施用所述细胞疗法(例如T细胞(例如CAR+ T细胞)的剂量)的受试者(包括在门诊基础上治疗的受试者)施用用于治疗任何毒性的干预,除非或直到所述受试者展现毒性(如神经毒性或CRS)的体征或症状。

[0653] 在一些实施方案中,如果施用所述细胞疗法(例如T细胞(例如CAR+ T细胞)的剂量)的受试者(包括在门诊基础上治疗的受试者)展现发热,则给予所述受试者治疗或指示所述受试者接受或施用治疗,以减轻发热。在一些实施方案中,将所述受试者的发热表征为所述受试者的体温等于或高于某一阈值温度或水平(或在所述阈值温度或水平下测量)。在一些方面,所述阈值温度是与至少低度发热、与至少中度发热和/或与至少高度发热相关的温度。在一些实施方案中,所述阈值温度是特定的温度或范围。例如,所述阈值温度可以是为或约或至少或至少约38、39、40、41或42摄氏度,和/或可以是为或约38摄氏度至为或约39摄氏度的范围、为或约39摄氏度至为或约40摄氏度的范围、为或约40摄氏度至为或约41度的范围、或为或约41摄氏度至为或约42摄氏度的范围。

[0654] 在一些实施方案中,被设计为减轻发热的治疗包括用退热药治疗。退热药可以包括降低发热的任何药剂、组合物或成分,如已知具有退热作用的许多药剂中的一种,如NSAID(如布洛芬、萘普生、酮洛芬和尼美舒利)、水杨酸盐(如阿司匹林、水杨酸胆碱、水杨酸镁和水杨酸钠)、扑热息痛、对乙酰氨基酚、安乃近、萘丁美酮、Phenaxone、安替比林、解热药。在一些实施方案中,所述退热药是对乙酰氨基酚。在一些实施方案中,可以长达每四小时以12.5mg/kg的剂量口服或静脉内施用对乙酰氨基酚。在一些实施方案中,所述退热药是或包含布洛芬或阿司匹林。

[0655] 在一些实施方案中,如果所述发热是持续发热,则向所述受试者施用用于治疗毒性的替代性治疗。对于在门诊基础上治疗的受试者,如果所述受试者已经和/或被确定为患有或患有持续发热,则指示所述受试者返回医院。在一些实施方案中,如果所述受试者展现

等于或高于相对阈值温度的发热，并且在指定治疗(如被设计为减轻发热的治疗，如使用退热药(例如NSAID或水杨酸盐，例如，布洛芬、对乙酰氨基酚或阿司匹林)的治疗)后，所述受试者的发热或体温不下降，或者不下降指定量或超过指定量(例如超过1℃，并且通常不会变动约或超过约0.5℃、0.4℃、0.3℃或0.2℃)的情况下，所述受试者已经和/或被确定为或认为患有持续发热。例如，如果所述受试者展现或被确定为展现至少或至少约38或39摄氏度的发热，所述发热即使在用诸如对乙酰氨基酚的退热药治疗后，在6小时时间段中、在8小时时间段中、或在12小时时间段中、或在24小时时间段中，没有降低或没有降低超过或超过约0.5℃、0.4℃、0.3℃或0.2℃，或降低或降低约1％、2％、3％、4％或5％，则受试者被认为患有持续发热。在一些实施方案中，所述退热药的剂量是通常在这种受试者中有效减轻发热或特定类型的发热的剂量，所述特定类型的发热如与细菌或病毒感染(例如，局部或全身感染)相关的发热。

[0656] 在一些实施方案中，如果所述受试者展现等于或高于相对阈值温度的发热，并且在所述受试者的发热或体温没有变动约或超过约1℃，并且通常没有变动约或超过约0.5℃、0.4℃、0.3℃或0.2℃的情况下，所述受试者患有和/或被确定为或认为患有持续发热。所述高于或等于某一量的变动的不存在通常是在给定时间段中测量(如在24小时、12小时、8小时、6小时、3小时或1小时时间段中，其可以从首次发热体征或体温首次高于所指示阈值测量)。例如，在一些实施方案中，如果受试者展现至少或至少约或至少或至少约38或39摄氏度的发热，在6小时时间段中、在8小时时间段中、或在12小时时间段中、或在24小时时间段中，所述发热的温度没有变动超过或超过约0.5℃、0.4℃、0.3℃或0.2℃，则认为或确定所述受试者展现持续发热。

[0657] 在一些实施方案中，所述发热是持续发热；在一些方面，有可能诱导所述毒性的初始疗法(如所述细胞疗法，如T细胞(例如CAR+ T细胞)的剂量)后，在已经确定受试者患有持续发热时，如在这种确定或首次这种确定的1、2、3、4、5、6小时或更短时间内，治疗所述受试者。

[0658] 在一些实施方案中，在例如，如根据任何前述实施方案所测量，在确定或确认(如首次确定或确认)所述受试者展现出持续发热时或此前不久的时间，施用用于治疗所述毒性的一种或多种干预或药剂(如靶向毒性的疗法)。在一些实施方案中，在这种确认或确定的某一时间段内，如在这种确认或确定的30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、6小时或8小时内，施用所述一种或多种靶向毒性的疗法。

B.血液毒性

[0659] 在一些方面，针对毒性结果的风险监测受试者和/或所述方法降低毒性结果的风险，所述毒性结果是血液毒性如血小板减少症和/或嗜中性粒细胞减少症，或与血液毒性如血小板减少症和/或嗜中性粒细胞减少症相关，或指示血液毒性如血小板减少症和/或嗜中性粒细胞减少症。在一些情况下，根据不良事件通用术语标准(4.03版；美国国家癌症研究所，美国马里兰州贝塞斯达)对血液毒性(包括血小板减少症和嗜中性粒细胞减少症)进行分级。在一些情况下，在一次或多次施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)之前、期间和之后监测血液毒性，如血小板减少症和/或嗜中性粒细胞减少症。在一些情况下，在每次施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)之前监测血液毒性，如血小板减少症和/或嗜中性粒细胞减少症。在一些情况下，在施用免疫调节化合物(例如

来那度胺、化合物1或化合物2)之后至少每1、2、3、4、5、6或7天监测血液毒性，如血小板减少症和/或嗜中性粒细胞减少症。

[0660] 在一些实施方案中，进行全血细胞计数以监测受试者中白细胞(白血细胞)(包括嗜中性粒细胞和血小板)的水平。可以使用多种方法进行全血细胞(CBC)计数和/或白细胞分类计数。在一些实施方案中，使用血液分析仪。

[0661] 嗜中性粒细胞减少症的特征在于血液嗜中性粒细胞计数减少，通常导致对细菌和真菌感染的易感性增加。患者嗜中性粒细胞减少症的常见症状包括例如发热、口疮和耳部感染。患有严重嗜中性粒细胞减少症的患者通常患有化脓性感染如败血症、皮肤蜂窝织炎、肝脓肿、疖病、肺炎、口腔炎、牙龈炎、直肠周炎症、结肠炎、鼻窦炎和中耳炎。

[0662] 在一些实施方案中，绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)用于定义嗜中性粒细胞减少症的水平。可以从全血细胞计数的组分计算ANC。在一些实施方案中，嗜中性粒细胞减少症的严重程度基于每微升血液中测量的细胞中的绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)进行分类:a)轻度嗜中性粒细胞减少症(1000至1500个细胞/mL)；b)中度嗜中性粒细胞减少症(3级；500至1000个细胞/mL)；c)严重嗜中性粒细胞减少症(4级；<500个细胞/mL)。在一些实施方案中，嗜中性粒细胞减少症可根据表4中所列的标准进行分级。患有严重嗜中性粒细胞减少症的受试者通常具有严重的感染风险。

表4： 嗜中性粒细胞减少症分级

等级	ANC
1级	< 2.0 x 10^9/L (< 2000/mm^3)且> 1.5 x 10^9/L (> 1500/mm^3)
2级	< 1.5 x 10^9/L (< 1500/mm^3)且> 1.0 x 10^9/L (> 1000/mm^3)
3级	< 1.0 x 10^9/L (< 1000/mm^3)且> 0.5 x 10^9/L (> 500/mm^3)
4级	< 0.5 x 10^9/L (< 500/mm^3)

[0663] 在一些情况下，嗜中性粒细胞减少症是发热性嗜中性粒细胞减少症(也称为嗜中性粒细胞减少性发热或嗜中性粒细胞减少性脓毒症)。当患者的体温高于38℃且嗜中性粒细胞水平较低或患有嗜中性粒细胞减少症时，就会发生发热性嗜中性粒细胞减少症。在一些实施方案中，发热性嗜中性粒细胞减少症可根据表5中所列的标准进行分级。

表5： 发热性嗜中性粒细胞减少症的示例性分级标准

等级	症状描述
3级	ANC <1000/mm^3且单次温度> 38.3ºC（101ºF）或持续温度>= 38ºC（100.4ºF）超过一小时
4级	危及生命的后果且指示紧急干预
5级	死亡

[0664] 在一些实施方案中，监测受试者的血小板减少症。血小板减少症的特征在于血小板计数少于150,000个细胞/微升(μL)。血小板减少症的表现，特别是在具有更严重等级的患者中，可包括出血、瘀斑、瘀点、紫癜和脾功能亢进。血小板减少症可表征为1级血小板减少症(即血小板计数为75,000至150,000/μL)、2级(即血小板计数为50,000至<75,000/μL)、3级(血小板计数为25,000至<50,000/μL)、或4级(即血小板计数低于25,000/μL)。

[0665] 在所提供的方法的一些实施方案中，如果确定受试者展现出血液毒性，如血小板减少症和/或嗜中性粒细胞减少症或其特定等级，则可以改变使用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)的循环疗法。在一些方面，如果在施用免疫调节化合物(例如来

那度胺、化合物1或化合物2)之后,受试者具有3级或更高级的血小板减少症;3级嗜中性粒细胞减少症;持续的3级嗜中性粒细胞减少症(例如至少超过3、5、或7天);4级嗜中性粒细胞减少症;3级或更高级的发热性嗜中性粒细胞减少症,则改变循环疗法。在一些实施方案中,永久停止或暂停施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2),直到所述毒性的体征或症状消退、减轻或减少。可以对所述受试者进行持续监测以评估毒性的一种或多种体征或症状,例如通过CBC或白细胞分类分析。在一些情况下,如果毒性消退或降低,则可以在暂停循环疗法之前以相同剂量或给药方案,以较低或降低的剂量和/或按包括较不频繁的给药的给药方案重新开始施用来那度胺、化合物1或化合物2。在一些实施方案中,在重新开始循环疗法的情况下,将所述剂量减少或降低至少或至少约或约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%或60%。在一些实施方案中,如果在暂停所述细胞疗法之前的剂量是2mg(例如给予5/7天),则将所述剂量降低至1mg(给予5/7天)。在一些方面,如果血液毒性的严重程度使得循环疗法的暂停大于4周,则可以永久中止循环疗法。

[0666] 在一些实施方案中,可以向所述受试者施用一种或多种药剂以治疗、改善或减轻与血液毒性相关的一种或多种症状。在一些情况下,向所述受试者施用髓样生长因子(例如G-CSF或GM-CSF),直到血液毒性改善为止。此类疗法的例子包括非格司亭或培非格司亭。在一些方面,向经历严重嗜中性粒细胞减少症或发热性嗜中性粒细胞减少症(包括任何持续时间的任何3级或更高级的嗜中性粒细胞减少症)的受试者施用此类药剂。

C.非血液毒性

[0667] 在一些方面,在施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)后,毒性结果是一种或多种非血液毒性,或与一种或多种非血液毒性相关,或指示一种或多种非血液毒性。非血液毒性的例子包括但不限于燃瘤反应、感染、肿瘤溶解综合征、心脏实验室异常、一个或多个血栓栓塞事件(如深静脉血栓形成和肺栓塞)和/或肺炎。

[0668] 在一些方面,所述非血液毒性是燃瘤反应(TFR)(有时也称为假性进展)。TFR是携带疾病部位(包括淋巴结、脾和/或肝)的大小突然增加,通常伴有低烧、压痛和肿胀、弥散性皮疹以及在一些情况下外周血淋巴细胞计数的增加。在一些实施方案中,根据不良事件通用术语标准(3.0版;美国国家癌症研究所,美国马里兰州贝塞斯达)对TFR进行分级。在一些实施方案中,TFR分级如下:1级,轻度疼痛,不妨碍功能;2级,中度疼痛,疼痛或镇痛药,妨碍功能但不妨碍日常生活活动(ADL);3级,重度疼痛,疼痛或镇痛药,妨碍功能并且妨碍ADL;4级,残疾;5级,死亡。在一些实施方案中,可以向所述受试者施用一种或多种药剂(如皮质类固醇、NSAID和/或麻醉性镇痛药)以治疗、改善或减轻与TFR相关的一种或多种症状。

[0669] 在一些方面,所述非血液毒性是肿瘤溶解综合征(TLS)。在一些实施方案中,可以根据由Cairo-Bishop分级系统(Cairo和Bishop(2004)Br J Haematol,127:3-11)规定的标准对TLS进行分级。在一些实施方案中,可以向受试者给予静脉补液(hydration)以减少高尿酸血症。

[0670] 在一些实施方案中,可以例如通过监测ECGS、LVEF以及监测肌钙蛋白-T和BNP的水平来监测受试者的心脏毒性。在一些实施方案中,如果观察到在一种或多种心脏症状的情况下肌钙蛋白-T和/或BNP水平升高,则可能发生潜在地可能需要控制或暂停化合物1的心脏毒性。

[0671] 在所提供的方法的一些实施方案中,如果确定受试者展现出非血液毒性(如TFR或

其他非血液毒性或其特定等级)，则可以改变使用免疫调节化合物(例如化合物1)的循环疗法。在一些方面，如果在施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)之后所述受试者具有3级或更高级的非血液毒性(如3级或更高级的TFR)，则改变所述循环疗法。在一些实施方案中，永久停止或暂停施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)，直到毒性的体征或症状消退、减轻或减少。可以对所述受试者进行持续监测以评估毒性的一种或多种体征或症状。在一些情况下，如果毒性消退或降低，则可以在暂停循环疗法之前以相同剂量或给药方案，以较低或降低的剂量和/或按包括较不频繁的给药的给药方案重新开始施用免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。在一些实施方案中，在重新开始循环疗法的情况下，将所述剂量减少或降低至少或至少约或约10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％或60％。在一些实施方案中，对于化合物1，如果在暂停所述细胞疗法之前的剂量是2mg(例如给予5/7天)，则将所述剂量降低至1mg(给予5/7天)。在一些实施方案中，如果即使在降低剂量后仍再次发生3级毒性，则可以进一步降低剂量。在一些实施方案中，如果即使在降低剂量后仍再次发生4级毒性，则可以永久中止循环疗法。在一些方面，如果血液毒性的严重程度使得循环疗法的暂停大于4周，则可以永久中止循环疗法。

V.制品和试剂盒

[0672] 还提供了制品，所述制品含有免疫调节药物(免疫调节化合物)(如来那度胺、化合物1或化合物2)和免疫疗法的组分(例如抗体或其抗原结合片段或T细胞疗法，例如工程化细胞)和/或其组合物。所述制品可以包括容器和在所述容器上或与所述容器相关的标签或包装说明书。合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、IV溶液袋等。容器可以由各种材料(例如玻璃或塑料)形成。在一些实施方案中，容器容纳组合物自身或组合物与有效治疗、预防和/或诊断病症的另一种组合物的组合。在一些实施方案中，容器具有无菌入口。示例性容器包括静脉内溶液袋、小瓶(包括具有可被注射针刺穿的塞子的那些溶液袋、小瓶)或用于口服给药剂的瓶子或小瓶。标签或包装说明书可以指示将组合物用于治疗疾病或病症。

[0673] 所述制品可以包括(a)在其中含有组合物的第一容器，其中所述组合物包括用于免疫疗法(例如，T细胞疗法)的抗体或工程化细胞；和(b)在其中含有组合物的第二容器，其中所述组合物包括第二药剂，例如免疫调节化合物(例如来那度胺、化合物1或化合物2)。制品还可以包括包装说明书，其指示组合物可以用于治疗特定病症。可替代地或另外，所述制品还可以包括另一种或相同的容器，所述容器包含药学上可接受的缓冲剂。它还可以包括其他材料，如其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和/或注射器。

VI.定义

[0674] 除非另外定义，否则本文使用的所有领域术语、符号和其他技术和科学术语或命名旨在具有与所要求保护的主题所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。在一些情况下，为了清楚和/或为了便于参考而在本文中定义具有通常理解的含义的术语，并且本文中包含的此类定义不应被解释为表示与本领域通常理解的实质性差异。

[0675] 如本文所用，“受试者”是哺乳动物，如人或其他动物，并且通常是人。在一些实施方案中，向其施用免疫调节多肽、工程化细胞或组合物的受试者(例如，患者)是哺乳动物，通常是灵长类动物，如人。在一些实施方案中，所述灵长类动物是猴或猿。所述受试者可以是雄性或雌性，并且可以处于任何合适的年龄，包括婴儿、幼年、青春期、成年和老年受试者。在一些实施方案中，所述受试者是非灵长类哺乳动物，如啮齿动物。

[0676] 如本文所用，“治疗(treatment)”(及其语法变体如“治疗”(“treat”或“treating”))是指疾病或病症或障碍、或者与之相关的症状、不良效果或结果或表型的完全或部分改善或减轻。理想的治疗效果包括但不限于预防疾病的发生或复发、症状的缓解、疾病的任何直接或间接病理后果的减少、预防转移、降低疾病进展的速度、改善或缓解疾病状态以及缓解或改善预后。所述术语并不暗示完全治愈疾病或完全消除任何症状或对所有症状或结果的影响。

[0677] 如本文所用，“延迟疾病的发展”意指推迟、阻碍、减慢、延缓、稳定、抑制和/或延期疾病(如癌症)的发展。此延迟可以具有不同的时间长度，这取决于病史和/或所治疗的个体。显而易见的是，足够或显著的延迟实际上可以涵盖预防，因为个体不会患上疾病。例如，可能延迟晚期癌症，如转移的发展。

[0678] 如本文所用，“预防”包括提供关于受试者的疾病的发生或复发的预防，所述受试者可能易患所述疾病但尚未被诊断患有所述疾病。在一些实施方案中，所提供的细胞和组合物用于延迟疾病的发展或延缓疾病的进展。

[0679] 如本文所用的，“抑制”功能或活性是当与除了目标条件或参数之外在其他方面相同的条件相比时，或者可替代地，与另一种情况相比时，减少功能或活性。例如，与不存在所述细胞的情况下的肿瘤生长速率相比，抑制肿瘤生长的细胞降低了肿瘤的生长速率。

[0680] 在给药的情况下，药剂(例如药物配制品、细胞或组合物)的“有效量”是指在必要的剂量/量下和必要的时间段内有效实现所需结果(例如治疗或预防结果)的量。

[0681] 药剂(例如药物配制品或工程化细胞)的“治疗有效量”是指在必要的剂量下和必要的时间段内有效实现所需治疗结果(如针对治疗疾病、病症或障碍)和/或治疗的药代动力学或药效动力学作用的量。治疗有效量可根据诸如以下等因素而变化：疾病状态、受试者的年龄、性别和体重、以及所施用的免疫调节多肽或工程化细胞。在一些实施方案中，所提供的方法涉及以有效量(例如，治疗有效量)施用免疫调节多肽、工程化细胞或组合物。

[0682] “预防有效量”是指在必要的剂量和持续必要的时间段的情况下能有效实现所需预防结果的量。通常但不是必须的，因为预防剂量是在疾病之前或早期在受试者体内使用的，所以预防有效量将小于治疗有效量。

[0683] 术语“药物配制品”是指这样的制剂，其处于使得其中所含活性成分的生物活性有效的形式，并且不含对施用配制品的受试者具有不可接受的毒性的另外的组分。

[0684] “药学上可接受的载体”是指药物配制品中除了活性成分之外对受试者无毒的成分。药学上可接受的载体包括但不限于缓冲液、赋形剂、稳定剂或防腐剂。

[0685] 如本文所用，叙述核苷酸或氨基酸位置“对应于”所公开序列中的核苷酸或氨基酸位置(例如序列表中所示)是指，在使用标准比对算法(例如GAP算法)与所公开序列比对以使同一性最大化之后，所鉴定的核苷酸或氨基酸位置。通过比对序列，人们员可以例如使用保守和相同的氨基酸残基作为指导来鉴定相应的残基。通常，为了鉴定对应位置，比对氨基酸序列使得获得最高阶匹配(参见例如:Computational Molecular Biology,Lesk,A.M.编辑,Oxford University Press,New York,1988;Biocomputing:Informatics and Genome Projects,Smith,D.W.编辑,Academic Press,New York,1993;Computer Analysis of Sequence Data,Part I,Griffin,A.M.和Griffin,H.G.编辑,Humana Press,New.Jersey,1994;Sequence Analysis in Molecular Biology,von Heinje,G.,Academic Press,

1987;和Sequence Analysis Primer,Gribskov,M.和Devereux,J.编辑,M Stockton Press,New York,1991;Carrillo等人(1988)SIAM J Applied Math 48:1073)。

[0686] 如本文所用,术语“载体”是指能传播其所连接的另一核酸分子的核酸分子。所述术语包括作为自我复制核酸结构的载体以及掺入已引入其的宿主细胞基因组中的载体。某些载体能够指导它们可操作地连接的核酸的表达。此类载体在本文中称为“表达载体”。载体包括病毒载体,例如逆转录病毒(例如γ逆转录病毒和慢病毒)载体。

[0687] 术语“宿主细胞”、“宿主细胞系”和“宿主细胞培养物”可互换使用,并且是指已引入外源核酸的细胞,包括此类细胞的后代。宿主细胞包括“转化体”和“转化细胞”,其包括原代转化细胞和源自其的后代,不考虑传代次数。后代的核酸含量可能与亲代细胞不完全相同,但可能含有突变。本文包括如在初始转化细胞中所筛选或选择,具有相同功能或生物活性的突变体后代。

[0688] 如本文所用,细胞或细胞群对特定标记呈“阳性”的陈述是指特定标记(通常为表面标记)在细胞上或细胞中的可检测的存在。当提及表面标记时,所述术语是指如通过流式细胞术检测到的,表面表达的存在,例如通过用与所述标记特异性结合的抗体进行染色并检测所述抗体,其中所述染色通过流式细胞术以如下水平是可检测的,所述水平基本上高于在其他方面相同的条件下用同种型匹配对照进行相同程序检测到的染色,和/或所述水平基本上与已知对所述标记呈阳性的细胞的水平相似,和/或所述水平基本上高于已知对所述标记呈阴性的细胞的水平。

[0689] 如本文所用,细胞或细胞群对特定标记呈“阴性”的陈述是指特定标记(通常为表面标记)在细胞上或细胞中不存在实质上可检测的存在。当提及表面标记时,所述术语是指如通过流式细胞术检测到的,表面表达的不存在,例如通过用与所述标记特异性结合的抗体进行染色并检测所述抗体,其中所述染色通过流式细胞术以如下水平没有检测到,所述水平基本上高于在其他方面相同的条件下用同种型匹配对照进行相同程序检测到的染色,和/或所述水平基本上低于已知对所述标记呈阳性的细胞的水平,和/或所述水平与已知对所述标记呈阴性的细胞的水平相比是基本上相似的。

[0690] 氨基酸取代可以包括用另一种氨基酸替代多肽中的一个氨基酸。所述取代可以是保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代。可以将氨基酸取代引入感兴趣的结合分子(例如抗体)、和针对所希望的活性(例如保留/改进的抗原结合、降低的免疫原性或改进的ADCC或CDC)筛选的产物中。

[0691] 通常可以根据以下常见的侧链特性将氨基酸进行分组:

[0692] (1)疏水性:正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;

[0693] (2)中性亲水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;

[0694] (3)酸性:Asp、Glu;

[0695] (4)碱性:His、Lys、Arg;

[0696] (5)影响链取向的残基:Gly、Pro;

[0697] (6)芳香族:Trp、Tyr、Phe。

[0698] 在一些实施方案中,保守取代可能涉及将这些类别之一的成员交换为同一类别的另一个成员。在一些实施方案中,非保守氨基酸取代可能涉及将这些类别之一的成员交换为另一个类别。

[0699] 如本文所用,在关于氨基酸序列(参考多肽序列)使用时,“氨基酸序列同一性百分比(%)”和“同一性百分比”定义为,在比对序列并在必要时引入空位以实现最大序列同一性百分比并且不将任何保守取代视作序列同一性的一部分之后,候选序列(例如,主题抗体或片段)中与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。用于确定氨基酸序列同一性百分比的比对可以以多种方式来实现,例如,使用公众可获得的计算机软件,如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。可以确定用于比对序列的适当参数,包括在所比较序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。

[0700] 除非上下文明确指示其他含义,否则如本文所用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指示物。例如,“一种/个(a或an)”意指“至少一种/个”或“一种/个或多种/个”。应理解,本文描述的方面和变化包括“由方面和变化组成”和/或“基本上由方面和变化组成”。

[0701] 贯穿本公开文本,所要求保护的主题的各个方面以范围形式呈现。应当理解,范围形式的描述仅仅是为了方便和简洁,并且不应被解释为对所要求保护的主题的范围的僵硬限制。因此,应当认为范围的描述具体公开了所有可能的子范围以及所述范围内的各个数值。例如,在提供一系列值的情况下,应当理解,在所述范围的上限和下限之间的每个中间值以及在所述范围内的任何其他所述或中间值包含在所要求保护的主题内。这些较小范围的上限和下限可以独立地被包括在所述较小范围内,并且也涵盖在所要求保护的主题内,受制于在所陈述范围内任何确切排除的限制。在所陈述范围包括限制中的一者或两者的情况下,排除了那些包括的限制中的任一者或两者的范围也包括在所要求保护的主题内。无论范围的广度如何,这都适用。

[0702] 如本文所用术语“约”是指本技术领域中容易知道的相应值的通常误差范围。本文对“约”某一值或参数的提及包括(并描述)针对所述值或参数本身的实施方案。例如,涉及“约X”的描述包括“X”的描述。

[0703] 如本文所用,组合物是指两种或更多种产物、物质或化合物(包括细胞)的任何混合物。其可以是溶液、悬浮液、液体、粉末、糊剂、水性、非水性或其任何组合。

VII.示例性实施方案

[0704] 所提供的实施方案包括:

1.一种挽救T细胞活性的方法,所述方法包括将多个具有耗竭表型的T细胞暴露于有效量的选自以下的免疫调节化合物:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物。

2.根据实施方案1所述的方法,其中所述一种或多种T细胞包括表达特异性结合靶抗原的重组受体的T细胞。

3.一种增加T细胞活性或效力并且预防或抑制、减少或延迟T细胞耗竭的发作的方法,所述方法包括将多个T细胞暴露于有效量的选自以下的免疫调节化合物:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物,其中

在不存在所述化合物的情况下，在诱导或能够诱导所述多个T细胞的耗竭表型的条件下进行所述暴露的至少一部分。

4.根据实施方案3所述的方法，其中所述条件包括T细胞刺激条件，任选地所述T细胞刺激条件包括暴露于能够刺激所述多个T细胞中的信号的至少一种T细胞刺激剂，所述信号任选地包括初级和/或共刺激信号。

5.根据实施方案4所述的方法，其中所述条件包括持久、重复、延长或长期暴露于所述至少一种T细胞刺激剂。

6.根据实施方案4或实施方案5所述的方法，其中所述至少一种T细胞刺激剂包括多克隆药剂、由所述多个T细胞上表达的受体特异性识别的抗原或由所述多个T细胞表达的抗原受体结合的药剂。

7.根据实施方案4-6所述的方法，其中所述至少一种T细胞刺激剂是或包括PMA和离子霉素，或者是或包括T细胞受体激动剂或T细胞受体复合物激动剂。

8.根据实施方案7所述的方法，其中所述药剂特异性结合TCR复合物的成员，任选地其中所述药剂特异性结合CD3，任选地CD3ζ。

9.根据实施方案8所述的方法，其中所述至少一种T细胞刺激剂包括抗CD3抗体。

10.根据实施方案4至9中任一项所述的方法，其中所述至少一种T细胞刺激剂特异性结合T细胞共刺激分子，任选地其中所述T细胞共刺激分子是CD28、CD137(4-1-BB)、OX40、CD40L或ICOS，或者其中所述至少一种T细胞刺激剂还包括特异性结合T细胞共刺激分子的药剂，任选地其中所述T细胞共刺激分子是CD28、CD137(4-1-BB)、OX40、CD40L或ICOS。

11.根据实施方案10所述的方法，其中所述至少一种T细胞刺激剂包括抗CD28抗体。

12.根据实施方案4至11中任一项所述的方法，其中所述至少一种T细胞刺激剂包括或进一步包括由所述多个T细胞中的一种或多种T细胞表达的抗原受体识别的MHC-肽复合物，或者由所述多个T细胞中的一种或多种T细胞表达的抗原受体识别的抗原。

13.根据实施方案3-12中任一项所述的方法，其中所述多个T细胞中的一种或多种表达与靶抗原结合的重组抗原受体。

14.根据实施方案13所述的方法，其中所述至少一种T细胞刺激剂与所述重组抗原受体结合。

15.根据实施方案14所述的方法，其中所述至少一种T细胞刺激剂是或包括由所述重组抗原受体识别或结合的靶抗原或其部分，和/或其中所述条件包括暴露于所述靶抗原。

16.根据实施方案13-15中任一项所述的方法，其中所述重组抗原受体是重组T细胞受体(TCR)。

17.根据实施方案13-16中任一项所述的方法，其中所述重组抗原受体是嵌合抗原受体(CAR)。

18.根据实施方案1-17中任一项所述的方法，其中所述一种或多种T细胞是原代人T细胞，任选地来自受试者。

19.根据实施方案1-18中任一项所述的方法，其中所述暴露是离体进行的。

20.根据实施方案1-18中任一项所述的方法，其中所述暴露是在体内进行的，并且：

所述暴露包括向受试者施用所述化合物，任选地其中所述T细胞来自所述受试者，其中施用所述化合物是向所述受试者施用；和/或

所述暴露包括向受试者施用所述多个T细胞，任选地其中，其中所述T细胞来自所述受试者，其中施用所述化合物是向所述受试者施用。

21.根据实施方案20所述的方法，其中，

所述暴露包括所述化合物的所述施用，并且其中，在所述暴露之前，已向所述受试者施用包含所述多个T细胞的组合物以治疗疾病或病症，任选地其中所述靶抗原与所述疾病或病症相关；或者

所述暴露包括向所述受试者施用所述T细胞以治疗疾病或病症，任选地其中所述靶抗原与所述疾病或病症相关，其中，在所述暴露之前，已向所述受试者施用所述化合物；或

所述暴露包括向所述受试者施用所述T细胞以治疗疾病或病症，任选地其中所述靶抗原与所述疾病或病症相关，并且包括向所述受试者施用所述化合物。

22.一种治疗方法，所述方法包括向受试者施用免疫调节化合物，其中所述免疫调节化合物选自：沙利度胺类似物；沙利度胺衍生物；与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物；Ikaros(IKZF1)的抑制剂；Aiolos(IKZF3)的抑制剂；以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物，其中，(a)在施用所述化合物之前，已向所述受试者施用T细胞疗法，所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞，或(b)在施用所述化合物之前或在施用所述化合物时，所述受试者或来自所述受试者的血液样品包含或已确认包含表达重组抗原受体的一种或多种T细胞，

其中在施用所述化合物时：

(i)在所述受试者中的重组受体表达T细胞中的一种或多种具有耗竭表型；

(ii)在所述受试者中的重组受体表达T细胞中的一种或多种已被确定为具有耗竭表型；

(iii)已在所述受试者中或在来自所述受试者的生物样品中检测或测量到一种或多种重组受体表达T细胞的耗竭表型或者指示所述耗竭表型的标记或参数；

(iv)在来自所述受试者的生物样品中，总重组受体表达T细胞的至少或至少约10％、至少或至少约20％、至少或至少约30％、至少或至少约40％、或至少或至少约50％具有耗竭表型；和/或

(v)在来自所述受试者的生物样品中，与在先前时间点在可比的生物样品中具有耗竭表型的重组受体表达细胞的百分比相比，大于或大于约10％、大于或大于约20％、大于或大于约30％、大于或大于约40％、或大于或大于约50％的重组受体表达T细胞具有所述耗竭表型。

23.一种治疗方法，所述方法包括：

(a)选择受试者作为施用免疫调节化合物的候选者，所述选择的受试者具有耗竭的重组受体表达T细胞；并且

(b)向所述受试者施用所述免疫调节化合物，其中所述免疫调节化合物选自：沙利度胺类似物；沙利度胺衍生物；与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一

个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化、耗尽和/或降解的化合物。

24.根据实施方案23所述的方法,其中所述选择的受试者的或来自所述选择的受试者的组织、肿瘤、生物流体或生物样品:

(i)包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的并具有耗竭表型的一种或多种T细胞;

(ii)包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的多个T细胞,其中在所述组织、流体、肿瘤或样品中至少或至少约10%、至少或至少约20%、至少或至少约30%、至少或至少约40%、至少或至少约50%、至少或至少约60%、至少或至少约70%或者至少或至少约80%的表达所述重组受体的T细胞具有耗竭表型;和/或

(iii)包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的多个T细胞,其中在所述选择的受试者的或来自所述选择的受试者的组织、肿瘤、流体或样品中,与在较早时间点在来自所述受试者的所述流体、组织、肿瘤或样品或者在来自所述受试者的可比的流体、组织、肿瘤或样品中表达所述重组受体的T细胞的百分比或数量相比,多大于或大于约10%、多大于或大于约20%、多大于或大于约30%、多大于或大于约40%、或多大于或大于约50%、或多大于2倍、或多大于3倍、或多大于5倍、或多大于10倍的表达所述重组抗原受体的T细胞具有所述耗竭表型。

25.根据实施方案23所述的方法,其中所述受试者的所述选择包括确定如下或基于确定如下:所述选择的受试者的或来自所述选择的受试者的组织、肿瘤、生物流体或生物样品:

(i)包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的并具有耗竭表型的一种或多种T细胞;

(ii)包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的多个T细胞,其中在所述组织、流体、肿瘤或样品中至少或至少约10%、至少或至少约20%、至少或至少约30%、至少或至少约40%、至少或至少约50%、至少或至少约60%、至少或至少约70%或者至少或至少约80%的表达所述重组受体的T细胞具有耗竭表型;和/或

(iii)包含表达与靶抗原结合的重组抗原受体的多个T细胞,其中在所述选择的受试者的或来自所述选择的受试者的组织、肿瘤、流体或样品中,与在较早时间点在来自所述受试者的所述流体、组织、肿瘤或样品或者在来自所述受试者的可比的流体、组织、肿瘤或样品中表达所述重组受体的T细胞的百分比或数量相比,多大于或大于约10%、多大于或大于约20%、多大于或大于约30%、多大于或大于约40%、或多大于或大于约50%、或多大于2倍、或多大于3倍、或多大于5倍、或多大于10倍的表达所述重组抗原受体的T细胞具有所述耗竭表型。

26.根据实施方案24或实施方案25所述的方法,其中,在所述化合物的所述施用之前,已向所述受试者施用表达所述重组受体的多个T细胞,并且任选地其中所述较早时间点是在施用所述T细胞之后并且在所述选择之前。

27.根据实施方案24或实施方案25或实施方案26所述的方法,其中所述先前时间点是如下的时间:

在向所述选择的受试者施用表达所述重组受体的T细胞之后，并且是在所述受试者的血液中可检测到峰值或最大水平的表达重组受体的T细胞时或之前；

在所述确定或选择之前的1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天或更长时间内。

28.根据实施方案23-27中任一项所述的方法，其中：

在施用所述T细胞疗法时，所述受试者患有疾病或病症；

在施用所述T细胞疗法时并且在施用所述化合物时，所述受试者患有疾病或病症；

在施用所述T细胞疗法时，所述受试者患有疾病或病症，并且在施用所述化合物时，在所述受试者中所述疾病或病症在施用所述T细胞疗法后已复发或进展或者已被认为对所述化合物无反应。

29.根据实施方案1-28中任一项所述的方法，其中关于T细胞或T细胞群，所述耗竭表型包括：

在相同条件下与参考T细胞群相比，所述T细胞或多个T细胞上一种或多种耗竭标记任选地2、3、4、5或6种耗竭标记的表面表达的水平或程度的增加，或者展现所述表面表达的所述T细胞群的百分比的增加；或者

在相同条件下与参考T细胞群相比，在暴露于抗原或抗原受体特异性药剂时，由所述T细胞或T细胞群展现出的活性水平或程度的降低。

30.根据实施方案29所述的方法，其中所述水平、程度或百分比的增加是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。

31.根据实施方案29所述的方法，其中所述水平、程度或百分比的降低是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。

32.根据实施方案29-31中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群是已知具有非耗竭表型的T细胞群，是幼稚T细胞群，是中枢记忆T细胞群，或者是干细胞样中枢记忆T细胞群，任选地来自衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的同一受试者或与所述受试者相同的物种。

33.根据实施方案29-32中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群(a)是受试者匹配的群体，其包含从衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的受试者血液中分离出的大量T细胞，任选地其中所述大量T细胞不表达所述重组受体，和/或(b)在接受施用一定剂量的表达所述重组受体的T细胞之前，从衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的受试者获得。

34.根据实施方案29-32中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群在其施用于所述受试者之前是包含所述T细胞疗法的样品的组合物或包含表达所述重组受体的T细胞的药物组合物，任选地其中所述组合物是冷冻保存的样品。

35.根据实施方案29-34中任一项所述的方法，其中所述一种或多种耗竭标记中的一种或多种是抑制性受体。

36.根据实施方案29-35中任一项所述的方法，其中所述一种或多种耗竭标记中的一种或多种选自PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA和TIGIT。

37.根据实施方案29-36中任一项所述的方法，其中所述活性或为炎性细胞因子之一或组合的增殖、细胞毒性或产生中的一种或多种，任选地其中所述细胞因子之一或组合选自IL-2、IFN-γ和TNF-α。

38.根据实施方案29-37中任一项所述的方法，其中暴露于所述抗原或抗原受体特异性药剂包括与所述抗原或抗原受体特异性药剂、任选地结合所述重组受体的药剂孵育，其中所述抗原任选地为所述靶抗原。

39.根据实施方案38所述的方法，其中所述抗原或抗原受体特异性药剂包括表达抗原的靶细胞，任选地所述疾病、障碍或病症的细胞。

40.根据实施方案2和13-36中任一项所述的方法，其中所述靶抗原与疾病、障碍或病症的细胞或组织相关，为疾病、障碍或病症的细胞或组织所特有，和/或在疾病、障碍或病症的细胞或组织上表达。

41.根据实施方案2和13-40中任一项所述的方法，其中所述靶抗原是肿瘤抗原。

42.根据实施方案2和13-41中任一项所述的方法，其中所述靶抗原选自αvβ6整合素(avb6整合素)、B细胞成熟抗原(BCMA)、BAFF-R、B7-H3、B7-H6、碳酸酐酶9(CA9，也称为CAIX或G250)、癌症-睾丸抗原、癌症/睾丸抗原1B(CTAG，也称为NY-ESO-1和LAGE-2)、癌胚抗原(CEA)、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白A2、C-C基序趋化因子配体1(CCL-1)、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、CD133、CD138、CD171、CS-1、硫酸软骨素蛋白聚糖4(CSPG4)、表皮生长因子蛋白(EGFR)、截短的表皮生长因子蛋白(tEGFR)、表皮生长因子受体III型突变体(EGFR vIII)、上皮糖蛋白2(EPG-2)、上皮糖蛋白40(EPG-40)、肝配蛋白B2、肝配蛋白受体A2(EPHa2)、雌激素受体、Fc受体样蛋白5(FCRL5；也称为Fc受体同源物5或FCRH5)、胎儿乙酰胆碱受体(胎儿AchR)、叶酸结合蛋白(FBP)、叶酸受体α、神经节苷脂GD2、O-乙酰化GD2(OGD2)、神经节苷脂GD3、糖蛋白100(gp100)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)、G蛋白偶联受体5D(GPCR5D)、Her2/neu(受体酪氨酸激酶erb-B2)、Her3(erb-B3)、Her4(erb-B4)、erbB二聚体、人高分子量黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)、乙型肝炎表面抗原、人白细胞抗原A1(HLA-A1)、人白细胞抗原A2(HLA-A2)、IL-22受体α(IL-22Rα)、IL-13受体α2(IL-13Rα2)、激酶插入结构域受体(kdr)、κ轻链、L1细胞粘附分子(L1-CAM)、L1-CAM CE7表位、含有富亮氨酸重复序列的蛋白8家族成员A(LRRC8A)、Lewis Y、黑色素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、间皮素(MSLN)、c-Met、鼠巨细胞病毒(CMV)、粘蛋白1(MUC1)、MUC16、自然杀伤细胞2族成员D(NKG2D)配体、黑色素A(MART-1)、神经细胞粘附分子(NCAM)、癌胚胎抗原、黑色素瘤优先表达抗原(PRAME)、孕酮受体、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原(PSCA)、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、受体酪氨酸激酶样孤儿受体1(ROR1)、存活蛋白、TACI、滋养层糖蛋白(TPBG，也称为5T4)、肿瘤相关糖蛋白72(TAG72)、酪氨酸酶相关蛋白1(TRP1，也称为TYRP1或gp75)、酪氨酸酶相关蛋白2(TRP2，也称为多巴色素互变异构酶、多巴色素δ异构酶或DCT)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)、肾母细胞瘤1(WT-1)、病原体特异性或病原体表达的抗原、或与通用标签相关的抗原、和/或生物素化分子、和/或由HIV、HCV、HBV或其他病原体表达的分子。

43.根据实施方案1-42中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是B细胞恶性肿瘤或B细胞衍生的恶性肿瘤。

44.根据实施方案1-43中任一项所述的方法,其中所述靶抗原是CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igκ、Igλ、CD79a、CD79b或CD30。

45.根据实施方案1-44中任一项所述的方法,其中所述靶抗原是CD19。

46.根据实施方案1-43中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是多发性骨髓瘤。

47.根据实施方案1-43和46中任一项所述的方法,其中所述靶抗原是BCMA、G蛋白偶联受体C类5族成员D(GPRC5D)、CD38(环状ADP核糖水解酶)、CD138(黏结蛋白聚糖-1,黏结蛋白聚糖,SYN-1)、CS-1(CS1,CD2子集1,CRACC,SLAMF7,CD319和19A24)、BAFF-R、TACI或FcRH5。

48.根据实施方案1-43、46和47中任一项所述的方法,其中所述靶抗原是BCMA。

49.根据实施方案22-48中任一项所述的方法,其中所述生物样品是血液样品。

50.根据实施方案22-49中任一项所述的方法,其中所述生物样品是肿瘤样品,任选地肿瘤活检样品。

51.一种治疗方法,所述方法包括(a)向患有癌症的受试者施用T细胞疗法,所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞;并且(b)向所述受试者施用选自以下的免疫调节化合物:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化和/或耗尽和/或降解的化合物,由此,在所述疗法和所述化合物的所述施用后,与参考方法相比,指示表达所述重组受体的T细胞的扩增或活性的因子和指示反应持久性的因子增加,其中:

所述参考方法包括仅(a)的施用,或(a)的施用但不施用所述免疫调节化合物;

所述指示扩增或活性的因子包括(i)在所述施用后在所述受试者的血液或癌症中观察到的最大T细胞数量的量度,(ii)在所述施用与达到所述受试者的血液或癌症中的所述最大T细胞数量之间经过的天数,或(iii)表达CAR的细胞随时间的曲线下面积(AUC),(iv)所述受试者的反应程度。

52.根据实施方案51所述的方法,其中所述反应持久性的量度是无进展存活期、存活期或最佳反应持续时间。

53.根据实施方案51或实施方案52所述的方法,其中所述参考方法包括施用IL-2。

54.一种治疗方法,所述方法包括:

(a)向患有癌症的受试者施用T细胞疗法,所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞;并且

(b)向所述受试者以一定的量、持续时间和/或频率施用免疫调节化合物,所述免疫调节化合物选自:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化和/或耗尽和/或降解的化合物,所述量、持续时间和/或频率有效于:

(1)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后,与不进行所述化合物的所述施用的情况相比,在所述受试者中实现所述幼稚或非耗竭T细胞的抗原特异性或抗原受体驱动活性的增加,所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞;或

(2)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后,与不进行所述化合物的所述施用的情况相比,在所述受试者中预防、抑制或延迟所述幼稚或非耗竭T细胞的耗竭表型的发作,所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞;或

(3)与不向所述受试者进行所述施用的情况相比,在所述受试者中逆转耗竭T细胞的耗竭表型,所述耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞。

55.根据实施方案54所述的方法,其中所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作和/或逆转所述耗竭表型。

56.根据实施方案55所述的方法,其中所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作。

57.根据实施方案54所述的方法,其中所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作以及逆转所述耗竭表型。

58.一种治疗方法,所述方法包括:

(a)向患有癌症的受试者施用T细胞疗法,所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞;并且

(b)向所述受试者以一定的量、持续时间和/或频率施用免疫调节化合物,所述免疫调节化合物选自:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化和/或耗尽和/或降解的化合物,所述量、持续时间和/或频率有效于:

(1)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后,与不进行所述化合物的所述施用的情况相比,在所述受试者中实现所述幼稚或非耗竭T细胞的抗原特异性或抗原受体驱动活性的增加,所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞;或

(2)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后,与不进行所述化合物的所述施用的情况相比,在所述受试者中预防、抑制或延迟所述幼稚或非耗竭T细胞的耗竭表型的发作,所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞;或

(3)与不向所述受试者进行所述施用的情况相比,在所述受试者中逆转耗竭T细胞的耗竭表型,所述耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞。

59.根据实施方案58所述的方法,其中所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作和/或逆转所述耗竭表型。

60.根据实施方案59所述的方法,其中所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现

抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加，并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作。

61.根据实施方案58所述的方法，其中所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加，并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作以及逆转所述耗竭表型。

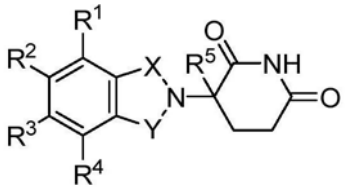
62.根据实施方案20-61中任一项所述的方法，其中以如下有效量施用所述免疫调节化合物：施用其的每天从或从约1mg至50mg、施用其的每天从或从约1mg至25mg、施用其的每天从或从约1mg至10mg、施用其的每天从或从约1mg至5mg、施用其的每天从或从约5mg至50mg、施用其的每天从或从约5mg至25mg、施用其的每天从或从约5mg至10mg。

63.根据实施方案20-62中任一项所述的方法，其中施用所述化合物是按循环方案进行，所述循环方案包括按以下来施用有效量的所述化合物：(i)每日进行，持续超过一周的时间段，(ii)每天进行，每周不超过6天，持续超过一周的时间段；(ii)每天进行，每周不超过5天，持续超过一周的时间段；或每天进行，每周不超过4天，持续超过一周的时间段。

64.根据实施方案20-63中任一项所述的方法，其中施用所述化合物是按循环方案进行，所述循环方案包括每天施用有效量的所述化合物，每周不超过5天，持续超过一周的时间段。

65.根据实施方案1-64中任一项所述的方法，其中所述化合物耗尽或降解Ikaros(IKZF1)。

66.根据实施方案1-65中任一项所述的方法，其中所述化合物是具有以下结构的化合物：



其中

X和Y中的一个是-C(O)-，并且X和Y中的另一个是-C(O)-或-CH_2-；

(1)R^1、R^2、R^3和R^4中每一个独立地是卤素、1至4个碳原子的烷基或1至4个碳原子的烷氧基，或

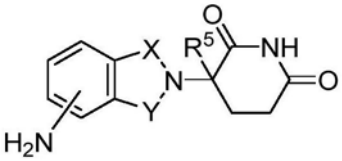
(2)R^1、R^3、R^4和R^5中的一个是-NHR^a，并且R^1、R^2、R^3和R^4中其余的是氢，其中R^a是氢或1至8个碳原子的烷基；

R^5是氢或1至8个碳原子的烷基、苄基或卤素；

条件是如果X和Y是-C(O)-并且(i)R^1、R^2、R^3和R^4中每一个是氟；或(ii)R^1、R^2、R^3和R^4中每一个是氨基，则R^5不是氢；

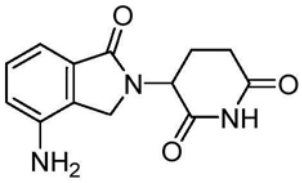
或其药学上可接受的盐。

67.根据实施方案1-66中任一项所述的方法，其中所述化合物是具有以下结构的化合物：



其中X和Y中的一个是-C(O)-并且X和Y中的另一个是-C(O)-或-CH_2-，并且R^5是氢或低级烷基或其药学上可接受的盐。

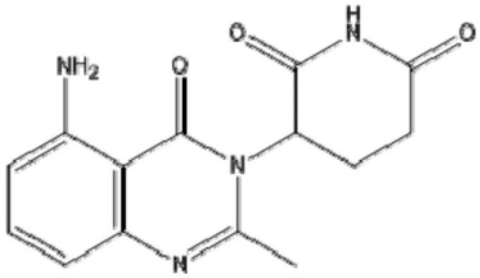
68.根据实施方案1-67中任一项所述的方法，其中所述化合物是或包含具有以下结构的3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮：



或其对映异构体或对映异构体的混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。

69.根据实施方案1-68中任一项所述的方法，其中所述化合物是3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮。

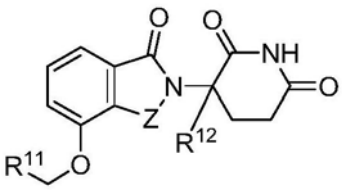
70.根据实施方案1-65中任一项所述的方法，其中所述化合物是为或包含具有以下结构的3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的化合物：



或其对映异构体或对映异构体的混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物。

71.根据实施方案1-65和70中任一项所述的方法，其中所述化合物是3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮。

72.根据实施方案1-65中任一项所述的方法，其中所述化合物是具有以下结构的化合物：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

Z是C=O或CH_2；

R^{11}是-Z^1-R^{13}；

R^{12}是H或(C_1-C_6)烷基；

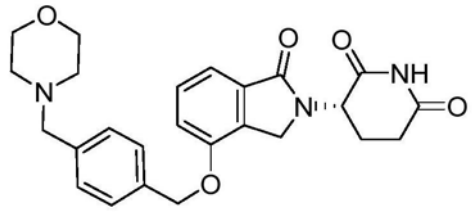
Z^1是6至10元芳基、杂芳基或杂环，它们各自可任选地被一个或多个卤素取代；或

是键；

R^{13}是-$(CH_2)_n$-芳基、-O-$(CH_2)_n$-芳基、或-$(CH_2)_n$-O-芳基，其中所述芳基任选地被一个或多个以下项取代：(C_1-C_6)烷基，其本身任选地被一个或多个卤素取代；(C_1-C_6)烷氧基，其本身被一个或多个卤素取代；氧代基；氨基；羧基；氰基；羟基；卤素；氘；6至10元芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、或卤素取代；-$CONH_2$；或-COO-(C_1-C_6)烷基，其中所述烷基可任选地被一个或多个卤素取代；-$(CH_2)_n$-杂环、-O-$(CH_2)_n$-杂环或-$(CH_2)_n$-O-杂环，其中所述杂环任选地被一个或多个以下项取代：(C_1-C_6)烷基，其本身任选地被一个或多个卤素取代；(C_1-C_6)烷氧基，其本身被一个或多个卤素取代；氧代基；氨基；羧基；氰基；羟基；卤素；氘；6至10元芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或卤素取代；-$CONH_2$；或-COO-(C_1-C_6)烷基，其中所述烷基可任选地被一个或多个卤素取代；或-$(CH_2)_n$-杂芳基、-O-$(CH_2)_n$-杂芳基或-$(CH_2)_n$-O-杂芳基，其中所述杂芳基任选地被一个或多个以下项取代：(C_1-C_6)烷基，其本身任选地被一个或多个卤素取代；(C_1-C_6)烷氧基，其本身被一个或多个卤素取代；氧代基；氨基；羧基；氰基；羟基；卤素；氘；6至10元芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或卤素取代；-$CONH_2$；或-COO-(C_1-C_6)烷基，其中所述烷基可任选地被一个或多个卤素取代；并且

n是0、1、2或3。

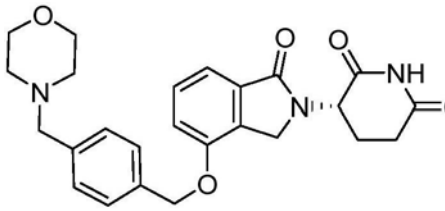
73.根据实施方案1-65和72中任一项所述的方法，其中所述化合物是



其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

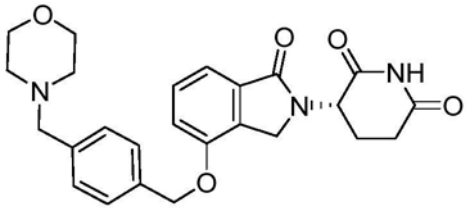
，

74.根据实施方案1-65、72和73中任一项所述的方法，其中所述化合物是



的盐酸盐的形式A晶型。

75.根据实施方案74所述的方法，其中所述

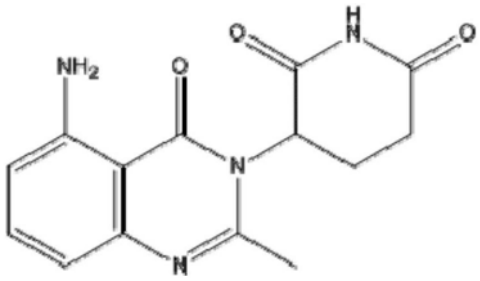


的盐酸盐的形式A晶型的XRPD图的特征在于X RPD峰位于以下或大约以下位置中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个位置处或全部位置处：9.69、12.82、15.09、15.94、16.76、17.65、19.44、19.80、2230、22.47、22.95、23.02、24.29、24.48、24.70、26.27、26.77、27.60、29.43、29.72和32.91°2Θ。

76.一种治疗方法，所述方法包括：

(a)向患有癌症的受试者施用T细胞疗法，所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞；并且

(b)向所述受试者施用为或包含具有以下结构的3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的化合物：



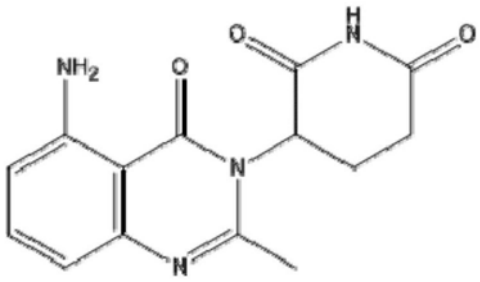
或其对映异构体或对映异构体的混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物，其中施用所述化合物是按循环方案进行，所述循环方案包括每天施用有效量的所述化合物，每周不超过5天，持续超过一周的时间段。

77.根据实施方案20-76中任一项所述的方法，其中在开始施用所述T细胞疗法之后开始施用所述化合物。

78.根据实施方案51-76中任一项所述的方法，其中施用所述化合物与所述T细胞疗法同时开始，和/或在开始施用所述T细胞疗法之前或之后的一天内开始。

79.根据实施方案51-78中任一项所述的方法，其中在开始施用所述T细胞疗法之前或之后一天或约一天或者一天内或约一天内开始施用所述化合物。

80.一种治疗方法，所述方法包括向患有癌症的受试者施用为或包含具有以下结构的3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的化合物：



或其对映异构体或对映异构体的混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物，在施用所述化合物之前已向所述受试者施用包含一定剂量的表达重组抗原受体的基因工程化T细胞的T细胞疗法，其中施用所述化合物是按循环方案进行，所述循环方案包括每天施用有效量的所述化合物，每周不超过5天，持续超过一周的时间段。

81.根据实施方案51-80中任一项所述的方法，其中所述癌症是B细胞恶性肿瘤、B细胞衍生的恶性肿瘤、非血液肿瘤或实体瘤。

82.根据实施方案51-81中任一项所述的方法，其中所述靶抗原是肿瘤抗原，任选地其中所述靶抗原与所述癌症的细胞或组织相关，为所述癌症的细胞或组织所特有，和/或在所述癌症的细胞或组织上表达。

83.根据实施方案51-82中任一项所述的方法，其中所述靶抗原选自B细胞成熟抗原(BCMA)、αvβ6整合素(avb6整合素)、BAFF-R、B7-H3、B7-H6、碳酸酐酶9(CA9，也称为CAIX或G250)、癌症-睾丸抗原、癌症/睾丸抗原1B(CTAG，也称为NY-ESO-1和LAGE-2)、癌胚抗原(CEA)、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白A2、C-C基序趋化因子配体1(CCL-1)、CD5、CD19、CD20、

CD21、CD22、CD23、CD24、CD30、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD45、CD79a、CD79b、CD123、CD133、CD138、CD171、CS-1、硫酸软骨素蛋白聚糖4(CSPG4)、表皮生长因子蛋白(EGFR)、截短的表皮生长因子蛋白(tEGFR)、表皮生长因子受体III型突变体(EGFR vIII)、上皮糖蛋白2(EPG-2)、上皮糖蛋白40(EPG-40)、肝配蛋白B2、肝配蛋白受体A2(EPHa2)、雌激素受体、Fc受体样蛋白5(FCRL5;也称为Fc受体同源物5或FCRH5)、胎儿乙酰胆碱受体(胎儿AchR)、叶酸结合蛋白(FBP)、叶酸受体α、神经节苷脂GD2、O-乙酰化GD2(OGD2)、神经节苷脂GD3、糖蛋白100(gp100)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)、G蛋白偶联受体5D(GPCR5D)、Her2/neu(受体酪氨酸激酶erb-B2)、Her3(erb-B3)、Her4(erb-B4)、erbB二聚体、人高分子量黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)、乙型肝炎表面抗原、人白细胞抗原A1(HLA-A1)、人白细胞抗原A2(HLA-A2)、Igκ、Igλ、IL-22受体α(IL-22Rα)、IL-13受体α2(IL-13Rα2)、激酶插入结构域受体(kdr)、L1细胞粘附分子(L1-CAM)、L1-CAM CE7表位、含有富亮氨酸重复序列的蛋白8家族成员A(LRRC8A)、Lewis Y、黑色素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、间皮素(MSLN)、c-Met、鼠巨细胞病毒(CMV)、粘蛋白1(MUC1)、MUC16、自然杀伤细胞2族成员D(NKG2D)配体、黑色素A(MART-1)、神经细胞粘附分子(NCAM)、癌胚胎抗原、黑色素瘤优先表达抗原(PRAME)、孕酮受体、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原(PSCA)、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、ROR1、存活蛋白、TACI、滋养层糖蛋白(TPBG,也称为5T4)、肿瘤相关糖蛋白72(TAG72)、酪氨酸酶相关蛋白1(TRP1,也称为TYRP1或gp75)、酪氨酸酶相关蛋白2(TRP2,也称为多巴色素互变异构酶、多巴色素δ异构酶或DCT)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)、肾母细胞瘤1(WT-1)、病原体特异性或病原体表达的抗原。

84.根据实施方案43、实施方案82或实施方案83所述的方法,其中所述B细胞恶性肿瘤是淋巴瘤。

85.根据实施方案84所述的方法,其中所述淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

86.根据实施方案85所述的方法,其中所述NHL包含侵袭性NHL;弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),DLBCL-NOS,任选地转化惰性的;EBV阳性DLBCL-NOS;富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤;原发性纵隔大B细胞淋巴瘤(PMBCL);滤泡性淋巴瘤(FL)、任选地滤泡性淋巴瘤3B级(FL3B);和/或具有MYC和BCL2和/或BCL6重排与DLBCL组织学的高级别B细胞淋巴瘤(双/三打击)。

87.根据实施方案1-86中任一项所述的方法,其中所述受试者被鉴定为或已被鉴定为具有小于或等于1的东部肿瘤协作组体能状态(ECOG)状态。

88.根据51-87中任一项所述的方法,其中所述靶抗原是CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igκ、Igλ、CD79a、CD79b或CD30。

89.根据实施方案43-88中任一项所述的方法,其中所述靶抗原是CD19。

90.根据实施方案51-87中任一项所述的方法,其中所述靶抗原不是CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igκ、Igλ、CD79a、CD79b或CD30。

91.根据实施方案51-81中任一项所述的方法,其中所述癌症是多发性骨髓瘤。

92.根据实施方案51-91中任一项所述的方法,其中所述靶抗原是BCMA、G蛋白偶联受体C类5族成员D(GPRC5D)、CD38(环状ADP核糖水解酶)、CD138(黏结蛋白聚糖-1,黏结蛋白聚糖,SYN-1)、CS-1(CS1,CD2子集1,CRACC,SLAMF7,CD319和19A24)、BAFF-R、TACI或FcRH5。

93.根据实施方案51-92中任一项所述的方法,其中所述靶抗原是BCMA。

94.根据实施方案63-93中任一项所述的方法,其中所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约或大于三个月。

95.根据实施方案63-94中任一项所述的方法,其中所述有效量为不超过或不超过约4mg/天。

96.根据实施方案63-95中任一项所述的方法,其中所述有效量在每天为或约1.0mg与为或约4mg之间。

97.根据实施方案63-94中任一项所述的方法,其中所述有效量为不超过或不超过约3mg/天。

98.根据实施方案63-94和97中任一项所述的方法,其中所述有效量在为或约1.0mg与为或约3mg之间。

99.根据实施方案63-94中任一项所述的方法,其中所述有效量为不超过或不超过约2.5mg/天。

100.根据实施方案63-99中任一项所述的方法,其中,对于所述循环方案的每一周或对于所述循环方案的至少一周,所述化合物的施用包括在所述周的不超过连续5天的每一天施用所述化合物,随后为在所述周的剩余时间内的休息时间段,在所述休息时间段期间不施用所述化合物。

101.根据实施方案100所述的方法,其中所述不超过连续5天是每周连续3天,随后是4天的休息时间段,在所述休息时间段期间不施用所述化合物。

102.根据实施方案100所述的方法,其中所述不超过连续5天是每周连续4天,随后是3天的休息时间段,在所述休息时间段期间不施用所述化合物。

103.根据实施方案100所述的方法,其中所述不超过连续5天是每周连续5天,随后是2天的休息时间段,在所述休息时间段期间不施用所述化合物。

104.根据实施方案63-103中任一项所述的方法,其中所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约或大于四个月。

105.根据实施方案63-104中任一项所述的方法,其中所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约或大于五个月。

106.根据实施方案63-105中任一项所述的方法,其中所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约或大于六个月。

107.根据实施方案63-106中任一项所述的方法,其中每天所述化合物的施用是以为或约3mg的量。

108.根据实施方案63-106中任一项所述的方法,其中每天所述化合物的施用是以为或约2.5mg的量。

109.根据实施方案63-106中任一项所述的方法,其中每天所述化合物的施用是以为或约2mg的量。

110.根据实施方案63-106中任一项所述的方法,其中每天所述化合物的施用是以为或约1.5mg的量。

111.根据实施方案63-106中任一项所述的方法,其中每天所述化合物的施用是以为或约1mg/天的量。

112.根据实施方案63-111中任一项所述的方法,其中如果在所述时间段结束时所

述受试者展现出所述治疗后的完全反应(CR),则在所述时间段结束时停止所述循环方案。

113.根据实施方案63-112中任一项所述的方法,其中如果在所述时间段结束时所述癌症在所述治疗之后已经进展或缓解后复发,则在所述时间段结束时停止所述循环方案。

114.根据实施方案63-113中任一项所述的方法,其中所述时间段延长从或从为或约三个月至为或六个月。

115.根据实施方案63-114中任一项所述的方法,其中所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约三个月。

116.根据实施方案63-114中任一项所述的方法,其中如果所述受试者已经在为或约3个月之前实现所述治疗后的完全反应(CR)或者所述癌症在所述治疗之后已经进展或缓解后复发,则所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约3个月。

117.根据实施方案116所述的方法,其中如果所述受试者已经在3个月时实现完全反应(CR),则所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约3个月。

118.根据实施方案63-114中任一项所述的方法,其中所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约六个月。

119.根据实施方案63-118中任一项所述的方法,其中如果所述受试者已经在为或约6个月之前实现所述治疗后的完全反应(CR)或者所述癌症在所述治疗之后已经进展或缓解后复发,则所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约6个月。

120.根据实施方案119所述的方法,其中如果所述受试者已经在6个月时实现完全反应(CR),则所述时间段在开始施用所述T细胞疗法之后延长为或约6个月。

121.根据实施方案63-120中任一项所述的方法,其中即使所述受试者在所述时间段结束之前的某个时间点已经实现完全反应(CR),所述循环方案仍在所述时间段的持续时间内继续进行。

122.根据实施方案63-121中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述时间段期间且在所述时间段结束之前实现完全反应(CR)。

123.根据实施方案63-111、114、115、119、121和122中任一项所述的方法,所述方法还包括如果在所述时间段结束时所述受试者展现出部分反应(PR)或疾病稳定(SD),则在所述时间段结束之后继续进行所述循环方案。

124.根据实施方案63-123中任一项所述的方法,其中如果在为或约六个月时所述受试者在所述治疗之后展现出部分反应(PR)或疾病稳定(SD),则所述循环方案继续进行大于六个月。

125.根据实施方案123或实施方案124所述的方法,其中所述循环方案继续进行直到所述受试者已经实现所述治疗后的完全反应(CR)或者直到所述癌症在所述治疗之后已经进展或缓解后复发。

126.根据实施方案63-125中任一项所述的方法,其中在所述受试者的血液中可检测到所述T细胞疗法的细胞的峰值或最大水平时或之后开始施用所述化合物。

127.根据实施方案20-126中任一项所述的方法,其中在开始施用所述T细胞疗法之后约14至约35天开始施用所述化合物。

128.根据实施方案20-127中任一项所述的方法,其中在开始施用所述T细胞疗法

之后约21至约35天开始施用所述化合物。

129.根据实施方案20-128中任一项所述的方法,其中在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约28天开始施用所述化合物。

130.根据实施方案20-129中任一项所述的方法,其中在开始施用所述T细胞疗法之后为或约21天、为或约22天、为或约23天、为或约24天、为或约25天、为或约26天、为或约27天、或者为或约28天开始施用所述化合物。

131.根据实施方案20-130中任一项所述的方法,其中在开始施用所述T细胞疗法之后为或约28天开始施用所述化合物。

132.根据实施方案20-131中任一项所述的方法,其中在开始施用所述化合物时,所述受试者在施用所述T细胞疗法后未展现出严重毒性。

133.根据实施方案132所述的方法,其中:

所述严重毒性是严重的细胞因子释放综合征(CRS),任选地3级或更高级、延长的3级或更高级或4级或5级CRS;和/或

所述严重毒性是严重的神经毒性,任选地3级或更高级、延长的3级或更高级或4级或5级神经毒性。

134.根据实施方案20-133中任一项所述的方法,其中如果所述受试者在施用所述化合物后展现出毒性,任选地血液毒性,则暂停施用所述化合物和/或修改所述循环方案。

135.根据实施方案134所述的方法,其中所述毒性选自严重的嗜中性粒细胞减少症,任选地发热性嗜中性粒细胞减少症,延长的3级或更高级的嗜中性粒细胞减少症。

136.根据实施方案134或135所述的方法,其中在所述受试者不再展现出所述毒性之后,重新开始施用所述化合物。

137.根据实施方案136所述的方法,其中在重新开始施用所述化合物之后修改所述循环方案。

138.根据实施方案134-137中任一项所述的方法,其中所修改的循环方案包括施用减少量的所述化合物和/或降低所述化合物的施用频率。

139.根据实施方案134-138中任一项所述的方法,其中所修改的循环方案包括施用减量的所述化合物。

140.根据实施方案139所述的方法,其中减少所述化合物的剂量,并且所减少的量在每天为或约1mg与为或约2mg之间,每周不超过5天。

141.根据实施方案140所述的方法,其中所减少的量在每天为或约1mg或者为或约2mg,每周不超过5天。

142.根据实施方案136所述的方法,其中在重新开始施用所述化合物之后不修改所述循环方案。

143.根据实施方案142所述的方法,其中所述循环方案包括每天施用不超过约2mg的所述化合物,每周不超过5天。

144.根据实施方案143所述的方法,其中所述循环方案包括每天施用为或约1mg的所述化合物,每周不超过5天。

145.根据实施方案1-144中任一项所述的方法,其中所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的溶剂化物。

146.根据实施方案1-144中任一项所述的方法,其中所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的水合物。

147.根据实施方案1-144中任一项所述的方法,其中所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐。

148.根据实施方案1-144中任一项所述的方法,其中所述化合物是或包含3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮。

149.根据实施方案20-148中任一项所述的方法,其中所述化合物是口服施用的。

150.根据实施方案51-149中任一项所述的方法,其中所述化合物的施用:

逆转所述受试者中重组受体表达T细胞的耗竭表型;

预防、抑制或延迟所述受试者中重组受体表达T细胞的耗竭表型的发作;或降低所述受试者中重组受体表达T细胞的耗竭表型的水平或程度;或

降低所述受试者中具有耗竭表型的重组受体表达T细胞的总数的百分比。

151.根据实施方案22-149中任一项所述的方法,其中开始施用所述化合物是在施用所述T细胞疗法之后进行,并且在施用所述化合物或开始施用所述化合物后,所述受试者展现出所述受试者中的重组受体表达T细胞的抗原或肿瘤特异性活性或功能的恢复或挽救,任选地,其中所述恢复、挽救和/或开始施用所述化合物是在所述受试者或所述受试者的血液中的重组受体表达T细胞已经展现出耗竭表型之后的时间点。

152.根据实施方案22-149中任一项所述的方法,其中施用所述化合物包括以有效于以下的量、频率和/或持续时间施用:

(a)在T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后,与不进行所述化合物的所述施用的情况相比,在所述受试者中实现幼稚或非耗竭T细胞的抗原特异性或抗原受体驱动活性的增加,所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞;或

(b)在T细胞暴露于抗原或抗原受体特异性药剂之后,与不进行所述化合物的所述施用的情况相比,在所述受试者中预防、抑制或延迟幼稚或非耗竭T细胞的耗竭表型的发作;或

(c)与不向所述受试者进行所述施用的情况相比,在所述受试者中逆转耗竭T细胞的耗竭表型,所述耗竭T细胞任选地包含表达所述重组受体的T细胞。

153.根据实施方案152所述的方法,其中施用所述化合物包括以有效于以下的量、频率和/或持续时间施用:(i)实现所述活性增加,以及(ii)预防、抑制或延迟所述耗竭表型的所述发作和/或逆转所述耗竭表型。

154.根据实施方案152或153所述的方法,其中所述受试者中的T细胞包括表达所述重组受体的T细胞,和/或所述抗原是所述靶抗原。

155.根据实施方案150-154中任一项所述的方法,其中关于T细胞或T细胞群,所述耗竭表型包括:

在相同条件下与参考T细胞群相比,所述T细胞或多个T细胞上一种或多种耗竭标记任选地2、3、4、5或6种耗竭标记的表面表达的水平或程度的增加,或者展现所述表面表达的所述T细胞群的百分比的增加;或者

在相同条件下与参考T细胞群相比,在暴露于抗原或抗原受体特异性药剂时,由所述T细胞或T细胞群展现出的活性水平或程度的降低。

156.根据实施方案155所述的方法，其中所述水平、程度或百分比的增加是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。

157.根据实施方案155所述的方法，其中所述水平、程度或百分比的降低是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。

158.根据实施方案155-157中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群是已知具有非耗竭表型的T细胞群，是幼稚T细胞群，是中枢记忆T细胞群，或者是干细胞样中枢记忆T细胞群，任选地来自衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的同一受试者或与所述受试者相同的物种。

159.根据实施方案155-158中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群(a)是受试者匹配的群体，其包含从衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的受试者血液中分离出的大量T细胞，任选地其中所述大量T细胞不表达所述重组受体，和/或(b)在接受施用一定剂量的表达所述重组受体的T细胞之前，从衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的受试者获得。

160.根据实施方案155-158中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群在其施用于所述受试者之前是包含所述T细胞疗法的样品的组合物或包含表达所述重组受体的T细胞的药物组合物，任选地其中所述组合物是冷冻保存的样品。

161.根据实施方案155-160中任一项所述的方法，其中所述一种或多种耗竭标记是抑制性受体。

162.根据实施方案155-161中任一项所述的方法，其中所述一种或多种耗竭标记选自PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA和TIGIT。

163.根据实施方案155-162中任一项所述的方法，其中所述活性或为炎性细胞因子之一或组合的增殖、细胞毒性或产生中的一种或多种，任选地其中所述细胞因子之一或组合选自IL-2、IFN-γ和TNF-α。

164.根据实施方案155-163中任一项所述的方法，

其中暴露于所述抗原或抗原受体特异性药剂包括与所述抗原或抗原受体特异性药剂、任选地结合所述重组受体的药剂孵育，其中所述抗原任选地为所述靶抗原。

165.根据实施方案164所述的方法，其中所述抗原或抗原受体特异性药剂包括表达抗原的靶细胞，任选地所述疾病、障碍或病症的细胞。

166.根据实施方案2和13-165中任一项所述的方法，其中所述靶抗原是人抗原。

167.根据实施方案1-166中任一项所述的方法，其中所述受试者是人。

168.根据实施方案1-167中任一项所述的方法，其中所述重组抗原受体是特异性结合所述靶抗原的嵌合抗原受体。

169.根据实施方案17或实施方案168所述的方法，其中所述嵌合抗原受体(CAR)包含特异性结合靶抗原的细胞外抗原识别结构域和包含ITAM的细胞内信号传导结构域。

170.根据实施方案169所述的方法，其中所述细胞内信号传导结构域包含CD3-ζ

(CD3ζ)链、任选地人CD3-ζ链的信号传导结构域。

171.根据实施方案169或实施方案170所述的方法,其中所述嵌合抗原受体(CAR)还包含共刺激信号传导区域。

172.根据实施方案171所述的方法,其中所述共刺激信号传导区域包含CD28或4-1BB、任选地人CD28或人4-1BB的信号传导结构域。

173.根据实施方案171或实施方案172所述的方法,其中所述共刺激结构域是或包含人4-1BB的信号传导结构域。

174.根据实施方案17和168-173中任一项所述的方法,其中:

所述CAR包含对所述靶抗原具有特异性的scFv;跨膜结构域;源自共刺激分子的胞质信号传导结构域,所述共刺激分子任选地是或包含4-1BB、任选地人4-1BB;以及源自含ITAM的初级信号传导分子的胞质信号传导结构域,其任选地是或包含CD3ζ信号传导结构域、任选地人CD3ζ信号传导结构域;并且任选地其中所述CAR还包含在所述跨膜结构域与所述scFv之间的间隔子;

所述CAR依次包含对所述靶抗原具有特异性的scFv;跨膜结构域;源自共刺激分子的胞质信号传导结构域,其任选地是或包含4-1BB信号传导结构域、任选地人4-1BB信号传导结构域;以及源自含ITAM的初级信号传导分子的胞质信号传导结构域,其任选地是CD3ζ信号传导结构域、任选地人CD3ζ信号传导结构域;或者

所述CAR依次包含对所述靶抗原具有特异性的scFv;间隔子;跨膜结构域;源自共刺激分子的胞质信号传导结构域,其任选地是4-1BB信号传导结构域;以及源自含ITAM的初级信号传导分子的胞质信号传导结构域,其任选地是或包含CD3ζ信号传导结构域。

175.根据实施方案21-174中任一项所述的方法,其中所述剂量的基因工程化T细胞包含从或从约$1x10^5$至$5x10^8$个总CAR表达T细胞、$1x10^6$至$2.5x10^8$个总CAR表达T细胞、$5x10^6$至$1x10^8$个总CAR表达T细胞、$1x10^7$至$2.5x10^8$个总CAR表达T细胞、$5x10^7$至$1x10^8$个总CAR表达T细胞,每个都包含端值。

176.根据实施方案21-175中任一项所述的方法,其中所述剂量的基因工程化T细胞包含至少或至少约$1x10^5$个CAR表达细胞、至少或至少约$2.5x10^5$个CAR表达细胞、至少或至少约$5x10^5$个CAR表达细胞、至少或至少约$1x10^6$个CAR表达细胞、至少或至少约$2.5x10^6$个CAR表达细胞、至少或至少约$5x10^6$个CAR表达细胞、至少或至少约$1x10^7$个CAR表达细胞、至少或至少约$2.5x10^7$个CAR表达细胞、至少或至少约$5x10^7$个CAR表达细胞、至少或至少约$1x10^8$个CAR表达细胞、至少或至少约$2.5x10^8$个CAR表达细胞、或至少或至少约$5x10^8$个CAR表达细胞。

177.根据实施方案21-176中任一项所述的方法,其中所述剂量的基因工程化T细胞包含为或约$5x10^7$个总CAR表达T细胞。

178.根据实施方案21-177中任一项所述的方法,其中所述剂量的基因工程化T细胞包含为或约$1x10^8$个CAR表达细胞。

179.根据实施方案21-178中任一项所述的方法,其中将所述剂量的细胞肠胃外、任选地静脉内施用。

180.根据实施方案21-179中任一项的方法,其中所述T细胞是从受试者获得的原代T细胞。

181.根据实施方案21-180中任一项所述的方法,其中所述T细胞对于所述受试者

是自体的。

182.根据实施方案21-180中任一项所述的方法,其中所述T细胞对于所述受试者是同种异体的。

183.根据实施方案21-182中任一项所述的方法,其中所述剂量的基因工程化T细胞包含表达所述CAR的CD4+ T细胞和表达所述CAR的CD8+ T细胞,并且所述剂量的施用包括多种单独组合物的施用,所述多种单独组合物包含含有所述CD4+ T细胞和所述CD8+ T细胞中的一种的第一组合物和含有所述CD4+ T细胞或所述CD8+ T细胞中的另一种的第二组合物。

184.根据实施方案21-183中任一项所述的方法,其中,在所述施用前,已经用包括施用氟达拉滨和/或环磷酰胺的淋巴细胞清除疗法对所述受试者进行了预调理。

185.根据实施方案21-184中任一项所述的方法,其还包括紧临所述施用前,向所述受试者施用淋巴细胞清除疗法,所述淋巴细胞清除疗法包括施用氟达拉滨和/或环磷酰胺。

186.根据实施方案184或实施方案185所述的方法,其中所述淋巴细胞清除疗法包括每日施用约200-400mg/m^2、任选地约300mg/m^2的环磷酰胺,包含端值;和/或约20-40mg/m^2、任选地30mg/m^2的氟达拉滨,持续2-4天、任选地持续3天,或者其中所述淋巴细胞清除疗法包括施用约500mg/m^2的环磷酰胺。

187.根据实施方案184-186中任一项所述的方法,其中:

所述淋巴细胞清除疗法包括每日以或以约300mg/m^2施用环磷酰胺和以约30mg/m^2施用氟达拉滨,持续3天;和/或

所述淋巴细胞清除疗法包括每日施用为或约500mg/m^2的环磷酰胺和为或约30mg/m^2的氟达拉滨,持续3天。

188.根据实施方案20-187中任一项所述的方法,其中:

根据所述方法治疗的受试者的至少35%、至少40%或至少50%实现完全反应(CR),所述完全反应可持续或在实现所述CR的受试者的至少60%、70%、80%、90%或95%中可持续为或大于6个月或者为或大于9个月;和/或

其中到六个月时实现CR的受试者的至少60%、70%、80%、90%或95%保持反应、保持CR和/或存活或在没有进展的情况下存活持续为或大于3个月和/或为或大于6个月和/或为或大于九个月;和/或

根据所述方法治疗的受试者的至少50%、至少60%或至少70%实现客观反应(OR),任选地其中所述OR可持续或在实现所述OR的受试者的至少60%、70%、80%、90%或95%中可持续为或大于6个月或者为或大于9个月;和/或

其中到六个月时实现OR的受试者的至少60%、70%、80%、90%或95%保持反应或存活持续为或大于3个月和/或为或大于6个月。

189.一种试剂盒,其包含:

(a)T细胞疗法,其包含一定剂量的表达与靶抗原结合的重组抗原受体的T细胞;以及

(b)选自以下的免疫调节化合物:沙利度胺类似物;沙利度胺衍生物;与赛拉隆蛋白(CRBN)和/或CRBN E3泛素-连接酶复合物的一个或多个成员相互作用和/或结合的化合

物;Ikaros(IKZF1)的抑制剂;Aiolos(IKZF3)的抑制剂;以及增强或促进Ikaros(IKZF1)和/或Aiolos(IKZF3)泛素化和/或耗尽和/或降解的化合物;以及

(c)根据实施方案1-187中任一项所述的方法施用所述化合物和/或所述T细胞疗法的说明书。

VIII.实施例

[0705] 仅出于说明性目的包括以下实施例,并不意图限制本发明的范围。

实施例1在存在或不存在来那度胺的情况下与表达BCMA的靶细胞系一起孵育后抗BCMA CAR-T细胞的细胞溶解活性和细胞因子产生

[0706] 通过基于免疫亲和力的富集从来自健康供体的白细胞单采术样品中分离T细胞。用编码各种示例性抗BCMA CAR之一的病毒载体转导所分离的细胞。每个抗BCMA CAR含有人抗BCMA scFv、间隔子区、CD28跨膜结构域、4-1BB衍生的细胞内共信号传导序列、和CD3-ζ衍生的细胞内信号传导结构域。病毒载体构建体还编码截短的EGFR(EGFRt),其用作CAR表达的替代标记;通过T2A跳跃序列将EGFRt编码区与CAR序列分隔开。转导之后,将细胞扩增并通过冷冻保存将所得的组合物冷冻。

[0707] 在存在或不存在来那度胺的情况下,与表达BCMA的靶细胞共培养后,将低温冷冻的抗BCMA CAR T细胞解冻并评估各种反应。使用两种不同的表达BCMA的靶标多发性骨髓瘤细胞系RPMI-8226或OPM-2进行评价靶细胞杀伤和细胞因子产生的体外测定。图1A示出了示例性多发性骨髓瘤细胞系(包括RPMI-8226和OPM-2)的表面BCMA表达,如用抗BCMA抗体染色后通过流式细胞术评估的。虚线表示用抗BCMA抗体染色的BCMA阴性细胞系的背景。MFI,中值荧光强度。两种细胞系的BCMA表达都相对较低(参见Lee等人(2016)Br J Haematol.174:911-922)。RPMI-8226已显示与OPM-2相比对来那度胺更敏感(分别为37.4μM和6.43μM)(Wellcome San ger Institute.Genomics of drug sensitivity in cancer.www.cancerrxgene.org/translation/Drug/1020.访问于2018年2月7日)。

A.RPMI-8226

1.细胞溶解活性

[0708] 在存在1μM或10μM来那度胺的情况下或在不存在来那度胺(媒介物)的情况下,将表达BCMA的靶细胞系(RPMI-8226)的细胞与表达具有人抗BCMA scFv的CAR的示例性抗BCMA CAR T细胞一起以0.3:1的效应细胞与靶细胞(E:T)之比孵育。将与不表达CAR的T细胞共培养(模拟物)或仅与靶细胞培养(无CAR T)用作对照,每种均在存在或不存在(媒介物)10μM或1μM来那度胺的情况下进行。将来自每种条件的细胞一式三份铺板。

[0709] 将靶标RPMI-8226细胞用NucLight Red(NLR)标记,以允许通过显微镜检查对其进行追踪。通过测量如通过红色荧光信号(使用IncuCyte®活细胞分析系统,Essen Bioscience)确定的在六天的时间段内存活靶细胞的损失来评估细胞溶解活性。通过将靶细胞计数除以每次培养开始时的细胞计数来产生归一化的靶细胞数量。通过测量归一化靶细胞计数相对于时间的曲线下面积(AUC)和通过定义0%值(单独的靶细胞)和100%值(在媒介物对照中CAR+ T细胞与靶细胞共培养)归一化AUC倒数(1/AUC)值,评估靶标杀伤的百分比。

[0710] 如图所示,与在不存在来那度胺的情况下将靶细胞与抗BCMA CAR+ T细胞孵育(图1B中设定为100%)相比,在1μM(图1C)或10μM(图1B、1C)来那度胺的存在下共培养导致到共

培养的第6天抗BCMA CAR+ T细胞对靶细胞的杀伤程度更高。如图1C所示，所观察到的来那度胺对细胞溶解活性的作用是剂量反应性和延迟的，直到培养大约50小时之后才出现。所述结果与来那度胺在初始激活之后在促进CAR-T细胞的持续功能和/或存活(例如通过防止耗竭或细胞死亡)中的作用一致。对于被工程化以表达许多其他抗BCMA CAR(各自具有不同的scFv结合结构域)的细胞观察到相似的结果。

2.细胞因子产生/积累

[0711] 在存在或不存在10μM来那度胺的情况下，在将抗BCMA CAR T细胞与表达BCMA的靶细胞系RPMI-8226的细胞以0.3:1的效应细胞与靶细胞(E:T)之比孵育之后，评估了在培养上清液中的各种细胞因子的水平。将不表达抗BCMA CAR(模拟物)的T细胞的培养用作对照。在培养开始之后48小时，评估了培养上清液中IL-2(图2A)、IFNγ(图2B)和TNF-α(图2C)的量。如图2A-2C所示，在抗BCMA CAR T细胞靶细胞与抗原特异性靶细胞共培养后，来那度胺的存在与CAR依赖性细胞因子产生和/或积累的增加相关。这些结果与来那度胺在促进CAR介导的效应功能中的作用一致。用表达各种其他抗BCMA CAR(各自具有不同的scFv结合结构域)的细胞观察到相似的结果。

B.OPM-2

3.细胞溶解活性

[0712] 在存在0.01μM、0.1μM、1.0μM或10μM来那度胺的情况下或在不存在来那度胺的情况下，将靶标OPM-2多发性骨髓瘤细胞与表达示例性抗BCMA CAR的人T细胞(分离自四名不同的独立供体)一起以1:1的效应细胞与靶细胞(E:T)之比孵育，持续7天的时间段。基本上如上所述，用NucLight Red(NLR)标记OPM-2细胞以允许通过显微镜检查追踪靶细胞。通过在孵育结束时测量存活靶细胞的损失来评估细胞溶解活性。将在不存在来那度胺的情况下孵育的培养物中观察到的细胞溶解活性的程度设定为基线，100％。结果示于图3A中。观察到来那度胺的添加以剂量依赖性方式增强抗BCMA CAR+ T细胞对OPM-2靶细胞的细胞溶解活性。在其他表达抗BCMA CAR的T细胞中观察到相似的结果，所述T细胞包括表达不同的抗BCMA CAR(各自具有不同的scFv结合结构域)的那些和/或使用来自不同供体的细胞工程化的那些。

4.细胞因子

[0713] 在存在0.01μM、0.1μM、1.0μM或10μM来那度胺的情况下或在不存在来那度胺的情况下(基线，设定为100％)，将从四名独立供体产生的抗BCMA CAR T细胞与表达BCMA的靶细胞系OPM-2一起以1:1的效应细胞与靶细胞(E:T)之比孵育。在培养24小时之后，评估了培养上清液中IFNγ(图3B)、IL-2(图3C)和TNF-α(图3D)的存在。如图3B-3D所示，观察到来那度胺以剂量依赖性方式增强抗原刺激的抗BCMA CAR+ T细胞的细胞因子产生和/或积累。

C.源自多名供体的抗BCMA CAR+ T细胞的活性比较

[0714] 在另一项研究中，在存在不同浓度的来那度胺(0.01μM、0.1μM、1.0μM或10μM来那度胺)的情况下或在不存在来那度胺的情况下，将来自代表性健康供体和多发性骨髓瘤患者(患者对泊马度胺而言是难治的)的抗BCMA CAR T细胞与荧光标记的OPM-2靶细胞一起以0.3:1的效应细胞与靶细胞(E:T)之比孵育6天至7天。通过红色荧光细胞的损失测量细胞溶解活性。为了评估细胞因子产生，在存在不同浓度的来那度胺(0.01μM、0.1μM、1.0μM或10μM来那度胺)的情况下或在不存在来那度胺的情况下，将源自健康供体和多发性骨髓瘤患者

的抗BCMA CAR T细胞与荧光标记的OPM-2靶细胞一起以1:1的效应细胞与靶细胞(E:T)之比共培养。在24小时之后,对培养基取样以评估IFNγ和IL-2的存在。观察到如图3E所示的结果(其是两次实验的平均值);抗原特异性抗BCMA CAR-T的细胞溶解活性和细胞因子产生被来那度胺以浓度依赖性方式增加。

[0715] 在从来自另外两名健康供体的细胞产生的抗BCMA CAR+ T细胞上延伸了上面的研究。针对OPM-2和RPMI-8226表达BCMA的多发性骨髓瘤细胞系,比较了来自三名健康供体和一名IMiD难治性患者(患者供体对泊马度胺而言是难治的)的抗BCMA CAR+ T细胞的活性。基本上如上所述测定了细胞溶解活性和细胞因子产生(IFNγ、IL-2和TNF-α)。计算了细胞因子水平相对于媒介物对照的绝对变化。在每名供体中进行2至3次实验。

[0716] 在所有供体中均观察到用增加浓度的来那度胺滴定的针对OPM-2靶细胞的抗BCMA CAR T细胞溶解活性的增加($P=6.2\times10^{-5}$)(图3F)。如图3F所示,在与RPMI-8226的共培养中来那度胺对CAR T细胞溶解活性的治疗作用显现是供体依赖性的,其中患者供体显示出显著的细胞溶解活性增加($P=1.9\times10^{-8}$)。另外,在与OPM-2细胞共培养时,所有CAR T供体以来那度胺浓度依赖性方式具有显著增加的IFN-γ、IL-2和TNF-α产生(P<0.002,图3G)。在用来那度胺处理后,在所有供体和细胞因子中在RPMI-8226共培养中表达CAR的T细胞的细胞因子产生也显著增加(P<0.003,图3H)。

实施例2在系列再刺激的情况下来那度胺对CAR-T细胞扩增和抗原特异性功能的影响

A.CAR-T细胞扩增

[0717] 在重复多轮的抗原刺激后CAR T细胞离体扩增并展现抗原特异性功能的能力可能与(例如,在施用和响应于遇到抗原的初始激活后)体内功能和/或细胞在体内持续存在的能力相关(Zhao等人(2015)Cancer Cell,28:415-28)。将如上所述产生的抗BCMA CAR+ T细胞一式三份以$1x10^5$个细胞/孔铺板在96孔板上。在存在或不存在各种浓度(0.01μM、0.1μM、1.0μM或10μM)的来那度胺的情况下,以1:2的效应与靶标(E:T)之比添加经辐射的表达BCMA的靶细胞(MM1.S细胞)。

[0718] 每3-4天(每个新轮的开始)对CAR T细胞计数。然后将细胞收获并在初始接种密度下用新鲜培养基、新添加的来那度胺(在适用时,以相同浓度)和新融化的经新辐射的靶细胞重新铺板。在31天的培养期内进行8轮刺激。对于一些轮,在重新铺板时,经由流式细胞术评估细胞的表型标记。

[0719] 示例性结果示于图4A中。如图所示,与没有来那度胺的孔相比,对于所有浓度的来那度胺,到第14天观察到抗BCMA CAR T细胞的扩增增加。对各种抗BCMA CAR+ T细胞组合物进行了测定,每种组合物都是通过将CAR引入源自六名不同供体之一的T细胞中产生的。在来自六名不同独立供体的被工程化以表达CAR的细胞中进行测定。对于每名供体,观察到在0.1μM的来那度胺浓度下CAR-T扩增增加或没有变化。图4B示出了类似测定的结果,其中在存在或不存在来那度胺的情况下,将工程化以表达两种不同人抗BCMA CAR的细胞进行多轮靶细胞刺激。如图所示,从第21天与第28天之间开始,观察到在培养物中来那度胺的存在增加了两个细胞群的扩增。结果与以下结论一致:来那度胺可以促进在重复遇到同源抗原后的持续CAR+ T细胞扩增和/或存活。

B.CAR-T细胞计数、细胞因子产生和激活

[0720] 在存在0.1μM来那度胺或媒介物对照的情况下，将如上所述产生的来自3名供体的抗BCMA CAR+ T细胞以1:2的效应与靶标(E:T)之比一式三份铺板在具有经辐射的表达BCMA的靶细胞(MM1S细胞)的96孔板上。每3-4天重置培养条件。维持重新铺板28天或直到细胞计数为<50,000个细胞。在3名供体中一式三份进行实验。在第5天、第8天和第15天重新铺板之后24小时评估细胞因子水平(IFNγ、IL-2和TNF-α)。针对CD25通过流式细胞术在第4天、第7天和第14天收集的细胞上测量CAR-T细胞的激活。

[0721] 图5A示出了针对每个再刺激时间点的抗BCMA CAR+ T细胞的细胞计数(预计的群体倍增)。“x”表示在测定中用于重新铺板的细胞不足。结果表明，在用靶细胞重复刺激之后，用来那度胺治疗的所有3名CAR T供体相对于对照在28天内具有增加的预计细胞计数($P<0.003$)。图5B示出了CD25中值荧光强度(MFI)(在活的$CD3^+$ CAR^+上门控)，并且图5C示出了针对铺板的细胞数量归一化的细胞因子产生。细胞计数的增加与培养基中CAR T CD25表达($P<3.4\times10^{-4}$;图5B)和IL-2、IFN-γ和TNF-α产生($P<0.5$;图5C)的显著增加相关。结果表明，在体外重复刺激之后，来那度胺增加了抗BCMA CAR-T细胞计数、细胞因子产生和激活。

实施例3来那度胺对3D骨髓瘤模型中BCMA CAR-T增殖和激活的影响

[0722] 为了评估在表达三维(3-D)人BCMA的组织微环境背景下的细胞功能，将重构的骨髓(rBone™)(zPREDICTA，加利福尼亚州圣何塞)嵌入表达BCMA的RPMI-8226中。在存在或不存在1.0μM来那度胺的情况下，在3-D模型中孵育表达另一种示例性人抗BCMA CAR的20,000个T细胞(或不表达CAR的模拟物T细胞)。

[0723] 在2天或7天之后，将细胞分离并通过流式细胞术评估CD3、CD25、CD4和CD8的表面表达。如图6A所示，在第7天观察到来那度胺的存在导致具有抗BCMA CAR+ T细胞的培养物中CD3+细胞总数的增加。在来那度胺的存在下，还观察到CD4+(图6B)和CD8+(图6C)T细胞群中CD25+表达的增加。结果与以下结论一致：来那度胺可以在表达抗原的肿瘤微环境中促进抗BCMA CAR+ T细胞的扩增、存活和/或功能增加。

实施例4来那度胺对体内CAR T细胞功能的影响

[0724] 在两种不同的表达BCMA的小鼠肿瘤模型(RPMI 8226人多发性骨髓瘤异种移植小鼠模型(皮下植入模型)和OPM-2人多发性骨髓瘤异种移植小鼠模型(原位骨髓模型))中评估了抗BCMA CAR T细胞(单独的和与来那度胺组合)的抗肿瘤效果。

A.RPMI-8226模型

[0725] 向小鼠皮下(s.c.)注射$5x10^6$个RPMI-8226细胞，并允许肿瘤体积生长到大约$150mm^3$。在第0天，向小鼠静脉内施用含有次最佳(低)剂量的抗BCMA CAR+ T细胞(基本上如上所述通过转导源自人供体受试者的样品的细胞而产生)的组合物(其中不表达CAR的T细胞(模拟物)的类似组合物用作对照)。具体地，组合物包含大约$5x10^5$个CAR+(或模拟物)CD4+T细胞和$5x10^5$个CAR+(或模拟物)CD8+ T细胞。将T细胞过继转移到小鼠中，单独或与来那度胺组合，从d=0开始直至第21天每日以25mg/kg腹膜内(i.p.)施用。在另一个对照组中，向小鼠仅施用来那度胺，而没有施用T细胞。在整个研究中监测动物的肿瘤体积和存活。每周进行眶后(RO)抽血，以对CAR+ T细胞评估血浆BCMA和IFN-γ水平以及药代动力学(PK)。

[0726] 在图7A中示出了单个动物的肿瘤体积测量值，与仅用来那度胺或抗BCMA CAR+ T细胞治疗的小鼠相比，观察到来那度胺和低剂量的抗BCMA CAR+ T细胞组合的施用导致较慢的肿瘤生长。在较晚的时间点(包括最后一次每日来那度胺施用之后(即在第21天之后)

的那些时间点)观察到的效果最为明显。结果与来那度胺增加T细胞长期持续存在和/或起作用的能力一致。

[0727] 如图7B所示,与其他治疗组相比,具有来那度胺和抗BCMA CAR+ T细胞的小鼠展现出增加的存活。施用抗BCMA CAR+ T细胞和来那度胺的小鼠的平均存活(ms)为85天(与其他治疗组相比的两倍,所述其他治疗组展现出38-43.5天的平均存活)。

[0728] 另外,在第7天、第14天、第21天和第34天确定每只动物外周血中CD4+和CD8+ CAR+ T细胞和非CAR T细胞的数量。CD4+ CAR T细胞和非CAR T细胞的数量分别在图8A和8E(第7天和第14天)中、以及分别在图8B和8F(第21天和第34天)中示出。CD8+ CAR T细胞和非CAR T细胞的数量分别在图8C和8G(第7天和第14天)中、以及分别在图8D和8H(第21天和第34天)中示出。如图所示,与其他治疗组相比,在已经接受抗BCMA CAR+T细胞和来那度胺的组合的小鼠中在第36天观察到血液中CD4+和CD8+CAR+ T细胞(但非CAR+ T细胞)的数量增加。

B.OPM-2模型

i.研究1

[0729] 使用OPM-2细胞在鼠原位肿瘤模型中还评估了来那度胺与抗BCMA CAR T组合的效果。向小鼠(NOD.Cg-Prkdc^{scid}IL-2rg^{tm1Wjl}/SzJ小鼠(NSG;Jackson Labs))静脉内(i.v.)注射2x10^{6}个用萤火虫萤光素酶转染的OPM2(多发性骨髓瘤)细胞(OPM2-ffluc)。在分期之前(在CAR-T细胞施用之前14天)允许肿瘤植入发生13天,并使用生物发光成像进行验证。在如下各个治疗组中向小鼠施用一种或多种组合物并总结在表E1中。

[0730] (A)从第-1天开始(在施用CAR+ T细胞之前一天)(来那度胺(A));或(B)在第14天(在CAR+ T细胞施用开始后第14天)(来那度胺(B)),一些组经由腹膜内注射接受在磷酸盐缓冲盐水中的10mg/kg来那度胺,在每种情况下每日进行,持续研究的持续时间。在接受CAR+ T细胞的组中,在第0天(肿瘤细胞注射之后第14天),以5x10^{5}(低)或1x10^{6}(高)个表达CAR的T细胞的剂量,施用抗BCMA CAR(基本上如上所述通过转导源自人供体受试者的样品的细胞而产生)。表E1总结了给药方案。

表E1:研究设计

组编号	组描述	所施用的CAR-T细胞(或模拟物转导的T细胞)
1	仅肿瘤	0

2	模拟物(高)	(1×10^6)
3	来那度胺 (A)	n/a
4	来那度胺 (B)	n/a
5	模拟物 + 来那度胺 (A)	(1×10^6)
6	模拟物 + 来那度胺 (B)	(1×10^6)
7	抗BCMA CAR+ T细胞(高)	1×10^6
8	抗BCMA CAR+ T细胞(低)	5×10^5
9	抗BCMA CAR+ T细胞(高)+ 来那度胺 (A)	1×10^6
10	抗BCMA CAR+ T细胞(低)+ 来那度胺 (A)	5×10^5
11	抗BCMA CAR+ T细胞(高)+ 来那度胺 (B)	1×10^6
12	抗BCMA CAR+ T细胞(低)+ 来那度胺 (B)	5×10^5

[0731] 通过生物发光成像监测各个组中动物的肿瘤负荷直至CAR+ T细胞给药后第39天。对于生物发光成像,小鼠接受了重悬于PBS(15μg/g体重)的萤光素底物(CaliperLife Sciences,马萨诸塞州霍普金顿)的腹膜内(i.p.)注射。在每个时间点确定总通量(光子/s)。

[0732] 图9A和图9B描绘了在存在或不存在高(1x10^6;图9A)或低(5x10^5;图9B)的CAR+T细胞剂量的情况下,从第-1天开始每天用来那度胺治疗的小鼠(来那度胺A)中直到第46天的肿瘤负荷的结果。图9C示出了直到第53天单个动物的肿瘤负荷的图。图9D示出了在第-1天用来那度胺(来那度胺A)的已经接受较高CAR+剂量的单个动物的图和肿瘤成像结果(CAR+细胞施用后第46天)。图9E示出了在第-1天没有用来那度胺(来那度胺A)的已经接受较高CAR+剂量的单个动物的图和肿瘤成像结果(CAR+细胞施用后第46天)。星号表示单个动物在图中指示的时间点死亡或牺牲。如图所示,观察到来那度胺的添加导致在两种CAR+ T细胞剂量下施用了CAR+T细胞的小鼠中肿瘤生长较慢并减少了肿瘤负荷。

[0733] 图9F和图9G描绘了在存在或不存在高(1x10^6,图9F)或低(5x10^5,图9G)的CAR+T细胞剂量的情况下从CAR+ T施用后第14天开始施用来那度胺的小鼠(来那度胺B)的研究中的时间点(图9F和9G中的竖直线)的肿瘤负荷结果。图9H示出了直到第53天单个动物的肿瘤负荷的图。图9I示出了在第-1天用来那度胺(来那度胺A)的已经接受较高CAR+剂量的单个动物的图和肿瘤成像结果(CAR+细胞施用后第46天)。图9J示出了在第-1天没有用来那度胺(来那度胺A)的已经接受较高CAR+剂量的单个动物的图和肿瘤成像结果(CAR+细胞施用后第46天)。如图所示,虽然未观察到单独的来那度胺降低肿瘤生长或肿瘤负荷,但是观察到来那度胺的添加导致在施用了两种剂量的CAR-T细胞的小鼠中肿瘤生长较慢并且肿瘤负荷降低的趋势,其中对于较高(1x10^6)剂量的CAR+ T细胞从CAR-T细胞注射后第30-40天开始观察到明显的差异。在此剂量的情况下,无论是在第-1天还是经由延迟给药,观察到与来那度胺的组合均减慢肿瘤生长。

[0734] 在研究中的某个时间点的存活结果示于图10A和10B(对于经由方案(d-1)和B(分别在CAR后的d.14(延迟))接受来那度胺的组),以及图10C和10D(对于分别接受高和低CAR

剂量的组)中。如图所示,当在第-1天(A)或经由延迟(d.14)给药(B)施用时,来那度胺的添加改善了用抗BCMA CAR+ T细胞(在所评估的高剂量和低剂量下)治疗的小鼠中观察到的存活效果。

[0735] 表E2列出了在本研究中评估的每个动物组的中值存活(ms)(如在CAR+ T细胞施用后第56天评估的)和直到CAR+ T细胞施用后第56天存活的组中的小鼠数量。

表E2:存活

组	细胞剂量	中值存活(在第6天评估的)	CAR T后第56天存活的动物#
模拟物 高	1.00E+06	24	0/8
来那度胺 (A)	N/A	28	0/8
来那度胺 (B)	N/A	25	0/8
模拟物 + 来那度胺 (A)	1.00E+06	28	0/8
模拟物 + 来那度胺 (B)	1.00E+06	25	0/8
CAR+ T细胞(高)	1.00E+06	56	2/8
CAR+ T细胞(低)	5.00E+05	35	0/8
CAR+ T细胞(高)+来那度胺 (A)	1.00E+06	N/A	6/8
CAR+ T细胞(低)+来那度胺 (A)	5.00E+05	52	1/8
CAR+ T细胞(高)+来那度胺 (B)	1.00E+06	N/A	6/8
CAR+ T细胞(低)+来那度胺 (B)	5.00E+05	36	2/8

(ii.)研究2

[0736] 在另外的研究中,如在上面研究1中所述,向NOD/Scid/$gc^{-/-}$(NSG)小鼠注射(i.v.)OPM-2-萤光素酶细胞,并允许在CAR-T(或模拟物)细胞输注(i.v.)之前植入14天。在一些组中,在第-1天(在CAR-T施用之前一天)(同时来那度胺(来那度胺(C))或媒介物(媒介物(C))或在CAR-T(或模拟物)细胞施用(延迟来那度胺(D))后第14天开始10mg/kg来那度胺或媒介物对照的每日腹膜内施用。

[0737] 在肿瘤细胞注射(第0天)之后14天,静脉内注射亚治疗剂量的CAR+ T细胞(1x10^6个CAR-T细胞(由两名不同的供体产生))或模拟物对照细胞。结果示于图10E、10F、10G和10H。数据表示为平均值±SEM。对于体内存活,使用Gehan-Breslow-Wilcoxon检验来比较各组。

[0738] 图10E描绘了如通过流式细胞术测量的生物发光分析的直至第60天的肿瘤负荷评估结果。观察到来那度胺的添加导致被施用过从两种供体细胞产生的CAR+ T细胞的小鼠中的肿瘤生长较慢以及肿瘤负荷降低。如图10F所示,观察到来那度胺的添加改善了特别是在同时施用来那度胺后用抗BCMA CAR+ T细胞治疗的小鼠中的存活效果。使用线性固定效应或混合效应模型评估来那度胺治疗对细胞溶解活性的重要性,其中将治疗、供体和治疗的时间视为固定效应,并且将治疗的动物视为随机效应,并与当重复测量值源自同一动物时

的时间嵌套在一起。通过似然比检验获得P值，所述似然比检验将具有感兴趣的效果的完整模型与没有感兴趣的效果的模型进行比较。与用单独的抗BCMA CAR T注射的媒介物治疗的动物相比，同时来那度胺的添加导致供体1的肿瘤负荷显著降低(P＝0.02)，以及供体1(P＝0.057)和供体2(P＝0.04)的存活增加。同时来那度胺给药方案中的动物在7天之后还显示外周血CAR T计数增加($P=7.3\times10^{-6}$)，但在随后的时间点没有。来那度胺仅对供体1的肿瘤负荷具有很小但显著的模拟物CAR T作用(P＝.003)。在此研究中，来那度胺的延迟给药的添加不会改善两名CAR T供体的肿瘤清除和存活。结果表明，在体内OPM-2肿瘤模型中来那度胺增强了通过亚治疗剂量的抗BCMA CAR-T的存活和肿瘤清除。

[0739] 收集经治疗的小鼠的血液进行CAR-T药代动力学分析，并用抗体染色细胞以排除小鼠特异性细胞(H2-kd、TER119和muCD45)并通过流式细胞术进行分析。在CD45+CD3+CAR+上对细胞门控，并确定每微升血液中的细胞。对于药代动力学测量，通过单因素ANOVA和Tukey事后检验分析每个时间点。图10G和10H示出了在注射来自两名供体的CAR-T细胞后第8天、第14天、第22天和第28天在小鼠血液中模拟物对照细胞和CAR-T细胞的流式细胞术分析。结果表明，在早期时间点，尤其是在同时来那度胺施用后，在外周血中观察到了CAR-T细胞计数的增加(**P<.01)。

实施例5来那度胺对次最佳刺激下抗CD19 CAR增殖的影响

[0740] 通过用编码抗CD19 CAR的病毒载体将CD4+和CD8+ T细胞(其已通过基于免疫亲和力的富集从健康人供体中分离出)工程化来产生抗CD19 CAR表达T细胞。CAR含有抗CD19 scFv、Ig源间隔子、人CD28源跨膜结构域、人4-1BB源细胞内信号传导结构域和人CD3ζ源信号传导结构域。编码CAR的核酸构建体还包括用作转导标记的截短的EGFR(tEGFR)序列，其通过自切割T2A序列与CAR序列分离。

[0741] 在5μM来那度胺或媒介物对照的存在下，经由与抗CD3(不含第二试剂如抗CD28，设计用于提供共刺激信号)孵育，使抗CD19 CAR T细胞经受次最佳刺激。在孵育之前，用CELLTRACE VIOLET染料(CTV;ThermoFisher Scientific，马萨诸塞州沃尔瑟姆)标记抗CD19 CAR表达T细胞;经由流式细胞术通过评估染料的稀释度来评估增殖。如图11所示，在72小时时间段内的次最佳刺激条件的背景下，观察到来那度胺增强了CAR+ T细胞的增殖。

实施例6在被施用抗CD19 CAR表达细胞的人受试者群组中在治疗结果与外周血CAR+ T细胞水平之间观察到的关系

[0742] 在二十八名患有复发性或难治性(R/R)非霍奇金淋巴瘤(NHL)的成年受试者中评价了治疗结果和血液中CAR+ T细胞的数量，所述受试者已被施用表达CD19靶向嵌合抗原受体(CAR)的自体T细胞，所述CD19靶向嵌合抗原受体包括抗CD19 scFv抗体和4-1BB细胞内信号传导结构域(以大约1:1比率的CD4+与CD8+ CAR+ T细胞施用)。

[0743] 在施用表达CAR的T细胞之前，受试者已经每日用30mg/m2的氟达拉滨治疗3天，并且每日用300mg/m2环磷酰胺治疗3天。在d＝0时，通过静脉内输注用5x107(DL-1)或1x108(DL-2)个表达CAR的T细胞治疗受试者。

[0744] 表E3中示出了用单剂量DL-1治疗的20名弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)受试者的群组在正在进行的研究中的特定时间点观察到的反应率。如图所示，观察到总体反应率(ORR)为80％(16/20)，观察到60％(12/20)的受试者已实现完全缓解(CR)。20％(4/20)的受试者展现出部分反应(PR)，并且20％(4/20)的受试者展现出进行性疾病(PD)。在CAR+ T细

胞施用之前已经是化疗难治(在最后一次含化疗方案后展现稳定或进展性疾病,或在自体SCT后不到12个月复发)的受试者中,总体反应率为83%(10例ORR,7例CR、3例PR、2例PD,n=12)。在曾是难治性(在最后一次治疗后展现不完全缓解,但未被视为化疗难治)的受试者中,总体反应率为77%(13例ORR,9例CR、4例PR、4例PD,n=17)。

表E3.总体反应

	DLBCL群组，DL1单一剂量时间表		
	全部（n=20）	难治性*（n=17）	化疗难治性†（n=12）
ORR, n (%) [95% CI]	16 (80) [56, 94]	13 (77) [50, 93]	10 (83) [52, 98]
CR, n (%) [95% CI]	12 (60) [36, 81]	9 (53) [28, 77]	7 (58) [28, 85]
PR	4 (20)	4 (24)	3 (25)
PD	4 (20)	4 (24)	2 (17)

*到最后一次治疗<CR

†到最后一次含化疗方案的SD或PD或在自体SCT后<12个月复发

[0745] 在评估时已经用两剂量DL-1治疗的三名DLBCL受试者中,两名展现部分反应(PR)并且1名展现进行性疾病(PD)。在评估时已经用单剂量的DL-2治疗的2名受试者中,观察到两名受试者均实现CR。在评估时用单一剂量DL-1治疗的总共两名受试者的MCL群组中,观察到1例PR和1例PD。观察到具有双重命中的两名受试者、具有三重命中的三名受试者和患有双表达子DLBCL的四名受试者实现反应(7例CR、2例PR)。

[0746] 使用转基因特异性试剂在治疗后的某些时间点确定外周血中CAR^+ T细胞的数量。对于图12A中依据最佳总体反应分组的受试者,显示了在输注后的某些时间点测量的外周血中$CD3^+/CAR^+$ T细胞的数量。在反应者(CR/PR)中观察到的$CD3^+/CAR^+$ T细胞峰值高于在具有进行性疾病(PD)的患者中的。图12B-D示出了在依照反应持久性(3个月时的持续反应(CR/PR)或PD)分组的实现对治疗有反应的受试者中$CD3^+/CAR^+$ T细胞、$CD4^+/CAR^+$ T细胞和$CD8^+/CAR^+$ T细胞的水平(细胞/μL血液;平均值±SEM)。表E4中示出了反应者(CR/PR)和PD的C_{max}(CAR+细胞/μL血液)和曲线下面积(AUC)。结果与以下结论一致:持久反应与血液中随时间推移以及在峰值扩增时较高的$CD3^+/CAR^+$ T细胞水平相关。

表E4.与PD相比，具有CR/PR的患者的C_{max}和AUC_{0-28}较高

	CD3		CD4		CD8	
	CR/PR (n = 16)	PD (n = 4)	CR/PR (n = 16)	PD (n = 4)	CR/PR (n = 16)	PD (n = 4)
C_{max}(CAR^+细胞/μL血液)						
均值(SD)	612 (1919)	2 (1)	220 (754)	1 (0.6)	426 (1314)	0.5 (0.5)
中值 (Min, Max)	33 (1, 7726)	1 (1, 3)	8 (1, 3040)	1 (0, 2)	4 (0, 5238)	0.3 (0, 1)
Q1，Q3	7, 123	0.7, 2	2, 46	0.6, 2	0.8, 104	0.1, 0.9
AUC_{0-28}						
均值(SD)	5883 (18821)	16 (13)	2369 (8388)	10 (7)	3873 (11963)	6 (6)
中值 (Min, Max)	196 (11, 75773)	14 (4, 31)	47 (7, 33740)	9 (3, 17)	23 (1, 47834)	4 (1, 14)
Q1，Q3	52, 781	5, 26	16, 261	4, 16	4, 761	1, 10

[0747] 对于已经在DL-1下施用CAR+ T细胞的具有化疗难治性转化DLBCL(具有BCL2重排和MYC和BCL6的多个拷贝的生发中心亚型)的一名受试者，在某些时间点测量的外周血中CD3+/CAR+、CD4+/CAR+、CD8+/CAR+ T细胞的数量显示在图13A中。受试者先前已经接受五个先前治疗线并且难以治疗，所述先前治疗线包括剂量调整的依托泊苷、多柔比星和环磷酰胺与长春新碱和泼尼松加利妥昔单抗(DA-EPOCH-R)以及从8/8HLA匹配的无关供体的中等强度同种异体干细胞移植。在同种异体干细胞移植后且接受CAR+ T细胞之前，受试者在所有血液谱系中显示100％供体嵌合转台，已经停止服用免疫抑制疗法，并且没有移植物抗宿主病(GVHD)。在施用CAR+ T细胞之前，受试者患有通过正电子发射断层摄影术和计算机断层摄影术(PET-CT)(图13B)观察和通过磁共振成像(MRI)(图13D)确认的耳周肿块和颞叶病灶。

[0748] 在接受抗CD19 CAR-T细胞治疗后，如PET-CT(图13C)和脑MRI(图13E)所示，受试者在输注后28天实现CR，并且没有观察到神经毒性或CRS的体征。输注CAR-T细胞后三个月，在所述受试者中注意到耳周肿块的复发(图13F)，并进行切开活检。如图13A所示，在活检后，在没有进行进一步治疗的情况下，可见肿瘤消退。药代动力学分析显示外周血中CAR+T细胞的显著再扩增(达到高于观察到的初始扩增的水平，在输注后约113天观察到水平峰值)，这与肿瘤消退是一致的。然后受试者继续实现第二次CR，如通过活检后一个月再分期PET-CT所证实的(图13G)，并且在CAR-T细胞输注后6个月保持CR。对受试者的进一步评估显示CNS反应持久且受试者在12个月时保持CR。

[0749] 结果与以下结论一致：可以在功能性或活性CAR+ T细胞减少或损失和/或对CAR-T细胞疗法的抗肿瘤反应后复发后在体内开始CAR+ T细胞的再扩增和激活。此外，在初始CAR+ T细胞输注后晚期在体内再扩增后，CAR+ T细胞能够重新发挥抗肿瘤活性。所述结果支持CAR+ T细胞再扩增和激活可在体内触发，并且再激活CAR+ T细胞的方法可以进一步扩大其功效。

实施例7来那度胺对系列再刺激后抗CD19 CAR T细胞活性的影响

[0750] 将基本上如实施例5所述产生的抗CD19 CAR+ T细胞解冻，并与表达CD19的细胞

(转导以表达CD19的K562细胞)在存在或不存在1nM、5nM、60nM、550nM或5000nM来那度胺的情况下或在不存在来那度胺的情况下(对照)以2.5:1的效应细胞与靶细胞(E:T)之比孵育。如实施例1所述将靶标K562-CD19细胞用NucLight Red(NLR)标记,以允许通过显微镜检查追踪靶细胞。通过测量如通过红色荧光信号(使用IncuCyte®活细胞分析系统,Essen Bioscience)确定的在约120小时的时间段内存活靶细胞的损失来评估细胞溶解活性。将来自每种条件的细胞一式三份铺板。如图14所示,结果与以下结论一致:在此测定中来那度胺的存在降低了CAR介导的细胞溶解活性。在类似的测定中,结果根据E:T比和不同的抗CD19 CAR+ T细胞组合物(例如,在不同的时间和/或从来自不同供体的细胞产生的)而变化。

[0751] 在另一项研究中,在存在100nM或1600nM来那度胺、2nM或166nM靶向激酶的替代化合物、媒介物对照的情况下或在不存在添加的化合物的情况下(CAR-T对照),将抗CD19 CAR+ T细胞与K562-CD19效应细胞以2.5:1的E:T比孵育。在培养120小时之后,将细胞分离并通过流式细胞术评估CD4+或CD8+ T细胞亚组中CD25或PD-1的表面表达。如图15A所示,在存在最高浓度的来那度胺(例如1600nM)的情况下,将抗CD19 CAR+ T细胞与K562-CD19效应细胞一起孵育导致与其他条件相比在CD4+和CD8+ T细胞中CD25表达水平较高。在来那度胺的存在下,即使在最高浓度1600nM下,在CD4+或CD8+ T细胞中也未观察到PD-1的表面表达差异(图15B)。

[0752] 在另外的研究中,在存在或不存在各种浓度的来那度胺的情况下,在将抗CD19 CAR+ T细胞与K562-CD19效应细胞以3:1或9:1的效应细胞与靶细胞(E:T)之比孵育24小时之后,在培养上清液中评估IL-10的量。如图16所示,来那度胺剂量依赖性地增加了T细胞培养上清液中IL-10的分泌和/或积累。

实施例8来那度胺对系列再刺激后抗CD19 CAR T细胞扩增的影响

[0753] 使用基本上如实施例2所述的方法评估重复刺激后抗CD19CAR+ T细胞离体扩增的能力。在存在或不存在1μM来那度胺或50nM或500nM靶向激酶的替代化合物的情况下,将基本上如实施例5所述的从两名供体(pt1和pt2)产生的抗CD19 CAR+ T细胞与经辐射的被转导以表达CD19的K562细胞(K562-CD19细胞)一起以2.5:1的效应靶标之比培养。对于每名供体,每隔3-5天从每种实验条件下收获孔中的细胞并计数,并且在将每轮的细胞数量重新设定为初始接种密度之后,使用相同的培养条件用新的靶细胞进行再刺激。在12天培养期过程中进行总共4轮刺激。对于每轮刺激,确定细胞总数,并将结果描绘为刺激之后细胞数量的倍数变化(图17A)或与初始数量相比的倍增数量(图17B)。如图17A和17B所示,当在存在来那度胺的情况下与在不存在来那度胺的情况下培养细胞时,在此再刺激测定中观察到抗CD19 CAR+ T细胞的细胞扩增没有变化或仅有很小的作用。

[0754] 在预处理之后的每次重新设定中,通过在1μM来那度胺或50nM或500nM的替代化合物下将再刺激的细胞与K562-CD19细胞(标记有NucLight Red(NLR))以一定效应细胞与靶细胞(E:T)之比孵育来评估细胞溶解活性。通过测量如通过红色荧光信号(使用IncuCyte®活细胞分析系统,Essen Bioscience)确定的在至多40-60小时的时间段内存活靶细胞的损失来评估细胞溶解活性。将来自每种条件的细胞一式三份铺板。在图18A(被归一化至t=0时的K562-CD19-Nuc-标记细胞)中或在图18B(与仅媒介物对照(设定为100%)相比的细胞杀伤%)中示出了对于两名供体在第2和第4次再刺激时观察到的代表性细胞杀伤。如图18A和18B所示,在测试的刺激条件下,观察到与来那度胺一起孵育导致在本

测定中抗CD19 CAR+ T细胞的细胞溶解活性降低。

实施例9 BCMA缀合珠的产生

[0755] 通过将BCMA-Fc融合多肽(含有在其C末端与IgG的Fc区融合的可溶性人BCMA)与可商购获得的甲苯磺酰基激活的磁珠(ThermoFisher,马萨诸塞州沃尔瑟姆)的表面共价偶联来将到B细胞成熟抗原(BCMA)与珠缀合。所述珠是共价结合伯氨基和巯基基团的超顺磁、无孔、单分散、甲苯磺酰基激活的珠。使用具有大约2.8μm(命名为M-280)或4.5μm(命名为M-450)直径的珠进行缀合。

[0756] BCMA-Fc(SEQ ID NO:22)含有用接头连接的人BCMA(GenBank编号NP_001183.2)的细胞外结构域和人IgG1 Fc,如下所述:

MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA(BCMA的细胞外结构域;SEQ ID NO:18)

GGGGS(接头;SEQ ID NO:19)

PKSSDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(Hum IgG1 Fc;SEQ ID NO:20。

[0757] 将编码具有N末端CD33前导序列(SEQ ID NO:21)的人BCMA-Fc融合构建体的克隆插入表达载体中,并在HEK 293细胞中表达。如通过凝胶渗透色谱法评估的,确定所得的BCMA-Fc融合蛋白具有大于95%的纯度。为了测试结合,将BCMA-Fc融合蛋白与表达抗BCMA CAR的T细胞和表达不与BCMA结合的CAR的T细胞一起孵育。流式细胞术的结果表明,BCMA-Fc融合蛋白特异性地结合表达抗BCMA CAR的T细胞。

[0758] 将从5μg至200μg范围内的各种浓度的BCMA-Fc融合蛋白添加到大约1mL的甲苯磺酰基激活的珠(例如,含有直径为2.8μm的约$4x10^9$个甲苯磺酰基激活的珠或直径为4.5μm的约$4x10^8$个甲苯磺酰基激活的珠)中。通过在含有0.1%人血清白蛋白(HSA)的磷酸盐缓冲溶液(PBS)中于37℃下孵育过夜进行共价偶联。将珠洗涤并重悬于具有0.1%HSA的1mL PBS中。缀合之后,使用Cellometer确定珠的浓度。在下面的实施例中,在各种研究中使用的BCMA缀合的珠是指参考每mL添加的BCMA-Fc抗原的量或者缀合期间的抗原浓度(μg/mL),例如5μg或5μg/mL;50μg或50μg/mL;200μg或200μg/mL等。

实施例10在存在或不存在来那度胺的情况下评估用BCMA缀合珠刺激的抗BCMA CAR+ T细胞上的T细胞标记

[0759] 在存在或不存在来那度胺的情况下,将如实施例9所述与多种量的BCMA抗原缀合的BCMA缀合的珠(直径为4.5μm)与抗BCMA CAR+ T细胞一起孵育,并评估T细胞标记的表达。

[0760] 将大约$1.5x10^6$个CAR+ T细胞添加至12孔板的孔中,并与来自200μg/ml BCMA缀合的珠组合物的珠以1:0.3、1:1或1:3的CAR+ T细胞与BCMA缀合的珠之比(分别为每孔大约$0.5x10^6$个、$1.5.10^6$个合$4.5x10^6$个珠)孵育。作为对照,将5μg/mL的抗CD3抗体包被到孔中(刺激的次最佳浓度),或在不存在任何药剂的情况下接种细胞(无刺激对照)。每种条件均在存在或不存在5μM来那度胺的情况下孵育。将细胞孵育四天,然后通过流式细胞术分析CD4、CD8、Tim3、PD-1、CD25和CD69的表面表达。

[0761] 如图19A所示,与在不存在来那度胺的情况下与珠一起孵育(媒介物对照)相比,5μ

M来那度胺的存在增加在与200μg BCMA抗原缀合的珠以1:1的T细胞与珠之比孵育三天后T细胞的增殖能力(通过CTV染料强度的减少观察)。如图19B和19C所示,在孵育期间来那度胺的存在进一步增加了在将抗BCMA CAR+ T细胞与BCMA缀合的珠一起孵育(图19B)或抗CD3刺激(图19C)之后诱导的CD4+和CD8+ T细胞中CD25的表面表达的程度。

[0762] 在另外的实验中,将基本上如实施例1所述产生的抗BCMA CAR-T细胞组合物以每孔5x10^5个细胞的密度铺板在96孔板中。在铺板时,所测试的CAR-T细胞组合物平均含有大约45%的抗BCMA CAR+细胞。来自每种组合物的细胞在来自5μg/ml、50μg/ml或200μg/ml的BCMA缀合的珠组合物的珠的存在下,以1:1的T细胞与珠之比孵育18小时。作为对照,将细胞与抗CD3/抗CD28抗体缀合的珠(阳性对照)或不添加药剂(阴性对照)一起孵育。在不存在来那度胺的情况下或在存在0.5μM或5μM来那度胺的情况下进行孵育。在孵育后,用试剂处理细胞,所述试剂允许通过流式细胞术对转录因子Blimp1、EOMES、GATA-3、ikaros、helios和Tbet、以及标记CD25、CD31和PD-1进行细胞外和细胞内抗体染色。

[0763] 示出了在将来自一名示例性供体的CAR+ T细胞组合物孵育之后针对BLIMP-1(图20A)、CD25(图20B)、CD31(图20C)、PD-1(图20D)、Tbet(图20E)、和EOMES(图20F)、GATA-3(图20G)、Helios(图20H)、和Ikaros(图20I)的标记水平。如图所示,在用BCMA缀合的珠刺激后,许多评估的T效应细胞相关的转录因子和激活标记的表达增加。对于许多评估的标记,表达增加的程度类似于通过用抗CD3/抗CD28珠刺激诱导的表达。在一些情况下,在5μg珠的存在下用BCMA缀合的珠的刺激程度最大。如图20I所示,在所有条件下在来那度胺的存在下Ikaros的表达水平降低。从第二名供体产生的CAR+ T细胞组合物观察到了相似的结果,不同的是当在测试条件下刺激时从来自此供体的细胞未观察到Helios表达的变化。

实施例11在存在或不存在来那度胺的情况下评估用BCMA缀合的珠刺激的抗BCMA CAR T细胞的活性

A.效应子反应

[0764] 将基本上如实施例1所述产生并以1:1比率的CD4+和CD8+ T细胞配制的低温冷冻的抗BCMA CAR T细胞解冻。除非另有说明,否则将如实施例9所述产生的珠(直径为约4.5μm,来自5μg/ml或50μg/ml BCMA缀合的珠组合物)以1:1的T细胞与珠之比在存在或不存在5μM来那度胺的情况下添加到孔中。将细胞孵育长达14天,并在各个时间点分析细胞因子分泌,针对EGFRt替代标记通过流式细胞术分析细胞扩增,并且分析细胞溶解活性。

a.细胞因子表达

(i)上清液中细胞因子的存在

[0765] 在添加BCMA缀合的珠之后二十四小时,评估培养上清液中TNF-α、IFNγ和IL-2的存在。如图21A-21C所示,与BCMA缀合的珠一起孵育诱导IFNγ(图21A)、IL-2(图21B)和TNF-α(图21C)分泌到培养上清液中。与5μg/mL BCMA缀合的珠组合物相比,当将细胞与来自50μg/mL BCMA缀合的珠组合物的珠一起孵育时细胞因子产生的程度较高,表明经由BCMA珠的CAR刺激是剂量依赖性的。如图所示,来那度胺增加了在用BCMA缀合的珠刺激后的BCMA诱导的CAR+ T细胞细胞因子产生。

[0766] 在另外的示例性研究中,从不同的供体产生了两种不同的抗BCMA CAR T细胞组合物,每一种都含有表达相同抗BCMA CAR的T细胞。将细胞解冻,并与来自如实施例1所述产生的5μg/mL或200μg/mL BCMA缀合的珠组合物的珠(直径为约4.5μm)一起孵育。在存在或不存

在1μM或5μM来那度胺的情况下，以1:1的T细胞与珠之比进行孵育。在添加BCMA缀合的珠之后二十四小时，在培养上清液中评估抗BCMA CAR+ T细胞的IL-2产生。如图21D所示，与较低的抗原刺激(5μg/mL BCMA缀合的珠)相比，在高抗原刺激(200μg/mL BCMA缀合的珠)的存在下观察到更高的IL-2产生。在高和低抗原刺激的存在下，来那度胺(在1μM或5μM下)增加了细胞因子产生。

(ii)细胞内细胞因子水平

[0767] 将抗BCMA CAR+ T细胞在1μM来那度胺或媒介物和50μg/mL BCMA-Fc缀合的珠的存在下孵育2小时，并且通过流式细胞术评估细胞的磷酸化STAT 5。为了评估IFNγ和TNFα细胞因子水平，将抗BCMA CAR+ T细胞在0.1μM或1μM来那度胺或媒介物和5μg/mL、50μg/mL或200μg/mL BCMA-Fc缀合的珠的存在下孵育24小时。在转导的活CD3+细胞上门控细胞，并通过流式细胞术评估CD4+和CD8+细胞中IFNγ和TNFα的细胞内细胞因子积累。

[0768] 如图22A所示，与没有刺激的对照(用虚线显示)相比，用抗原刺激2小时增加了呈磷酸化STAT5阳性的细胞的百分比。来自从代表性正常CAR-T细胞供体产生的抗BCMA CAR T细胞的IFNγ和TNFα的细胞内细胞因子水平的结果示于图22B中。在此研究中，在大范围的抗原水平和浓度内来那度胺增加了抗BCMA CAR-T细胞的细胞因子产生。

b.细胞增殖

[0769] 与孵育开始时存在的细胞(虚线)相比，用来自50μg/mL BCMA缀合的珠组合物(而不是5μg/mL BCMA缀合的珠组合物)的珠刺激抗BCMA CAR+ T细胞后，在第4天(图21E)和第7天(图21F)监测的总细胞计数增加。在第7天，在来那度胺的存在下，在与50ug珠孵育的细胞中观察到小的增殖增加。

[0770] 为了进一步评估增殖，在与BCMA缀合的珠孵育之前，根据制造商的方案用增殖标记染料CELLTRACE VIOLET(CTV;ThermoFisher Scientific，马萨诸塞州沃尔瑟姆)标记含有表达抗BCMA CAR的T细胞的细胞。在用来自50μg/mL BCMA缀合的珠组合物的珠刺激的细胞上使用流式细胞术通过染料稀释来评估增殖。与在不存在来那度胺的情况下的增殖相比，如在第4天而不是第7天通过在来那度胺的存在下的CTV稀释所评估的，增殖略有延迟(图21G)。

c.扩增

[0771] 在添加BCMA缀合的珠之后四天和七天，将孵育的细胞用CD4或CD8以及用抗EGFR抗体染色，以确定呈EGFRt阳性的细胞(作为CAR+ T细胞的替代物)的百分比。如通过用BCMA-Fc染色确定的，在铺板时，26％的CD4+细胞表达抗BCMA CAR，并且39％的CD8+细胞表达抗BCMA CAR。当在来自50μg/mL BCMA缀合的珠组合物的珠的存在下孵育细胞时，EGFRt+CD4+ T细胞的百分比从孵育开始时的约26％增加到第4天时的大于40％(图21H)和第7天时的大于60％(图21I)。如图21I所示，当在来自50μg/mL BCMA缀合的珠组合物的珠的存在下孵育细胞时，到第7天，EGFRt+CD8+ T细胞的百分比从孵育开始时的约38％增加到大于60％。与来自5μg/mL BCMA缀合的珠组合物的珠相比，在来自50μg/mL BCMA缀合的珠组合物的珠的存在下孵育细胞时，细胞扩增的程度最大。来那度胺的存在对本研究中CAR+ T细胞扩增的程度没有实质性影响。

d.细胞溶解活性

[0772] 通过与表达BCMA的靶细胞系RPMI-8226(其为BCMA+多发性骨髓瘤细胞系)孵育来

评估与BCMA缀合的珠孵育之后CAR+ T细胞的细胞溶解活性。在存在或不存在来那度胺的情况下,将抗BCMA CAR+ T细胞与BCMA缀合的珠(5μg/mL或50μg/mL)孵育七天之后,从培养物中去除珠,并且在进一步存在或不存在5μM来那度胺的情况下,将细胞与RPMI-8226靶细胞以3:1或1:1的效应细胞与靶细胞之比铺板。为了进行细胞溶解测定,将靶标RPMI-8226细胞用NucLight Red(NLR)标记,以允许通过显微镜检查追踪靶细胞。通过测量如通过红色荧光信号(使用INCUCYTE®活细胞分析系统,Essen Bioscience)确定的在四天的时间段内存活靶细胞的损失来评估细胞溶解活性。将存活细胞的数量归一化至在与RPMI-8226靶细胞孵育之前第0天的细胞。

[0773] 在图21J中示出了在1:1的效应细胞与靶细胞之比的示例性结果。如图所示,抗BCMA CAR+ T细胞在测定中表现出有效的杀伤作用。用来自5μg/mL BCMA缀合的珠组合物的珠刺激的抗BCMA CAR+ T细胞的细胞杀伤效率比用来自5μg/mL BCMA缀合的珠组合物的珠刺激的抗BCMA CAR+ T细胞稍低。对于所有条件,在杀伤测定之前的七天孵育期间与来那度胺预孵育增加了CAR+ T细胞的细胞溶解活性。在细胞杀伤测定期间来那度胺的存在基本上不影响杀伤活性。当单独地或在来那度胺的存在下培养RPMI 8226细胞时未观察到细胞杀伤,表明来那度胺在此测定中不直接影响靶细胞活力。

B.连续再刺激

[0774] 从三名不同的供体产生抗BCMA CAR T细胞组合物,每名供体都含有表达相同抗BCMA CAR的T细胞,将所述组合物解冻,并与珠(直径约4.5μm)以1:1的珠与细胞之比孵育七天,所述珠来自如实施例9所述产生的50μg/mL的BCMA缀合的珠组合物。在存在5μM来那度胺的情况下或在不存在来那度胺的情况下(媒介物对照)进行孵育。在7天之后收获细胞,并将所述细胞再铺板另外三轮直至28天,每轮涉及重新设定至初始接种密度并在相同浓度的来那度胺的存在下孵育另外7天。

[0775] 在预处理之后的每次重新设定中,通过在进一步存在或不存在来那度胺的情况下与表达BCMA的靶细胞系RPMI-8226(标记有NucLight Red(NLR))以1:1的效应细胞与靶细胞(E:T)之比孵育来评估细胞溶解活性。通过测量如通过红色荧光信号(使用IncuCyte®活细胞分析系统,Essen Bioscience)确定的在至多80-150小时的时间段内存活靶细胞的损失来评估细胞溶解活性。将来自每种条件的细胞一式三份铺板。确定与仅媒介物对照(设定为100%)相比的细胞杀伤%。

[0776] 图23A示出了在预处理7天、14天或21天之后来自示例性供体的抗BCMA CAR+ T细胞的细胞溶解活性的结果。如图所示,与在来那度胺的存在下未预孵育的细胞相比,与来那度胺预孵育7天或14天的抗BCMA CAR+T细胞展现出更大的细胞溶解活性。在此供体中,与第7天相比,通过与来那度胺预孵育14天或21天的抗BCMA CAR+ T细胞观察到杀伤效率总体下降。在所述供体中观察到用来那度胺预处理7天或14天之后对抗BCMA CAR+ T细胞的细胞溶解活性具有相似的影响;在此供体中未评估21天来那度胺预处理之后的细胞溶解活性。如图23B所示,在所有时间点在与来那度胺预孵育的细胞中在此供体中观察到抗BCMA CAR+ T细胞的杀伤效率增加。

实施例12 来那度胺对PD-1表达和PD-L1信号传导的影响

[0777] 在1μM来那度胺的或媒介物对照的存在下,将从来自代表性健康供体或多发性骨髓瘤患者来源材料的样品产生的抗BCMA CAR-T细胞与50μg/mL BCMA-Fc缀合的珠(如实施

例9所述产生的)以1:1的珠:CAR+ T细胞之比培养持续7天。然后通过流式细胞术评估在不同条件下培养的CAR T细胞(使用抗体作为替代CAR标记)上CD25、PD-1、Tim3和Lag3的表达。

[0778] 然后将在存在或不存在来那度胺的情况下,用珠预刺激的此类抗BCMA CAR-T细胞或从可比较的供体样品产生的新鲜解冻的抗BCMA CAR-T细胞进行去珠、洗涤,并在1μM来那度胺或媒介物对照的存在下与RPMI-8226靶细胞(用NucLight Red(NLR)标记以允许通过显微镜检查对其进行追踪)一起培养。具体地,对于在来那度胺的存在下进行过预处理的预处理细胞,将细胞在来那度胺的存在下与靶细胞一起培养;同样,对于在媒介物的存在下进行过预处理的预处理细胞,就细胞在媒介物的存在下与靶细胞一起培养。在共培养后,通过测量由红色荧光信号确定的在七天的时间段内存活靶细胞的损失来评估细胞溶解活性。将杀伤百分比归一化至在媒介物的存在下在珠上预刺激的抗BCMA CAR T细胞。在与靶细胞一起培养24小时后,通过ELISA从上清液中评估细胞因子产生。在3名供体中进行了两次实验。使用线性固定效应或混合效应模型评估来那度胺治疗对细胞溶解活性和细胞因子产生的重要性,其中将处理、供体和处理的时间视为固定效应,并且将治疗的动物视为随机效应,并与当重复测量值源自同一动物时的时间嵌套在一起。通过似然比检验获得P值,所述似然比检验将具有感兴趣的效果的完整模型与没有感兴趣的效果的模型进行比较。

[0779] 图24A示出了CAR抗原特异性细胞溶解活性的结果,并且图24B示出了在共培养物中已经用BCMA珠预刺激的抗BCMA CAR-T细胞(与新鲜解冻的(未预刺激的)抗BCMA CAR-T细胞相比)的细胞因子产生的结果,比较了在存在与不存在来那度胺的情况下培养的细胞。与新鲜解冻的抗BCMA CAR T细胞相比,预刺激的CAR T细胞显示出降低的细胞溶解活性(P＝2.1×10^{-4})和细胞因子产生(对于IFN-γ,P＝.03)。在预处理和随后的共培养中在不存在来那度胺的情况下,与新鲜的CAR-T细胞相比,预刺激的CAR-T细胞展现出降低的细胞杀伤和细胞因子产生,表明慢性的预刺激导致功能受损。这些结果与通过在BCMA缀合的珠上预刺激诱导耗竭样表型一致。在预刺激期期间来那度胺的存在保留了细胞溶解功能(P＝.04),并且与在预刺激期期间暴露于媒介物的细胞相比,存在细胞因子产生增加的趋势(图24B)。在此测定中来那度胺的存在与这样的观察结果一致,即来那度胺可以减少指示预刺激的CAR-T细胞中功能性耗竭样表型的作用。

[0780] 如图24C所示,评估了在BCMA珠上刺激7天的抗BCMA CAR T细胞的表型,并且来那度胺的添加显著增加了3名健康供体中的抗BCMA CAR T材料的CAR+活力(P＝0.04)。来那度胺的添加并没有改变在这7天的时间段内所有供体中的总细胞计数,并且没有观察到在媒介物与来那度胺处理的CAR T细胞之间的CAR+百分比的显著差异。图24D示出了在存在或不存在1μM来那度胺的情况下,用BCMA珠刺激(预处理)7天之后,针对CD4+或CD8+抗BCMA CAR T细胞对表面CD25和PD-1表达(平均荧光强度(MFI))进行流式细胞术分析的代表性结果。如图所示,结果表明,来那度胺降低了延长刺激之后的BCMA-CAR-T细胞的PD-1表达,而增加了CD25表达。如图24E所示,在三名CAR T供体中的流式细胞术分析表明,来那度胺的添加增加了CD8+群体中Tim3的表面表达(P＝4.0×10-4),对CD4+ CAR+群体具有混合作用。在所有供体中以及在CD4+和CD8+ CAR+群体中,来那度胺增加了CD25(CD4+和CD8+;P＝2.2×10-16)和对Lag3表达呈阳性的百分比(CD8+P<0.03;CD4+P＝0.002)。值得注意的是,在CD4+群体中也观察到PD-1+细胞百分比降低(P＝0.04),其中3名供体中有2名也显示出CD8+群体的减少。

[0781] 在另一项研究中，使用重组人BCMA缀合的珠在各种浓度下刺激CAR T细胞，以滴定刺激的量级，即低刺激(5μg/mL)、中刺激(50μg/mL)和高刺激(200μg/mL)。在中刺激条件下，测量刺激之后24小时分泌的细胞因子产生，并且与媒介物对照相比，观察到IL-2和TNF-α浓度增加200％，其中IFN-γ具有供体依赖性增加(图25A)。在0.1μM或1.0μM来那度胺或媒介物对照的存在下，将细胞用BCMA缀合的珠刺激24小时。在孵育的最后几小时添加蛋白质转运抑制剂，并且针对细胞内IL-2、IFN-γ和TNF-α对细胞进行染色。

[0782] 在BCMA珠上激活的抗BCMA CAR T细胞显示出对细胞因子产生的刺激水平依赖性影响，其中与50-μg和200-μg BCMA珠相比，5-μg BCMA珠导致有限的CAR T效应细胞的细胞因子产生(图25B)。对于$CD4^+$和$CD8^+$ CAR T细胞，来那度胺增加了在所有刺激水平下的IFN-γ^+和TNF-α^+细胞内染色的百分比。刺激量级响应于来那度胺增加或减少了IL-2，其中在50-μg和200-μg刺激下来那度胺减少了IL-2^+ CAR^+ T细胞的百分比，但在5-μg刺激条件下来那度胺增加了IL-2^+ CAR^+ T细胞的百分比。在不存在刺激的情况下，来那度胺对CAR T细胞因子产生没有影响，表明由来那度胺提供的细胞因子增强需要刺激。

[0783] 在另一项研究中，为了探索来那度胺诱导的CAR T激活和细胞因子产生的加强是否能超过PD-L1介导的抑制，在如实施例9所述产生的BCMA珠的存在下培养细胞，所述BCMA珠具有或不具有另外的人重组PD-L1-Fc缀合。在1μM来那度胺的存在下，在BCMA缀合的珠或BCMA/PD-L1缀合的珠的存在下将源自健康供体或患者的CAR T细胞刺激24小时。在上清液中测量细胞因子产生。结果示于图25C中。如图25C所示，对健康供体和患者供体CAR T细胞的评价表明，将重组PD-L1添加至重组BCMA珠降低了IFN-γ、IL-2和TNF-α。结果表明，来那度胺处理增强了分泌的细胞因子水平，其超过了在PD-L1的存在下用媒介物处理过的CAR T细胞的细胞因子水平。所述结果与以下结论一致：在PD-L1介导的抑制的存在下，来那度胺增加了与BCMA缀合的珠孵育后的抗BCMA CAR-T细胞因子产生。

实施例13在存在或不存在来那度胺的情况下在CAR T细胞中的基因表达和染色质可及性分析

[0784] 在存在或不存在来那度胺的情况下，刺激后在CAR T细胞中评估了基因表达和染色质可及性。将从四(4)名不同的独立供体产生的表达抗BCMA CAR的T细胞用50μg/mL BCMA缀合的珠刺激24小时(24hr+stim)或7天(d7+stim)，或者在存在或不存在来那度胺(1μM)的情况下，在没有刺激的情况下培养24小时(24hr)。在3至4名供体中进行了两次实验。通过RNA测序(RNA-seq)评估表达CAR的细胞的基因表达，并使用测序(ATAC-seq)测定转座酶可访问的染色质以进行染色质可及性分析。在每个时间点对50,000个细胞进行测定。

[0785] 对从培养的表达抗BCMA CAR的细胞分离的RNA制备的互补DNA(cDNA)样品进行RNA-seq。通常如Buenrostro等人，Nat Methods.(2013)10(12):1213-1218中所述的进行ATAC-seq。将配对末端ATAC读数修剪，用Bowtie2对齐，并针对质量、片段长度、重复和线粒体贡献进行过滤。使用MACS2调用ATAC-seq可及性峰($q<0.01$)，并使用DiffBind从2个或更多个样品中存在的重叠峰中产生一个共有集。对从DESeq2归一化计数产生的RNA-seq和ATAC-seq数据集进行主成分分析(PCA)。计算差异表达(DE，对于RNA-seq)或共有峰可及性(DA，对于ATAC-seq)，从而对在24小时和第7天的供体效应(供体1-4)和处理效应(来那度胺与媒介物)进行建模。差异基因座选择截止值为$q\leq0.05$和log2倍数变化≥0.5(对于RNA-seq)或$q\leq0.1$(对于ATAC-seq)。使用Ingenuity Pathway Analysis软件(Qiagen,Inc.)进

行基因本体(GO)富集分析,并对在q<0.1下差异表达的基因子集上确定激活z得分,从而解释在每种处理条件内的供体效应。对于第7天刺激(d7+stim)ATAC-seq数据,使用共有峰集作为背景,使用HOMER软件对在来那度胺的存在下显示出更大可及性的峰进行基序富集分析。

[0786] 在归一化(每百万份的转录物)表达数据(在每种条件下在供体中平均的并且使用z得分进行归一化的)上产生RNA-seq热图。使用共有峰集作为背景,用HOMER进行第7天的DA峰的基序富集。

[0787] PCA的结果(代表基因组上基因表达或染色质可及性的总体多样性)示于图26A(基因表达;基于RNA-seq结果)和图26B(染色质可及性;基于ATAC-seq结果)中。绘制椭圆来指示各组,因为观察到促成基因表达或染色质可及性的变异的主要因素是培养时间和刺激的存在。与在不存在来那度胺(三角形,媒介物)的情况下培养的细胞相比,在存在来那度胺(圆形)的情况下培养的细胞展现出不同的总体基因表达和染色质可及性,显示出在每名供体和每种培养条件下的来那度胺处理效果。对于来那度胺处理,每名供体中的总体变化方向(由三角形与圆形之间的虚线显示)相似,并且与有刺激或没有刺激的情况下培养24小时的细胞中的变化,在有刺激的情况下培养7天的细胞中的变化程度通常较大。因此,PCA展示了对于RNA-seq(图26A)和ATAC-seq(图26B)数据集基于刺激(有刺激或无刺激)和时间(24小时或7天)的聚类。

[0788] 然后检测了在考虑供体间差异性之后在24小时或7天刺激之后来那度胺的作用。图27A-27D示出了在来那度胺的存在下基因表达(图27A和27B,分别为在有刺激的情况下培养24小时和7天后)或染色质可及性(图27C和27D,分别为在有刺激的情况下培养24小时和7天后)的变化。RNA-seq分析显示,在来那度胺的存在下,刺激24小时时有小组基因(214个)上调,并且刺激7天之后较大数量的基因(583个)发生了变化(图27A和27B)。ATAC-seq分析揭示了与24小时刺激之后的来那度胺处理相关的有限组染色质可及性变化,其中在来那度胺的存在下刺激7天之后具有染色质可及性变化(在2804个峰处染色质可及性变化)的位点的特征发生剧烈变化且数量增加(图27C和27D)。这些结果表明来那度胺处理改变了CAR-T细胞的转录和表观遗传特征。

[0789] 为了进一步鉴定与来那度胺处理相关的特定转录变化,将基因本体分析应用于RNA-seq数据集,并鉴定了在差异表达基因中富集的生物信号传导途径(图28A和28B)。在24小时(图28A)或7天(图28B)显示了对生物途径的影响的方向性和重要性。结果表明来那度胺的存在导致参与T细胞激活和信号传导的基因的表达增加。结果显示在存在和不存在来那度胺的情况下差异调节的途径显示出免疫突触相关基因(参与细胞因子信号传导的基因和参与T细胞激活途径的基因)的富集。具体地,与媒介物对照相比,在刺激的24小时内在来那度胺的存在下与T细胞趋化性(白细胞外渗、整合素、ILK和CXCR4相关基因集)、细胞内信号传导、和细胞骨架(Rac/Rho/Cdc42)相关的途径被上调了。此外,这些数据支持了ICOS相关信号传导途径的增加—这一发现与先前的出版物相一致,所述出版物证明了来那度胺离体处理的外周血单核细胞的$CD3^+$群体中ICOS和ICOSL增加(Gorgun等人(2010)Blood,116:3227-3237)。在刺激7天之后,来那度胺上调了与Th1 T细胞反应和共刺激相关的途径,同时降低了与Th2相关的基因标签。

[0790] 对于选定的基因子集(包括参与T细胞激活和信号传导的基因),比较了在有刺激

的情况下培养7天的细胞在来那度胺的存在下的基因表达和染色质可及性变化，以确定染色质可及性是否与转录相关。图29示出了各个染色质可及性峰(菱形)和每个基因的平均染色质可及性变化(圆形)相对于通过RNA-seq测量的相应基因表达变化的图，显示了两种方法之间的信号的一致性。在供体中，在与IFN-γ和IL-2RA(CD25)相关的多个基因座上观察到染色质可及性的显著增加，并且这些变化与转录的显著增加相关。重要的是，IFN-γ和CD25的上调支持了来自慢性刺激实验的先前发现。此外，还观察到来那度胺处理后CD69和CCR7染色质可及性和基因转录降低。

[0791] 分析了用于基序富集的ATAC-seq数据集，并且图30中示出了在7天培养中在来那度胺的存在下可及性增加的峰的基序富集分析的结果。在来那度胺的存在下可及性增加的峰内富集如下基序，所述基序预计结合各种转录因子，被认为参与T细胞激活和信号传导，包括AP-1/Jun和核因子κB。所述结果与在来那度胺的存在下表达CAR的T细胞中功能活性增加一致。

[0792] 不希望受理论束缚，RNA-和ATAC-seq研究导致了关于来那度胺诱导的CAR T功能增加的可能机制的许多见解。首先，与来那度胺的作用相比，与刺激和时间相关的转录和染色质可及性变化的数量占主导地位，表明来那度胺对转录网络的影响相对微妙。其次，与来那度胺相关的变化较广泛，包括与细胞骨架重塑和趋化性相关的转录物的早期变化。慢性刺激之后，出现了独特的转录标签，其包括与Th2反应、G2/M检查点和ATM相关的转录物减少，以及Th1、过氧化物酶体增殖物激活的受体γ和肌动蛋白细胞骨架相关基因增加。这些影响可能支持来那度胺处理以及细胞周期控制和T细胞激活的作用。先前的研究还证明了IMiD对Th1和Th2相关标签的影响以及与细胞骨架重塑和T细胞迁移相关的元件的变化。通过来那度胺展示的细胞因子产生的早期变化可能促成改变的T细胞状态，所述T细胞状态能够同时增强记忆和效应功能二者的方面。总体而言，这些结果表明，除来先前报道的那些之外有另外的因子参与来那度胺诱导的CAR T功能延长，包括细胞周期控制的可能变化。

[0793] ATAC-seq的应用提供了来那度胺的潜在作用机理的进一步见解。尽管刺激和时间二者都是染色质可及性变化的主要驱动因素，但来那度胺处理与如下基因座的染色质可及性增加相关，所述基因座富集与慢性刺激之后T细胞激活和功能相关的基序。这些表观遗传学变化与用来那度胺孵育的CAR T细胞中明显的功能变化一致。染色质可及性标签的改变已与T细胞耗竭相关，并且与T细胞表面配体表达相比可能是更稳健的耗竭指示符。这些数据证明用来那度胺的慢性刺激导致IL-2和CD25的染色质可及性和基因表达增加，以及CCR7和CD69的基因表达和染色质可及性降低。先前的研究表明，表达CCR7的细胞产生更高水平的IL-2；然而，目前的研究表明，来那度胺可以独立地改变IL-2途径，从而导致替代的T细胞状态。T细胞激活标记CD69具有核因子κB反应元件，所述元件是CD69对TNF-α反应所必需的。CD69相关染色质的关闭和转录物的降低可能是对用来那度胺培养的CAR T细胞的TNF-α产生持续增加的反应，或者其可能是对在来那度胺的存在下的激活增加的T细胞反应。经来那度胺处理的细胞展示了T细胞激活相关因子的转录因子基序富集增加，支持了这些细胞暴露于持续激活信号传导的观点。总体而言，来那度胺诱导的CAR T细胞状态同时具有效应T细胞功能(包括增加的IFN-γ和TNF-α产生)以及记忆T细胞功能(包括增加的IL-2和长期增殖)的元件。

实施例14在化合物1或来那度胺的存在下在表达CAR的T细胞中Ikaros转录因子的

药效学反应的评估

[0794] 含有抗CD19 CAR表达T细胞的T细胞组合物是通过如下过程从来自三名健康人成年供体的白细胞单采术样品产生的，所述过程包括从样品中基于免疫亲和力选择T细胞(包括CD4+和CD8+细胞)，从而产生两种组合物，分别富集CD8+和CD4+细胞。在3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物1)或来那度胺的存在下孵育细胞，并且评估转录因子Ikaros的表达。

[0795] 将富集CD4+和CD8+组合物的细胞用抗CD3/抗CD28珠单独激活，并用编码抗CD19 CAR的载体进行慢病毒转导。抗CD19 CAR含有源自鼠抗体的抗CD19 scFv(源自FMC63的可变区)、源自免疫球蛋白的间隔子、源自CD28的跨膜结构域、源自4-1BB的共刺激区域、和CD3-ζ细胞内信号传导结构域。病毒载体中的表达构建体还含有编码截短的受体的序列，所述序列用作CAR表达的替代标记，其通过T2A核糖体跳跃序列与CAR序列分开。然后在刺激试剂的存在下分别孵育转导的群体用于细胞扩增。将扩增的CD8+和CD4+细胞分别配制并冷冻保存，并且储存起来。将来自每名供体的冷冻保存的CD4+和CD8+抗CD19 CAR表达细胞解冻，并在使用之前以大约1:1的CAR+CD4+:CD8+之比合并。

[0796] 将产生的CAR+ T细胞组合物的大约2.5×10^5个细胞(以1:1比率合并的CD4+和CD8+ T细胞)用对CAR特异的试剂刺激过夜，并且然后将细胞与来那度胺(100nM-10,000nM)、化合物1(10nM-3000nM)或媒介物对照一起在37℃、5%CO_2下孵育过夜。化合物1和来那度胺的评价浓度包括报告的临床C_{max}和C_{min}。孵育之后，将抗CD19 CAR表达T细胞用抗体染色，并通过流式细胞术分析以评估CD4、CD8和CAR表达替代标记的表面表达、以及CD4+CAR+或CD8+CAR+细胞中的Ikaros的细胞内水平。将Ikaros的中值荧光强度(MFI)值归一化并计算为相对于媒介物对照的百分比。

[0797] 如图31A所示，在与化合物1或来那度胺孵育之后，在CD4+抗CD19 CAR表达T细胞和CD8+抗CD19 CAR表达T细胞中均观察到了细胞内Ikaros表达的浓度依赖性降低。与来那度胺相比，在化合物1的存在下在细胞中观察到了Ikaros表达的更大降低。如根据将Ikaros MFI降低至其在不存在抑制剂的情况下的最大MFI的50％的抑制剂浓度确定的，计算降低Ikaros表达的EC50。表E5中示出了化合物1和来那度胺的EC50值。

表E5.CD4+CAR+ T细胞和CD8+CAR+ T细胞中的Ikaros EC50(nM)。

	CD4+		CD8+	
	来那度胺	化合物1	来那度胺	化合物1
供体1	61.2	67	80.9	100.9
供体2	ND	41.5	ND	60.8
供体3	169.8	99.8	235.5	161.1

ND＝未确定

[0798] 在指定浓度的来那度胺、化合物1或媒介物对照的存在下，用对CAR特异的试剂刺激过夜后，用另外的CD4+和CD8+抗CD19 CAR表达细胞组合物观察到类似的结果(图31B)。

[0799] 已知化合物1可将Ikaros和Aiolos结合至赛拉隆蛋白(CRBN)，从而驱动通过蛋白酶体进行的泛素化和降解。为了评估Ikaros和Aiolos在抗CD19刺激的CAR+ T细胞中的表达，在浓度范围为10至10000nM的化合物1的存在下，用1μg/ml CAR特异性抗独特型抗体刺

激CD4+和CD8+ CAR-T细胞。过夜孵育后，将抗CD19 CAR表达T细胞用抗体染色，并通过流式细胞术分析，以评估CD4+CAR+或CD8+CAR+细胞中Ikaros和Aiolos的细胞内水平，如通过中值荧光强度(MFI)所测量。如图31C所示，在与化合物1孵育之后，在CD4+抗CD19 CAR表达T细胞和CD8+抗CD19 CAR表达T细胞中均观察到了细胞内Ikaros和Aiolos表达的浓度依赖性降低。

实施例15对在化合物1或来那度胺的存在下与靶细胞孵育后的CAR表达T细胞的功能影响的评价

[0800] 基本上如实施例14所述产生抗CD19 CAR表达T细胞组合物(含有以1:1比率合并的CD4+和CD8+细胞)，并且将其与用人CD19转导的靶标K562细胞(K562.CD19)一起在3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物1)(浓度为10nM、100nM、500nM和1000nM)、来那度胺(浓度为100nM、1000nM和10,000nM)或媒介物对照的存在下在37℃、5％CO_2下孵育。评估了抗CD19 CAR表达T细胞的细胞因子表达、靶细胞的细胞溶解作用和表面标记的表达。

A.细胞因子产生

[0801] 为了评估细胞因子产生，如上所述在存在或不存在来那度胺或化合物1的情况下将$1x10^5$个抗CD19 CAR+细胞(以1:1比率合并的CD4+和CD8+细胞)与K562.CD19靶细胞以5:1或2.5:1的E:T比孵育。24小时之后，将上清液收获并分析IFN-γ、IL-2和TNF-α细胞因子产生。

[0802] 如图32A(化合物1)和32B(来那度胺)所示，在5:1和2.5:1的两种E:T比下，如与媒介物对照相比，分别在化合物1或来那度胺的存在下细胞因子产生以浓度依赖性方式增加。在不同供体中细胞因子水平存在差异。在等效浓度下，与来那度胺处理相比，化合物1处理导致在多种条件下的细胞因子产生更高。如使用Welch校正程序使用未配对参数t检验确定的，在2.5:1和5:1的E:T比下，与等效浓度的来那度胺相比，根据从在100nM和1000nM化合物1的存在下的细胞因子产生的增加确定的，所述增加在统计学上显著，参见表E6(在2.5:1的E:T下的P值/在5:1的E:T下的P值)。

[0803] 表E6.用化合物1或来那度胺处理的抗CD19 CAR表达T细胞的细胞因子产生。

	供体1		供体2		供体3	
浓度（nM）：	**100**	**1000**	**100**	**1000**	**100**	**1000**
IFN-γ	***/*	*/ns	ns/ns	ns/***	***/***	***/***
IL-2	**/*	*/*	**/	ns/ns	ns/*	ns/ns
TNF-α	***/*	***/***	**/	***/***	**/*	**/**

p≤0.05:*;p≤0.01:**;p≤0.001:***;ns:不显著

B.细胞溶解功能

[0804] 为了评估细胞溶解功能，如上所述在存在或不存在来那度胺或化合物1或媒介物对照的情况下将$1x10^5$个或$5x10^4$个抗CD19 CAR+细胞(以1:1比率合并的CD4+和CD8+细胞)与$2x10^4$个K562.CD19靶细胞以5:1或2.5:1的E:T比孵育。用NucLight Red转导K562.CD19靶细胞，以允许通过显微镜检查对其进行追踪。通过测量如通过红色荧光信号(使用IncuCyte®活细胞分析系统，Essen Bioscience)确定的在五天的时间段内存活靶细胞的损失来评估细胞溶解活性。使用下式确定杀伤指数:1/AUC，并将所述杀伤指数归一化至与

已经与媒介物对照一起孵育的靶细胞共培养的CAR+细胞(设定为100％杀伤)。

[0805] 如图33A所示,化合物1和来那度胺通常对抗CD19 CAR表达T细胞的细胞溶解功能具有有限的影响。当在较高抗原(在含有2.5:1E:T比的共培养物中存在)的存在下刺激CAR时,对于一些供体,化合物1和来那度胺略微降低抗CD19 CAR表达细胞的细胞溶解活性。当在较少抗原(在含有5:1E:T比的共培养物中存在)的存在下刺激CAR时,对于供体2,从已经在高浓度的化合物1或来那度胺的存在下孵育的细胞观察到抗CD19 CAR表达T细胞对靶细胞的细胞溶解活性略微但持续增加,而对于供体1和3,未观察到影响。

C.T细胞表面标记的表达

[0806] 为了评估各种T细胞标记的表面表达,如上所述在存在或不存在来那度胺或化合物1或媒介物对照的情况下将$1x10^5$个K562.CD19靶细胞与抗CD19 CAR+细胞(以1:1比率合并的CD4+和CD8+细胞)以5:1或2.5:1的E:T比孵育。在24小时之后,针对CD3、CD4、CD8、和CAR表达的替代标记以及还针对以下表面标记:CD69、CD107a、PD-1、CD25、CD62L、CCR7、CD45RO、CD27和LAG3,对表达CAR的T细胞进行染色。

[0807] 相对于媒介物对照共培养物,在CD4+ CAR表达T细胞和CD8+CAR表达T细胞上选择标记的表达水平改变了,通常小于两倍。在来那度胺或化合物1的存在下标记表达的变化是供体依赖性的,但是对于评估的记忆标记,在所有供体和E:T比中,CD45RO的表达增加了而CD27的表达降低了。响应于化合物1或来那度胺,CD27的表达以浓度依赖性方式被下调。对于源自供体3的细胞,在与化合物1孵育之后,CD69和LAG3的表达以浓度依赖性方式增加,但在源自相同供体的CAR+细胞与来那度胺孵育后却没有。在用来那度胺或化合物1处理的供体中其他评估的激活标记的表达保持不变。结果与以下观察结果一致:化合物1和来那度胺具有内在调节表达CAR的T细胞的早期激活表型的潜力。

D.CD19依赖性细胞因子的产生和细胞溶解活性

[0808] 使用Granta-519或Raji靶细胞进行了与上述类似的研究,以评估在与靶细胞共培养后抗CD19 CAR表达T细胞的细胞因子产生和细胞溶解活性。如图33B所示,选择Raji细胞是由于与Granta-519相比时细胞表面分子CD19的高表达,如通过流式细胞术所定量。CD19的计数是通过使用等效可溶性荧光团珠的分子生成的标准曲线推断的。

[0809] 将抗CD19 CAR+细胞T细胞(以1:1比率合并的CD4+和CD8+T细胞)与Granta-519或Raji靶细胞以2.5:1的E:T比在100或1000nM(分别为0.1和1μM)的化合物1的存在下孵育。培养24小时后,在上清液中监测细胞因子的产生。如图33C所示,在不同供体中对于CD8+ CAR表达T细胞,在化合物1的存在下IFN-γ示出浓度依赖性增加,并且IL-2在100nM(0.1μM)化合物1的存在下展现出比1000nM(1μM)稍微更高的增加,与对照相比两者都显示有所增加。在共培养的时间内,还测量了合并供体的细胞溶解活性。如图33D所示,化合物1对CD8+ CAR表达T细胞随时间推移的细胞溶解活性具有有限的作用。

实施例16在化合物1或来那度胺的存在下抗独特型抗体刺激后表达CAR的T细胞的细胞因子产生和表面标记表达的评价

[0810] 除了用抗独特型抗体刺激表达CAR的细胞之外,进行了与实施例15所述的类似的研究,以评估在3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物1)或来那度胺的存在下在CAR依赖性刺激表达CAR的T细胞后的细胞因子产生和表面标记表达。将抗独特型抗体用于模拟共培养物中的可变刺激水平,这对于K562.CD19靶细胞通常是不

可能的，因为抗原的表达在K562.CD19细胞上一致地很高。

[0811] 基本上如实施例14所述产生抗CD19 CAR表达T细胞组合物(含有以1:1比率合并的CD4+和CD8+ T细胞)。将大约1x10^{5}个表达CAR的细胞添加到96孔板的孔中，所述孔已预先涂覆有0μg/ml、0.3μg/ml、3μg/ml和30μg/ml的抗独特型抗体，所述抗独特型抗体对抗CD19 CAR表达T细胞的scFv具有特异性。在化合物1(浓度为100nM和1000nM)、来那度胺(浓度为500nM和5000nM)或媒介物对照的存在下在37℃、5％CO_2下培养细胞。评估抗CD19 CAR表达T细胞的细胞因子表达和表面标记表达。

A.细胞因子产生

[0812] 在24小时之后收获来自刺激培养物的上清液，并分析细胞因子产生。在图34A-34C中，由虚线表示在不存在化合物1或来那度胺(媒介物对照)的情况下的细胞因子产生水平。如图34A和34B所示，相对于媒介物对照，分别在用化合物1或来那度胺处理后，IFN-γ、IL-2和TNF-α产生增加。在用3μg/mL抗独特型抗体的中间刺激水平下所述增加尤为明显。图34C描绘了在渐增浓度的抗ID激动性抗体和化合物1(100nM和1000nM)的存在下，在刺激后24小时之后收获的来自细胞培养物的上清液中评估细胞因子产生的类似实验的结果。

[0813] 在过夜处理之后收获来自刺激的CAR T培养物的经调整上清液，并与来自三名供体的新鲜解冻的CAR T细胞单独孵育或在阻断性IL-2抗体的存在下孵育。短期刺激后，然后通过流式细胞术评估CAR T细胞的磷酸化STAT5。如图34D所示，在用所使用的两种浓度的化合物1处理后，磷酸化STAT5(pSTAT5)的中值荧光强度增加。

B.T细胞表面标记的表达

[0814] 在化合物1或来那度胺的存在下用各种浓度的抗独特型抗体培养4天之后，评估抗CD19 CAR表达T细胞上的表面标记表达。针对CD3、CD4、CD8和CAR表达的替代标记以及还针对以下标记：CD25、PD-1和CD69，对表达CAR的T细胞进行染色。

[0815] 图35A和35B示出了在化合物1的存在下刺激的细胞中分别在CD4+和CD8+ CAR表达细胞上的细胞表面标记表达，并且图36A和36B示出了在来那度胺的存在下刺激的细胞中分别在CD4+和CD8+ CAR表达细胞上的细胞表面标记表达。在所述图中，由虚线表示在不存在化合物1或来那度胺(媒介物对照)的情况下的表面标记表达的水平。如图所示，在一些源自供体的表达CAR的细胞中在化合物1或来那度胺的存在下在CD4+和CD8+CAR表达T细胞中观察到表面标记CD25和CD69的增加，并且所述增加取决于通过CAR的刺激的量。在从至少一名供体产生的细胞中在化合物1或来那度胺的存在下PD-1的表达也增加了，但是在从其他供体产生的细胞中PD-1水平没有改变或被降低了。在0.3μg/ml的抗独特型抗体的次最佳剂量下添加化合物1或来那度胺后观察到CAR表达的替代标记的增加，但是在较高浓度的抗独特型抗体下替代标记的表达没有改变或被降低了。

实施例17在化合物1或来那度胺的存在下系列刺激后表达CAR的T细胞的表面标记表达和扩增潜力的评价

[0816] 对抗CD19 CAR表达T细胞进行系列刺激，以评估3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物1)和来那度胺的短期和长期作用。基本上如实施例14所述产生抗CD19 CAR表达T细胞组合物(含有以1:1比率合并的CD4+和CD8+ T细胞)。将产生的CAR+ T细胞组合以1x10^{5}个细胞/孔添加至96孔板中，并在化合物1、来那度胺或媒介物对照的存在下在37℃、5％CO_2下以10:1或2.5:1的两个不同效应子与靶标(E:T)之比与经辐射

的红色荧光阳性靶标K562.CD19细胞一起孵育。在化合物1(10nM、100nM或500nM)、来那度胺(100nM或1000nM)或媒介物对照的存在下进行孵育。每3-4天(每个新轮的开始),对细胞计数。然后将细胞收获,并与新鲜培养基、在相同浓度下的新添加的化合物1或来那度胺、和经新辐射的K562.CD19靶细胞一起以1x10^5个抗CD19 CAR表达细胞重新铺板。将其重复7轮系列刺激,并在各个时间评估细胞的表面标记表达、细胞溶解活性和扩增潜力。

A.表面标记的表达

[0817] 在第4天(即第一次刺激之后4天)和第28天(即第七次刺激之后4天)评估细胞上的选择表面标记的表达。具体地,针对CD3、CD4、CD8、和CAR表达的替代标记以及还针对以下表面标记:CD69、CD107a、PD-1、CD25、CD62L、CCR7、CD45RO、CD27和LAG3,通过流式细胞术分析收获的细胞。

[0818] 在所有供体和E:T比下观察到与化合物1和来那度胺孵育后的CD4+和CD8+ CAR表达细胞上评估的表面标记的各种变化,但是与第4天相比,在第28天的表达变化更加明显。在第4天,响应于化合物1或来那度胺处理,在所有三名供体中CD25和LAG3均被上调,其中与第4天相比,从第28天起在细胞上观察到更大的降低。在处理组中,CCR7通常在第28天降低,这与在化合物1或来那度胺的存在下与靶细胞孵育可能已将T细胞产物朝与终末分化的效应状态相关的表型驱使的可能性一致。在用化合物1或来那度胺处理之后的第4天和第28天,在所有供体中以及在两种E:T比下在细胞上的PD-1均在一定程度上被下调,其中在第28天在细胞上发生更大的下调。如图37A和37B所示,在来自所有三名供体的CD4+和CD8+ CAR表达T细胞上,分别在渐增浓度的化合物1和来那度胺的存在下CD28表达以剂量依赖性方式降低。总之,与第4天相比在第28天的表面标记变化与化合物1和来那度胺在长期处理后影响CAR+ T细胞的能力一致。

B.细胞溶解功能

[0819] 在系列刺激之后第24天,总体上如实施例15B所述评估抗CD19CAR表达T细胞的细胞溶解活性。如图38所示,用化合物1和来那度胺的长期处理均能够增加抗CD19 CAR表达T细胞的细胞溶解活性。

C.扩增

[0820] 为了评价化合物1和来那度胺对CAR+ T细胞的扩增潜力的影响,在每轮刺激之后对抗CD19 CAR表达T细胞的细胞数量进行计数,并计算细胞倍增。

[0821] 如图39A所示,对于所有供体,在2.5:1的E:T比下,用化合物1以500nM的浓度处理的抗CD19 CAR表达T细胞具有与处理的对照组可比较的细胞计数,直到进行3-4轮刺激。对于两名供体,在10:1的E:T比下观察到相似的结果。在500nM较高浓度的化合物1下,在随后几轮中CAR+细胞的倍增数量低于未处理的对照组。相比之下,在10nM和100nM的较低浓度下用化合物1处理24天之后,对于三名供体中的两名,抗CD19 CAR表达T细胞的细胞计数高于未处理的对照(图39B)。

[0822] 如图40A所示,在2.5:1的E:T比下,在用1000nM来那度胺处理的细胞中,仅在两名供体中观察到较低的细胞倍增,并且直到较后几轮刺激才观察到。这一结果表明化合物1和来那度胺的活性存在一些差异,因为在此E:T比下在所有供体中500nM化合物1降低了细胞计数。在10:1的E:T比下,从所有供体产生的细胞在1000nM来那度胺的存在下在3-4轮刺激之后观察到细胞倍增减少(图40A)。如图40B所示,对于三名供体中的两名,以100nM较低浓

度的来那度胺处理增加了CAR+ T细胞计数。

[0823] 所述结果与以下观察结果一致:用生理相关浓度下的化合物1或来那度胺对表达CAR的T细胞进行延长处理可以增加表达CAR的T细胞的长期增殖潜力,而较高浓度可能不利于长期表现。

实施例18表达CAR的T细胞与化合物1组合在体内的抗肿瘤功效的评价

[0824] 通过在肿瘤异种移植模型中监测肿瘤,评估表达CAR的T细胞与3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物1)组合的抗肿瘤功效。基本上如实施例14所述产生抗CD19 CAR表达T细胞组合物,所述组合物含有以1:1比率合并的CD4+和CD8+ T细胞。从三名不同供体产生了T细胞组合物。

[0825] 向NOD.Cg.Prkdc^{scid}IL2rg^{tm1Wjl}/SzJ(NSG)小鼠静脉内(i.v.)注射0.5x10^{6}个用萤火虫萤光素酶转染的Raji淋巴瘤肿瘤细胞(表达CD19的永生化人B淋巴细胞肿瘤细胞系)(Raji-ffluc)。允许肿瘤植入发生持续6天,并使用生物发光成像进行验证。在第7天,小鼠要么不接受任何处理,要么接受低剂量(0.5x10^{6}个细胞)或高剂量(1.0x10^{6}个细胞)的抗CD19 CAR表达细胞的单次静脉内(i.v.)注射。在一个研究组(命名为“同时”)中,在施用表达CAR的细胞之前一天(第6天),向小鼠经由腹膜内注射施用0.3mg/kg剂量的化合物1或媒介物对照,其每天一次持续整个研究期间。在第二组(命名为“延迟”)中,从第14天开始(其是在CAR表达T细胞扩增的峰值之后)向小鼠经由腹膜内注射施用媒介物对照或0.3mg/kg剂量的化合物1,并且施用每天一次持续整个研究期间。每10天通过生物发光评估肿瘤负荷。对于生物发光成像,小鼠接受了重悬于PBS(15μg/g体重)的萤光素底物(CaliperLife Sciences,马萨诸塞州霍普金顿)的腹膜内(i.p.)注射。确定平均辐射度(p/s/cm^2/sr)。评估并比较如上所述处理的小鼠的存活率,直到输注表达CAR的T细胞后100天。

[0826] 在这项研究中,与施用单独的表达CAR的细胞相比,在“同时”组和“延迟”组中都观察到与化合物1组合降低肿瘤负荷并改善了存活数据。来自一名供体的代表性存活曲线(卡普兰-迈耶方法)(GraphPad Prism 7.0,GraphPad Software,拉荷亚)示于图41中。如图所示,与仅接受抗CD19 CAR-T细胞施用的小鼠相比,以低剂量和高剂量延迟施用或与抗CD19 CAR-T细胞同时施用的化合物1导致小鼠的存活百分比更高。表E7总结了本研究中小鼠的中值存活期。

表E7:存活期

	高剂量		低剂量	
	中值存活期(CAR-T后天数)	P值*	中值存活期(CAR-T后天数)	P值*
抗CD19 CAR-T	77.5		39	
抗CD19 CAR-T + 化合物1(同时)	未定义	0.0301	92	0.0013
抗CD19 CAR-T + 化合物1(延迟)	未定义	0.1209	55	0.0521

*Gehan-Breslow-Wilcoxon检验

实施例19化合物1的存在下的CAR信号传导

[0827] 使用实施例14中描述的编码抗CD19 CAR的慢病毒载体转导报告细胞系的细胞，或者将抗ROR1 CAR引入Jurkat报告细胞系的细胞中以评估在CAR刺激的存在下的CAR信号传导。抗ROR1 CAR含有源自鼠类抗体的抗ROR1 scFv、源自免疫球蛋白的间隔子、源自CD28的跨膜结构域、源自4-1BB的共刺激区域和CD3-ζ细胞内信号传导结构域。Jurkat报告细胞系含有通过敲入内源性Nr4a1(Nur77)基因插入的红色荧光蛋白。这导致报告基因的表达受到Nur77基因的内源性转录调节元件的控制。

[0828] 将抗CD19 CAR表达报告细胞或抗ROR1 CAR表达报告细胞在3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物1)或媒介物对照的存在下，在针对各自CAR的板结合抗独特型(ID)抗体的存在下孵育长达6小时。如图42所示，在抗CD19 CAR或抗ROR1 CAR的CAR特异性刺激后观察到报告信号的增加，在每种情况下所述报告信号在化合物1的存在下增加。结果与化合物1可用于在识别CAR抗原后增加CAR信号传导的结论一致。

实施例20长期刺激对CAR T细胞功能的影响及化合物1对长期刺激后CAR T功能的影响

[0829] 基本上如实施例14所述从三名不同的健康供体产生抗CD19CAR表达T细胞组合物(含有以1:1比率合并的CD4+和CD8+ T细胞)。为了使细胞经受慢性刺激条件，将CAR+ T细胞与板结合的抗独特型(抗ID)抗体(参见例如WO 2018/023100)一起孵育，并在37℃下孵育6天的时间段。

[0830] 在6天的培养时间段之后，除非另有说明，否则将抗CD19 CAR表达T细胞从培养物中取出，并与A549 CD19+肿瘤球体以0.5:1的效应子与靶标之比，在浓度范围为0.001μM至10μM的3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物1)或媒介物对照的存在下一起孵育(以再激发CAR-T细胞)，持续长达10天。用染料标记A549 CD19+肿瘤球体，以允许在测定过程中通过显微镜监测肿瘤细胞溶解。平行地，将尚未经受慢性刺激条件的新鲜解冻的抗CD19 CAR表达T细胞与球体孵育，作为对照。在不同时间评估细胞的细胞溶解功能、CAR T细胞数量和细胞因子产生。

1.慢性刺激对T细胞的影响

[0831] 通过随时间监测荧光(指示肿瘤细胞溶解)来评估各种表达CAR的T细胞的抗原特异性细胞溶解活性。与来自同一供体的新鲜解冻的抗CD19 CAR表达T细胞相比，经6天时间段使用慢性刺激条件刺激的抗CD19CAR表达T细胞的细胞溶解活性降低，示于图43A(示出了来自两名供体的代表性结果)中。还随时间评估肿瘤(球体)体积，如图43B所示。在慢性刺激的与新鲜的CAR-T细胞的存在下，观察到肿瘤体积减少方面的降低。

[0832] 为了进一步评估慢性刺激细胞的活性，将经6天时间段刺激的抗CD19 CAR表达T细胞或来自同一供体的新鲜解冻的尚未经慢性刺激的抗CD19 CAR表达细胞与K562.CD19靶细胞共培养5天，并评估细胞溶解活性和产生细胞因子的能力。如图43C(左图)中所示，与来自同一供体的新鲜解冻的抗CD19 CAR表达T细胞的细胞因子产生相比，IFN-γ和IL-2分泌的水平降低。与新鲜解冻的细胞相比，慢性刺激的抗CD19 CAR表达细胞的细胞溶解活性也降低，如肿瘤细胞数量减少所证明的(图43C右图)。

[0833] 结果与以下结论一致：6天的培养使CAR-T细胞经受了慢性刺激条件，导致T细胞处于耗竭状态。

2.长期刺激之后用化合物1处理的挽救作用

[0834] 在与新鲜解冻或慢性刺激的CAR T细胞(其中给予3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物1)作为挽救处理)共培养9天后的A549 CD19+球体的代表性图像示于图43D中。图43E和43F示出对于新鲜CAR-T细胞或慢性刺激的CAR表达T细胞,在指示浓度的化合物1或媒介物的存在下,在本研究中观察到的抗原特异性细胞溶解活性随时间的程度(图43E)以及肿瘤体积随时间的减少(图43F左图)或在共培养9天之后肿瘤体积的减少(图13F右图)。如图所示,观察到化合物的存在可使已经受慢性刺激的CAR-T细胞恢复抗原特异性细胞因子产生以及肿瘤减少。图43G示出了本研究中这种对肿瘤体积减少的作用的剂量反应曲线;与化合物1用于此作用的EC50(0.1267μM)一致。图43H示出了在慢性刺激的CAR-T细胞和单独的化合物1或媒介物的存在下,在各种效应子与靶标(E:T)之比下的测定中的肿瘤体积。

[0835] 图43I示出了在测定的第5天观察到的CAR-T细胞的数量,比较了在1μM化合物1或媒介物(对照)的存在下,具有慢性刺激或新鲜解冻的CAR-T细胞的培养物的结果。结果与以下一致:在新鲜的CAR-T细胞和已经历了导致耗竭状态的慢性刺激条件的CAR-T细胞二者中,化合物1能够在涉及CAR抗原暴露的条件下增加CAR-T细胞的扩增和/或存活。

[0836] 在本研究的各种条件下,从第5天从共培养物中收获的上清液中确定细胞因子浓度。图43J描绘了IFN-γ、IL-2和TNF-α的细胞因子与在涉及新鲜解冻的表达CAR的T细胞的条件下观察到的那些相比(归一化)的相对水平。示出了5名健康供体的平均值。在含有在化合物1的存在下与肿瘤球体一起培养的经长期刺激的表达CAR的T细胞的共培养物中,相对于含有媒介物对照的共培养物而言,细胞因子的产生增加。结果与以下一致:化合物1能够使经慢性刺激的展现出耗竭表型特征的CAR-T细胞恢复响应于CAR抗原暴露而产生细胞因子的能力。

[0837] 共培养之后5天从肿瘤球体中分选的CAR T细胞的基因表达分析是通过对从长期刺激的表达CAR的T细胞或尚未经历长期刺激的表达CAR的T细胞分离的RNA制备的互补DNA(cDNA)样品进行RNA测序(RNA-seq)来分析的。基于用0.1μM和1μM化合物1的处理效果计算差异表达(DE,对于RNA-seq)。差异基因座选择截止值为q≤0.05和绝对log2倍数变化≥0.5(对于RNA-seq)。

[0838] RNA-seq分析证明,在慢性刺激之后用化合物1处理导致与功能减退、耗竭状态相关的在抗CD19 CAR T细胞中表达的基因的部分逆转。图43K示出了在长期刺激和随后与化合物1孵育之后相对于慢性刺激对照而言抗CD19 CAR-T细胞中的基因表达(y轴)与经慢性刺激的并与长期刺激测定中尚未刺激的那些相比较的抗CD19 CAR+ T细胞中的基因表达(x轴)的log2倍数变化(log2FC)的图。如图43L所示,长期刺激后化合物1的添加逆转了一些基因的表达的改变。使用京都基因和基因组数据库(KEGG)对CAR-T RNA-seq数据的途径分析揭示,参与T细胞功能的途径在慢性刺激条件下富集,并且在随后用化合物1处理后可以逆转(图43M)。在富集的慢性模拟诱导基因集中发生改变的途径是特定的细胞增殖途径。

[0839] 总之,结果与化合物1的存在可以恢复或逆转CAR T细胞中耗竭或慢性刺激状态的结论一致。

实施例21在化合物1或来那度胺的存在下同时进行长期刺激后,评估CAR-T细胞中的基因标签

[0840] 将如实施例14中所述产生的抗CD19 CAR表达T细胞在诱导慢性刺激的条件下在3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物1)或来那度胺、或媒介物对照、或重组IL-2(用于比较)的存在下,在基本上如实施例20中所述的慢性刺激条件下刺激,不同之处在于在(同时)长期刺激期间存在化合物1或来那度胺。通过对于由从长期刺激的CAR表达T细胞或尚未经历长期刺激的CAR表达T细胞中分离的RNA制备的互补DNA(cDNA)样品进行RNA测序(RNA-seq)来分析基因表达。基于在化合物(例如化合物1或来那度胺)或IL-2或媒介物对照的存在下的长期刺激的处理效果(长期刺激与无长期刺激),计算差异表达(DE,对于RNA-seq)。差异基因座选择截止值为q≤0.05和log2倍数变化≥0.5(对于RNA-seq)。

[0841] RNA-seq分析证明,在慢性刺激期间用化合物1或来那度胺处理导致与功能减退、耗竭状态相关的在抗CD19 CAR T细胞中表达的基因的部分逆转。图44A示出了在化合物或IL-2的存在下长期刺激之后相对于慢性刺激对照而言抗CD19 CAR-T细胞中的基因表达(y轴)与经慢性刺激的并和长期刺激测定中尚未刺激的那些相比较的抗CD19 CAR+ T细胞中的基因表达(x轴)的log2倍数变化(log2FC)的图。如图44A所示,长期刺激导致许多基因的表达改变(增加或减少)。在长期刺激期间化合物1的存在逆转了一些基因表达的改变(图44B)。使用来那度胺观察到类似的结果(数据未显示)。相比之下,在长期刺激测定期间与IL-2孵育不影响在此测定中通过长期刺激观察到的差异基因表达(图44A)。在存在与不存在来那度胺的情况下进行表达抗BCMA CAR的CAR+ T细胞的长期刺激后观察到基因表达的类似结果。(数据未示出)。还确定了在0、0.1或1μM化合物1的存在下显示表达增加或减少的基因集富集得分(图44C)。使用京都基因和基因组数据库(KEGG)对CAR-T RNA-seq数据的途径分析显示,在慢性刺激条件下,参与T细胞功能的途径富集,并且可以在化合物1同时处理的存在下被预防或减少(图44D)。这些结果与以下发现是一致的:在长期刺激期间用化合物1同时处理可以限制如通过基因表达评估的CAR T细胞耗竭。

实施例22在化合物1的存在下在同时长期刺激后化合物1对CAR T功能的影响

[0842] 将如实施例14中所述产生的抗CD19 CAR表达T细胞在诱导慢性刺激的条件下在3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物1)(0.1μM和1μM)、或媒介物对照、或重组IL-2(用于比较)的存在下,在基本上如实施例20中所述的慢性刺激条件下刺激,不同之处在于在长期刺激期间(同时)存在化合物1。在慢性刺激和同时用化合物1处理后,将Raji和Granta-519肿瘤细胞与CAR T细胞以2.5:1的E:T比共培养。

[0843] 如图44E所示,对于已经在0.1μM和1μM化合物1的存在下孵育的慢性刺激的细胞,如通过随时间推移的肿瘤细胞数量测量并针对零时间归一化来测量的细胞溶解活性,与在不存在免疫调节化合物的情况下慢性刺激的细胞的细胞溶解活性(对照)相比得以改善。与用IL-2的情况下相比,在用所述化合物的情况下细胞溶解活性改善较大。在24小时之后收集来自共培养细胞的上清液,并分析细胞因子产生。如图44F所示,对于两种细胞系,用1μM化合物1同时处理后,相对于媒介物对照,IFN-γ和TNF-α的产生增加。

[0844] 与实施例21的结果一起,这些结果证明,化合物1均可以增强或增加响应于CAR抗原的T细胞活性或功能,而不会导致或增强慢性刺激期间的耗竭,并且可以减少或预防响应于慢性刺激的耗竭表型的发展。结果与以下发现一致:在慢性刺激期间同时进行化合物1处理可改善CAR-T细胞功能,并可限制CAR T细胞耗竭。

实施例23在长期刺激后或与长期刺激同时，化合物1对CAR-T细胞功能的影响的比较

[0845] 将如实施例14中所述产生的来自三名供体的抗CD19 CAR表达T细胞在诱导慢性刺激的条件下在0.1μM和1μM 3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物1)、或媒介物对照、或重组IL-2(用于比较)的存在下(同时)或随后用这些进行处理(挽救)，在总体上如实施例20和21中所述的慢性刺激条件下刺激。将长期刺激的抗-CD19 CAR表达T细胞通过与Granta-519肿瘤球体孵育来共培养，并在不同时间点评估细胞的细胞溶解功能和细胞因子功能。在同时治疗期间，化合物1在长期刺激期间存在，但在与靶细胞共培养期间不存在。在挽救治疗期间，化合物1在长期刺激期间不存在，但在与靶细胞共培养期间存在。

[0846] 在化合物1(作为与长期刺激一起的同时处理(图45A)或作为长期刺激之后随后用化合物1的处理(图45B))的存在下，在长期刺激后在与CAR-T细胞共培养后第9天的肿瘤球体大小的平均测量值显示出肿瘤体积呈浓度依赖性减少。在随后用化合物1处理期间观察到更明显的减少。

[0847] 在本研究的上述条件下，从第5天从共培养物中收获的上清液中确定细胞因子浓度。图45C和45D描绘了对于CAR-T细胞，在化合物1(作为与长期刺激的同时处理(图45C)或作为在长期刺激之后随后用化合物1的处理(图45D))的存在下，IFN-γ、IL-2和TNF-α细胞因子的相对水平。如图45C所示，伴随用化合物1同时处理的经刺激的CAR-T细胞显示出增强的IFN-γ，而用1μM化合物1延迟处理显示出增强的IFN-γ和TNF-α二者的产生(图45D)。

[0848] 总之，这些结果与以下结论一致：用化合物1延迟处理可以增强或增加响应于CAR抗原的T细胞性能，并且可以减少或逆转CAR T细胞中耗竭或慢性刺激的状态。

实施例24将抗CD19 CAR表达细胞与化合物1组合施用至患有复发性和难治性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的受试者

[0849] 基本上如实施例14中所述产生抗CD19 CAR表达T细胞组合物，并且将产生的CD4+ CAR表达T细胞组合物和CD8+ CAR表达T细胞组合物分别与3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物1)的随后施用组合施用至患有复发性/难治性(R/R)B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)的受试者。选择用于治疗的受试者组包括患有如下疾病的受试者：从头或从惰性淋巴瘤转化的(NOS)弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)；具有MYC和BCL2和/或BCL6重排与DLBCL组织学的高级别B细胞淋巴瘤(双/三打击淋巴瘤)；滤泡性淋巴瘤3b级(FLG3B)；富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤；EBV阳性DLBCL NOS型；和原发性纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤。经治疗的受试者还包括如下受试者，其在至少两种先前线的治疗(包括CD20靶向药剂和蒽环类药物)后已复发或对于其是难治性的并且在筛选时东部肿瘤协作组(ECOG)得分小于或等于1。

[0850] 在CAR+ T细胞输注之前，受试者接受使用氟达拉滨(flu,30mg/m^2/天)和环磷酰胺(Cy,300mg/m^2/天)的淋巴细胞清除化疗持续三(3)天。受试者在淋巴细胞清除之后2-7天接受CAR表达T细胞。向受试者施用单剂量的1x10^8个CAR表达T细胞(每个单剂量分别经由以1:1比率的CD4+CAR表达T细胞和CD8+ CAR表达T细胞的单独输注)。

[0851] 在CAR-T细胞输注后第29天(±7天)开始，向受试者口服施用化合物1，剂量为一周7天中连续5天1mg、2mg或3mg，持续180天。

[0852] 在治疗之前的基线处和在治疗后的不同时间，基于通过正电子发射断层扫描(PET)和/或计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)扫描的放射影像学肿瘤评估来评估对治疗的反应(例如基于卢加诺分类，参见例如Cheson等人，(2014)JCO 32(27):3059-3067)。还评估了治疗后治疗紧急不良事件(TEAE)的存在或不存在。还评估并监测受试者的神经毒性(神经系统并发症，包括以下症状：意识错乱、失语、脑病、肌阵挛癫痫、惊厥、嗜睡和/或精神状态改变)，根据国家癌症研究所—常见毒性标准(CTCAE)量表4.03版(NCI-CTCAE v4.03)，按1-5标度进行分级。常见毒性标准(CTCAE)量表4.03版(NCI-CTCAE v4.03)。参见美国卫生和公共服务部的不良事件通用术语(CTCAE)第4版，公开于：2009年5月28日(v4.03：2010年6月14日)；和Guido Cavaletti&Paola Marmiroli Nature Reviews Neurology 6,657-666(2010年12月)。还确定并监测细胞因子释放综合征(CRS)，基于严重程度进行分级。参见Lee等人，Blood.2014;124(2):188-95。还评估受试者中用化合物1治疗前和治疗后的抗CD19 CAR+ T细胞的药代动力学(PK)和化合物1的PK。

[0853] 在第180天(CAR-T细胞输注后6个月)之后，停止化合物1的给药，除非受试者实现部分反应(PR)，在这种情况下，化合物1的进一步施用可以继续进行直到疾病进展。

实施例25在化合物1和化合物2的存在下在抗CD19 CAR表达T细胞中Aiolos和Ikaros转录因子的药效学反应的评估

[0854] 基本上如实施例14所述从五名不同的健康供体产生抗CD19CAR表达T细胞组合物(含有以1:1比率合并的CD4+和CD8+ T细胞)。在浓度范围为10至10000nM的3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物1)或(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮(化合物2)或者媒介物对照的存在下，将产生的CAR+ T细胞组合物的大约2.5×105个细胞用1μg/ml CAR-特异性抗独特型抗体在37℃、5％CO2下刺激过夜。过夜孵育后，将抗CD19 CAR表达T细胞用抗体染色，并通过流式细胞术分析，以评估CD4+CAR+或CD8+CAR+细胞中Ikaros和Aiolos的细胞内水平，如通过中值荧光强度(MFI)所测量。将Ikaros和Aiolos的中值荧光强度(MFI)值归一化并计算为相对于媒介物对照的百分比。

[0855] 在与化合物1或化合物2孵育之后，在抗CD19刺激的CAR表达T细胞中观察到细胞内Ikaros和Aiolos表达的浓度依赖性降低(图46)。如根据将Aiolos或Ikaros MFI降低至其在不存在抑制剂的情况下的最大MFI的50％的抑制剂浓度确定的，计算降低Aiolos和Ikaros表达的EC50。表E8中示出化合物1和化合物2的EC50值，作为5名供体的平均值(示出供体中的范围，基于95％置信区间)。结果显示，在化合物介导的Ikaros和Aiolos在表达CAR的T细胞中的降解方面，化合物2的效力是化合物1的大约10-20倍。

表E8.CAR+ T细胞中的Aiolos和Ikaros EC50(nM)。

	化合物1	化合物2
Aiolos	52.7(41.7-66.5)	2.5(1.6-3.96)
Ikaros	59.3(47.6-74.1)	4.0(3.0-5.4)

实施例26长期刺激后免疫调节化合物对CAR T功能的影响评估

[0856] 基本上如实施例14所述从三名不同的健康供体产生抗CD19CAR表达T细胞组合物(含有以1:1比率合并的CD4+和CD8+ T细胞)。为了使细胞经受慢性刺激条件，将CAR+ T细胞与30μg/mL板结合的抗独特型(抗ID)抗体一起孵育(参见例如WO 2018/023100)，并在滴定

量的3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物1)或(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮(化合物2)的存在下在37℃孵育6天的时间段。

[0857] 对于三名供体,对培养过程中T细胞的增殖进行评估,并示于图47A中(平均值±SEM)。如图所示,免疫调节化合物的存在降低了CAR T细胞计数。在处理的第6天,通过使用live/dead染料的流式细胞术评估活力。如图47B所示(平均值±SEM),当用3μg/mL抗ID(左图)或30μg/mL抗ID(右图)进行刺激时,免疫调节化合物对细胞活力没有影响。总之,结果展现出免疫调节化合物对细胞倍增的作用,并不影响细胞活力。

[0858] 为了阐明对细胞周期的可能影响,在刺激和用免疫调节化合物处理3天之后,使用EDU掺入2小时来确定细胞周期。图47C中的结果显示,用免疫调节化合物处理增加了细胞周期G1期CAR T细胞的百分比。在渐增浓度的免疫调节化合物的情况下,细胞周期G1期的细胞百分比示于图47D(左图3μg/mL抗ID,右图30μg/mL抗ID。不希望受到理论的束缚,当用免疫调节化合物处理时,CAR T细胞在细胞周期的G1期的积累可能是免疫调节化合物限制慢性刺激期间耗竭发作的机制之一。

[0859] 确定了已用30μg/mL抗ID刺激24小时或72小时的CAR T细胞中的细胞内细胞因子水平。在高尔基体抑制剂的存在下,将T细胞与抗ID缀合的珠培养4小时。通过流式细胞术确定IFNγ、穿孔素、颗粒酶B和IL-2的细胞内细胞因子水平。如图47E所示,用免疫调节化合物处理细胞可增加效应细胞因子(IFNγ、穿孔素、颗粒酶B)的细胞内表达,如通过平均荧光强度确定的,但IL-2产生没有显著变化。当测量呈细胞因子阳性的细胞的百分比时,观察到类似的结果。

实施例27免疫调节化合物对在长期刺激期间进行同时处理后的CAR T功能的影响

[0860] 基本上如实施例22所述,将如实施例14中所述产生的抗CD19CAR表达T细胞在(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮(化合物2)或媒介物对照的存在下,用30μg/mL板结合的抗独特型(抗ID)抗体刺激6天。在伴随用化合物2同时处理的长期慢性刺激之后,在用表达CD19的靶细胞再激发后对CAR T细胞评估其Ikaros表达或CAR T功能。

A.Ikaros表达

[0861] 通过使用针对Ikaros的抗体的细胞内流式细胞术分析,测量在化合物2(1nM、10nM或100nM)的存在下经受慢性刺激的CAR T细胞中Ikaros的表达。如图48A所示,在用100nM化合物2但不是10nM处理的慢性刺激细胞中,维持Ikaros表达的降低。

B.细胞溶解活性

[0862] 将在化合物2(0.001μM或0.01μM)的存在下同时用抗ID刺激6天的CAR T细胞洗去化合物,并与CD19+肿瘤细胞以1:1的效应子与靶标(E:T)之比在没有化合物2的情况下进行共培养。评估的CD19+肿瘤细胞包括用CD19转导的K562细胞(K562.CD19)、Raji细胞或Granta-519细胞。如图48B所示,在用表达CD19的靶细胞再激发之前与不存在化合物的情况(对照)相比,同时在化合物2的存在下孵育的慢性刺激细胞的细胞溶解活性(如通过随时间推移的肿瘤细胞数量测量的)改善。这些结果与以下发现一致:免疫调节化合物可以减少或预防响应于慢性刺激的耗竭表型的发展。

C.球体肿瘤生长测定

[0863] 将在化合物2(0.001μM或0.01μM)的存在下同时用抗ID刺激6天的CAR T细胞通过与Granta-519肿瘤球体孵育来共培养,并在不同时间点评估CAR T细胞的细胞溶解功能和细胞因子功能。为了进行比较,还评估了在1μM或0.1μM化合物1的存在下用抗ID类似地慢性刺激的细胞的细胞溶解活性。监测在与CAR-T细胞共培养后的不同时间肿瘤球体大小的平均测量值。如图48C所示,在用抗ID的慢性刺激期间同时用化合物2处理产生了具有改善的细胞溶解功能的CAR T细胞,以减少Granta-519球体的生长。9天之后的平均肿瘤体积示于图48D中,证明了化合物2显著增加了CAR-T细胞针对Granta-519肿瘤球体的细胞溶解功能。与化合物1相比,用化合物2同时处理的情况下细胞溶解功能的改善更大。

[0864] 细胞因子(IFNγ、IL-2和TNFα)是从与CD19肿瘤球体共培养5天的慢性刺激的CAR T细胞的上清液中测量的。与对照细胞(未同时用免疫调节化合物处理的慢性刺激的细胞)相比的log2倍数变化示于图48E中。如图所示,在与用化合物2同时处理的慢性刺激细胞孵育的培养物中,IFNγ在统计学上显著增加。结果进一步支持,在可以促进耗竭的条件中(例如在慢性刺激期间)的免疫调节化合物可以改善或保留CAR T细胞功能,并限制、减少或预防CAR T细胞耗竭。综上所述,上述结果支持使用免疫调节化合物(如化合物2)来改善CAR T细胞功能,包括在可能潜在地引起耗竭的条件下,例如响应于CAR抗原。化合物2的这种作用可优于其他免疫调节化合物,并且由于化合物2对Ikaros降解的10-20倍效力,也可以在较低剂量下实现。

实施例28长期刺激之后免疫调节化合物挽救CAR T功能的作用

[0865] 将如实施例14中所述产生的来自三名供体的抗CD19 CAR表达T细胞在诱导慢性刺激的条件下刺激(以产生功能减退、耗竭的CAR T细胞),并且然后随后用(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮(化合物2)或媒介物对照处理(挽救)。基本上如实施例22所述,通过用30μg/mL板结合的抗独特型(抗ID)抗体刺激CAR T细胞6天来进行长期慢性刺激。在慢性刺激后,将CAR-T细胞在化合物2的存在下用表达CD19的靶细胞再激发,并评估细胞溶解活性或细胞因子产生。

A.细胞溶解活性

[0866] 将用抗ID刺激6天的CAR T细胞与CD19+肿瘤细胞以1:1的效应子与靶标(E:T)之比在化合物2(0.001μM或0.01μM)的存在下进行共培养。评估的CD19+肿瘤细胞包括用CD19转导的K562细胞(K562.CD19)、Raji细胞或Granta-519细胞。如图49A所示,与不存在化合物的情况(对照)相比,当在化合物2的存在下用表达CD19的细胞对慢性刺激的细胞进行再激发时,细胞溶解活性有统计学上的显著改善,如通过随时间推移的肿瘤细胞数量测量的。这些结果与以下发现一致:免疫调节化合物可以挽救由慢性刺激引起的耗竭表型。

B.球体肿瘤生长测定

[0867] 在化合物2(0.001μM或0.01μM)的存在下,将已用抗ID刺激6天的CAR T细胞通过与Granta-519肿瘤球体孵育来共培养。在不同时间点评估细胞的细胞溶解功能和细胞因子功能。为了进行比较,还评估了用抗ID类似地慢性刺激的、随后在1uM或0.1uM化合物1的存在下进行共培养的细胞的细胞溶解活性。评估在与CAR-T细胞共培养后第9天肿瘤球体大小的平均测量值。如图49B所示,用化合物2的挽救处理改善了CAR T细胞的细胞溶解,以减少Granta-519球体的生长。与化合物1相比,用化合物2挽救处理后细胞溶解功能的改善更大。细胞因子(IFNγ、IL-2和TNFα)是从与CD19肿瘤球体共培养5天的慢性刺激的CAR T细胞的

上清液中测量的。与对照细胞(未用免疫调节化合物处理的慢性刺激的细胞)相比的log2倍数变化示于图49C中。如图所示,与随后用化合物2处理的慢性刺激细胞孵育的培养物中,在用表达CD19的肿瘤球体再激发期间,IFNγ在统计学上显著增加。

[0868] 进一步使用A549.CD19肿瘤球体模型来阐明化合物的T细胞调节活性。A549.CD19肿瘤球体生长对用免疫调节化合物的单一疗法处理不敏感。在化合物2(0.001μM、0.01μM或0.1μM)的存在下,将已用抗ID刺激6天的CAR T细胞通过与A549.CD19肿瘤球体孵育来共培养。评估在与CAR-T细胞共培养后第9天肿瘤球体大小的平均测量值。如图50A所示,用化合物2的挽救处理改善了CAR T细胞的细胞溶解,以减少A549.CD19球体的生长。细胞因子(IFNγ、IL-2和TNFα)是从与CD19肿瘤球体共培养5天的慢性刺激的CAR T细胞的上清液中测量的。与对照细胞(未同时用免疫调节化合物处理的慢性刺激的细胞)相比的log2倍数变化示于图50B中。如图所示,与随后用化合物2处理的慢性刺激细胞孵育的培养物中,在用表达CD19的肿瘤球体再激发期间,IFNγ在统计学上显著增加。在第5天测量的在与肿瘤球体的共培养物中的CAR T细胞的数量在化合物2处理的情况下增加(图50C)。

[0869] 这些结果进一步支持,免疫调节化合物(例如化合物2)可以挽救或逆转已变得耗竭的CAR T细胞。在涉及已知对免疫调节化合物敏感的Granta球体以及对免疫调节化合物具有抗性的A549.CD19球体二者的生理相关3D球体肿瘤培养模型中观察到此结果。尽管所有评估的免疫调节化合物都展现出挽救CAR T细胞功能的能力,但与化合物1相比,化合物2展现出更好的挽救抗肿瘤功能的能力,并且由于在低得多的剂量下观察到这种作用所以是更有效的。

实施例29在CAR T细胞抗性株系中免疫调节化合物对抗CD19 CAR T细胞功能的影响

[0870] 由于已知细胞免疫调节化合物具有抗淋巴瘤活性,因此进行了实验以评估抗CD19 CAR T细胞的次治疗效应子比率下的抗肿瘤组合作用。

[0871] 在(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮(化合物2)(0.001μM、0.01μM或0.1μM)的存在下,将抗CD19 CAR T细胞与RL CD19+肿瘤细胞以1:1的效应子与靶标(E:T)之比共培养。通过随时间推移的肿瘤细胞数量来测量急性细胞溶解活性。如图51A所示,RL肿瘤细胞系对在0.01μM或0.1μM剂量下的化合物2单一疗法敏感。在化合物2的存在下,CAR T细胞与RL抗性肿瘤细胞的共培养改善了CAR T细胞的细胞溶解功能。

[0872] 还在球体模型中评估了细胞溶解活性。在添加5,000个抗CD19 CAR T细胞之前48小时,铺板约5,000个RL细胞(1:1的E:T比)。在化合物1(1μM)或化合物2(0.001μM、0.01μM或0.1μM)的存在下,将抗CD19 CAR T细胞与RL肿瘤球体共培养。在与CAR T细胞孵育后第4天评估肿瘤大小。图51B示出RL肿瘤球体对免疫调节化合物,特别是对1μM剂量的化合物1或者0.01μM或0.1μM剂量的化合物2敏感。在所有测试剂量下,使用抗CD19 CAR T细胞和免疫调节化合物的组合时观察到肿瘤大小的减小。

[0873] 进一步使用RL细胞以评估免疫调节化合物挽救或逆转抗CD19 CAR T细胞免于耗竭的能力。将抗CD19 CAR表达T细胞在诱导慢性刺激的条件下刺激,并且然后用化合物1(1μM)或化合物2(0.001μM、0.01μM或0.1μM)或媒介物对照处理(挽救)。基本上如实施例22所述,通过用30μg/mL板结合的抗独特型(抗ID)抗体刺激CAR T细胞6天来进行长期慢性刺激。

在慢性刺激之后，在化合物1或化合物2的存在下，将CAR-T细胞与RL细胞一起培养。通过测量培养物中的肿瘤细胞数量随时间来评估细胞溶解活性。如图51C所示，用化合物1或化合物2进行的挽救处理显著改善了CAR T细胞的细胞溶解活性，以减少RL细胞的生长。这些结果证明，评估的免疫调节化合物可以挽救慢性刺激的抗CD19 CAR T细胞，以允许RL抗性株系的清除。

实施例30在细胞免疫调节化合物的存在下，慢性刺激的抗BCMA CAR T细胞对表达BCMA的MM靶细胞的细胞溶解功能和细胞因子产生

[0874] 将基本上如实施例1所述产生并以1:1比率的CD4+和CD8+ T细胞配制的低温冷冻的抗BCMA CAR T细胞解冻。在存在或不存在来那度胺(1000nM)、化合物2(0.1nM、1nM或10nM)或DMSO媒介物对照的情况下，将抗BCMA CAR T细胞用BCMA缀合的珠(直径约4.5μm，来自50μg/ml BCMA缀合的珠组合物，如实施例9中所述产生)以1:1的T细胞与珠之比刺激。然后将细胞在37℃、5％CO2下孵育7天。

[0875] 在第7天，使用细胞计数仪(cellometer)机器对所有样品的抗BCMA CAR细胞进行计数，并进行染色以用于流式细胞术分析。将细胞用活性染料染色，并通过流式细胞术分析。如图52所示，在来那度胺或化合物2的存在下，抗BCMA CAR T细胞的活力和计数增加。

[0876] 使用用NucLight Red(一种通过显微镜可检测的红色荧光蛋白)转导的OPM-2和RPMI-8226 BCMA表达靶细胞来评估细胞溶解活性，以允许测量靶细胞死亡。将已在化合物的存在下用BCMA缀合的珠刺激7天的抗BCMA CAR T细胞与RPMI-8226靶细胞以0.3:1(效应子:靶标)或1:1比率共培养。将培养物在37℃、5％CO2下孵育，并在5-7天内每2小时使用Essen IncuCyte Zoom活细胞分析系统拍摄图像，以追踪NucLightRed阳性靶细胞。当在来那度胺或化合物2的存在下进行长期刺激时，抗BCMA CAR T细胞显示出增加的细胞溶解活性(图53A，显示的是0.3:1E:T比下的结果)。

[0877] 对于细胞因子测量，在铺板之后24小时从上述细胞溶解测定中收集无细胞上清液。根据制造商说明，使用IFNg、IL-2和TNFαMeso Scale Discovery细胞因子试剂盒(Mesoscale)测量细胞因子水平。使用GraphPad Prism分析数据，以计算相对于DMSO媒介物对照的细胞因子绝对变化。如图53B-D所示，当在来那度胺或化合物2的存在下进行长期刺激时，抗BCMA CAR T细胞显示IFN-γ(图53B)、IL-2(图53C)或TNF-α(图53D)的产生增加。

[0878] 这些结果证明，慢性刺激过程中存在的来那度胺或化合物2增加了在抗原再激发(并且在再激发过程中不存在所述化合物)后的抗BCMA CAR T细胞的细胞溶解活性和细胞因子产生。这些结果进一步支持，细胞免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物2)能够减少或预防响应于慢性刺激的耗竭表型发展，从而改善CAR-T细胞功能并限制CAR T细胞耗竭。

实施例31细胞免疫调节化合物挽救在抗BCMA CAR T细胞经慢性刺激后的细胞溶解功能和细胞因子产生

[0879] 进行了研究以确定化合物2是否挽救慢性刺激后的抗BCMA CAR T细胞功能。为了通过CAR接合直接刺激以诱导对细胞的慢性刺激，将抗BCMA CAR T细胞用BCMA缀合的珠(直径约4.5μm，来自50μg/ml BCMA缀合的珠组合物，如实施例9中所述产生)以1:1的T细胞与珠之比刺激。然后将细胞在37℃、5％CO2下孵育7天。

[0880] 将已用BCMA缀合的珠刺激7天的抗BCMA CAR T细胞在化合物2(1nm或10nM)的存在下用表达BCMA的RPMI-8226MM细胞以0.3:1E:T比再激发。将培养物在37℃、5％CO2下孵育，

并在5-7天内每2小时使用Essen IncuCyte Zoom活细胞分析系统拍摄图像，以追踪NucLightRed阳性靶细胞。如图54A所示，与不存在化合物的情况(对照)相比，当在化合物2的存在下用表达BCMA的细胞对慢性刺激的细胞进行再激发时，细胞溶解活性有所改善。在铺板后24小时从上述细胞溶解测定中收集无细胞上清液，并用于通过MSD测量IFNg、IL-2和TNF，如实施例30中所述。如图54B-D所示，抗BCMA CAR T细胞显示出，当与不存在化合物的情况(对照)相比，在化合物2的存在下用表达BCMA的细胞再激发慢性刺激的细胞时，IFN-γ(图54B)、IL-2(图54C)或TNF-α(图54D)的产生增加。

[0881] 为了进一步阐明与CAR T细胞内在效应相比化合物2对靶细胞的作用，还使用IMiD/CELMoD抗性细胞系DF-15R对已慢性刺激7天的抗BCMA CAR T细胞进行再激发。如上所述评估了再激发后的细胞溶解活性和细胞因子产生。抗BCMA CAR T细胞在DF-15R的存在下显示出增加的细胞溶解活性(图55A)和细胞因子产生(图55B-D)，表明在功能方面的CAR T-内在增加。

[0882] 这些结果进一步证明，在慢性刺激后，在抗原再激发期间添加细胞免疫调节化合物(例如化合物2)可挽救耗竭的抗BCMA CAR T细胞，如细胞溶解活性和细胞因子产生增加所示。

[0883] 本发明并不旨在限于具体公开的实施方案的范围，所提供的实施例例如是为了说明本发明的各个方面。根据本文的描述和传授，对组合物和方法的各种修改将变得清楚。可以在不脱离本公开文本的真实范围和精神的情况下实践这些变化，并且这些变化旨在落入本公开文本的范围内。

序列

SEQ ID NO.	序列	描述
1	ESKYGPPCPPCP	间隔子(IgG4铰链)(aa) 智人
2	GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCCTTGCCCT	间隔子(IgG4铰链)(nt) 智人
3	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	铰链-CH3间隔子 智人
4	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK	铰链-CH2-CH3间隔子 智人
5	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEE KKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRD KATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGS QSQHSRLTLPRSL WNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASS DPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPP PQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNAS RSLEVSYVTDH	IgD-铰链-Fc 智人
6	LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	T2A 人工的
7	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAF RGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHA FENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVI ISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQV CHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPRE FVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHC VKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLE GCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	tEGFR 人工的
8	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28(登录号P10747的氨基酸153-179) 智人
9	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28(登录号P10747的氨基酸114-179) 智人
10	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28(P10747的氨基酸180-220) 智人
11	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28(LL至GG)

		智人
12	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	4-1BB(Q07011.1 的氨基酸 214-255) 智人
13	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3ζ 智人
14	RVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3ζ 智人
15	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3ζ 智人
16	PGGG-(SGGGG)5-P-，其中P是脯氨酸，G是甘氨酸并且S是丝氨酸	接头
17	GSADDAKKDAAKKDGKS	接头
18	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNA SVTNSVKGTNA	人 BCMA 的细胞外结构域(GenBank 编号 NP_001183.2)
19	GGGGS	接头序列
20	PKSSDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	经修饰的人 IgG1 Fc
21	MPLLLLLPLLWAGALA	CD33信号肽
22	MPLLLLLPLLWAGALAMLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLR CSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAGGGGSPKSSDKTHTCP PCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	BCMA-Fc 构建体
23	EGRGSLLTCGDVEENPGP	T2A
24	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
25	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
26	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A
27	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A
28	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAF RGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHA FENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVI ISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQV CHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPRE FVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHC VKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLE GCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	tEGFR 人工的
29	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV	铰链-CH2-CH3

	VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK	间隔子 智人
30	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGK GLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNL KYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	可变重链(VH) 抗BCMA
31	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQK PGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDD VAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	可变轻链(VL) 抗BCMA
32	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGK GFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNL KTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSA	可变重链(VH) 抗BCMA
33	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQS PKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVY YCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	可变轻链(VL) 抗BCMA
34	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSS	可变重链(VH) 抗BCMA
35	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGT APKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAD YYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLG	可变轻链(VL) 抗BCMA
36	EVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQ GLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRL RSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSS	可变重链(VH) 抗BCMA
37	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLM IYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS NTRSSTLVFGGGTKLTVLG	可变轻链(VL) 抗BCMA
38	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCARSGYSKSIVSYMDYWGQGTLVTVSS	可变重链(VH) 抗BCMA
39	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNIGSNVVFWYQQLPGT APKLVIYRNNQRPSGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEAD YYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVLG	可变轻链(VL) 抗BCMA
40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGTLVTVSS	可变重链(VH) 抗BCMA
41	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGT APKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEAD YYCAAWDDSLSASYVFGTGTKVTVLG	可变轻链(VL) 抗BCMA
42	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQ RLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRL RSDDTAVYYCARSPYSGVLDKWGQGTLVTVSS	可变重链(VH) 抗BCMA
43	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPG TAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEA DYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLG	可变轻链(VL) 抗BCMA
44	DYGVS	FMC63 CDR H1
45	VIWGSETTYYNSALKS	FMC63 CDR H2
46	YAMDYWG	FMC63 CDR H3
47	HYYYGGSYAMDY	FMC63 HC-CDR3
48	RASQDISKYLN	FMC63 CDR L1

49	SRLHSGV	FMC63 CDR L2
50	HTSRLHS	FMC63 LC-CDR2
51	GNTLPYTFG	FMC63 CDR L3
52	QQGNTLPYT	FMC63 LC-CDR3
53	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRK GLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQ TDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	FMC63 VH
54	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATY FCQQGNTLPYTFGGGTKLEIT	FMC63 VL
55	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATY FCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKL QESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEW LGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDT AIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	FMC63 scFv
56	KASQNVGTNVA	SJ25C1 CDR L1
57	SATYRNS	SJ25C1 CDR L2
58	QQYNRYPYT	SJ25C1 CDR L3
59	SYWMN	SJ25C1 CDR H1
60	QIYPGDGDTNYNGKFKG	SJ25C1 CDR H2
61	KTISSVVDFYFDY	SJ25C1 CDR H3
62	EVKLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQ GLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGL TSEDSAVYFCARKTISSVVDFYFDYWGQGTTVTVSS	SJ25C1 VH
63	DIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQS PKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADY FCQQYNRYPYTSGGGTKLEIKR	SJ25C1 VL
64	GGGGSGGGGSGGGGS	接头
65	EVKLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQ GLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGL TSEDSAVYFCARKTISSVVDFYFDYWGQGTTVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAW YQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNV QSKDLADYFCQQYNRYPYTSGGGTKLEIKR	SJ25C1 scFv
66	HYYYGGSYAMDY	FMC63 HC-CDR3
67	HTSRLHS	FMC63 LC-CDR2
68	QQGNTLPYT	FMC63 LC-CDR3
69	gacatccagatgacccagaccacctccagcctgagcgccagcc tgggcgaccgggtgaccatcagctgccgggccagccaggacat cagcaagtacctgaactggtatcagcagaagcccgacggcacc gtcaagctgctgatctaccacaccagccggctgcacagcggcg tgcccagccggtttagcggcagcggctccggcaccgactacag cctgaccatctccaacctggaacaggaagatatcgccacctac ttttgccagcagggcaacacactgccctacacctttggcggcg gaacaaagctggaaatcaccggcagcacctccggcagcggcaa gcctggcagcggcgagggcagcaccaagggcgaggtgaagctg	编码scFv的序列

	caggaaagcggccctggcctggtggcccccagccagagcctga gcgtgacctgcaccgtgagcggcgtgagcctgcccgactacgg cgtgagctggatccggcagcccccccaggaagggcctggaatgg ctgggcgtgatctggggcagcgagaccacctactacaacagcg ccctgaagagccggctgaccatcatcaaggacaacagcaagag ccaggtgttcctgaagatgaacagcctgcagaccgacgacacc gccatctactactgcgccaagcactactactacggcggcagct acgccatggactactggggccagggcaccagcgtgaccgtgag cagc	
70	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	接头
71	GGGS	接头
72	GGGGSGGGGSGGGGS	接头
73	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	接头
74	SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA	接头
75	MALPVTALLLPLALLLHAARP	CD8a信号肽
76	METDTLLLWVLLLWVPGSTG	信号肽
77	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQGTMVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
78	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRISWPFTFGGGTKVEIK	可变轻链(VL)抗BCMA
79	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYFDLWGRGTLVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
80	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCMQGLGLPLTFGGGTKVEIK	可变轻链(VL)抗BCMA
81	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQ GLEWMGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARESWPMDVWGQGTTVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
82	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQA PRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVY YCQQYAAYPTFGGGTKVEIK	可变轻链(VL)抗BCMA
83	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPP GKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARGRGYATSLAFDIWGQGTMVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
84	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRHVWPPTFGGGTKVEIK	可变轻链(VL)抗BCMA
85	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSTISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGSQEHLIFDYWGQGTLVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
86	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRFYYPWTFGGGTKVEIK	可变轻链(VL)抗BCMA
87	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARTDFWSGSPPGLDYWGQGTLVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
88	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQIYTFPFTFGGGTKVEIK	可变轻链(VL)抗BCMA

89	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTPEYSSSIWHYYYGMDVWGQGTTVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
90	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFAHTPFTFGGGTKVEIK	可变轻链(VL)抗BCMA
91	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKGPLQEPPYDYGMDVWGQGTTVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
92	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHHVWPLTFGGGTKVEIK	可变轻链(VL)抗BCMA
93	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYYSHDMWSEDWGQGTLVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
94	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLG	可变轻链(VL)抗BCMA
95	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAPGQGLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
96	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIK	可变轻链(VL)抗BCMA
97	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
98	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK	可变轻链(VL)抗BCMA
99	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
100	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK	可变轻链(VL)抗BCMA
101	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
102	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK	可变轻链(VL)抗BCMA
103	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
104	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIK	可变轻链(VL)抗BCMA
105	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
106	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDD	可变轻链(VL)

	VAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	抗BCMA
107	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGK GLKWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNL KNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSS	可变重链(VH) 抗BCMA
108	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDD VAIYSCLQSRIFPRTFGGGTKLEIK	可变轻链(VL) 抗BCMA
109	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQ GLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSL TSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS	可变重链(VH) 抗BCMA
110	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQ KPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK	可变轻链(VL) 抗BCMA
111	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQ GLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSL RSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS	可变重链(VH) 抗BCMA
112	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQ KPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAE DVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK	可变轻链(VL) 抗BCMA
113	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTLDYYAIGWFRQAPGK EREGVICISRSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKKTVYLQMISL KPEDTAAYYCAAGADCSGYLRDYEFRGQGTQVTVSS	抗BCMA sdAb
114	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	CD28间隔子
115	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCN	CD8a TM
116	LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	CD28间隔子(截短的)
117	PTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACD	CD8a铰链
118	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CD	CD8a铰链
119	FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACD	CD8a铰链
120	DTGLYICKVELMYPPPYYLGIGNGTQIYVIDPEPCPDSD	CTLA4铰链
121	FLLWILAAVSSGLFFYSFLLTAVS	CTLA4 TM
122	QIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLV	PD-1铰链
123	VGVVGGLLGSLVLLVWVLAVI	PD-1 TM
124	GLAVSTISSFFPPGYQ	FcγRIIIa铰链
125	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	IgG1铰链
126	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQGTMVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLE PEDFAVYYCQQRISWPFTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTII HVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFII FWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYR SRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD	抗BCMA CAR

	PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
127	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRISWPFTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVQ LLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARAEMGAVFDIWGQGTMVTVSSAAALDNEKSNGTII HVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFII FWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYR SRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
128	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYFDLWGRGTLVTVSSGSTSGSG KPGSGEGSTKGDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHS NGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLGLPLTFGGGTKVEIKRAAALD NEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYS LLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYA PPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
129	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCMQGLGLPLTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGST KGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYFDLWGRGTLVTVSSAAALD NEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYS LLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYA PPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
130	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQ GLEWMGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARESWPMDVWGQGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE GSTKGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYYCQQYAAYPTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVK GKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
131	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQA PRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVY YCQQYAAYPTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQL VQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW MGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARESWPMDVWGQGTTVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVK GKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	抗BCMA CAR

	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
132	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPP GKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARGRGYATSLAFDIWGQGTMVTVSSGSTSGSG KPGSGEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQRHVWPPTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSN GTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTV AFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDF AAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
133	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRHVWPPTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQLQ LQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARGRGYATSLAFDIWGQGTMVTVSSAAALDNEKSN GTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTV AFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDF AAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
134	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSTISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGSQEHLIFDYWGQGTLVTVSSGSTSGSGKPG SGEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQRFYYPWTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFI IFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAY RSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
135	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRFYYPWTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSTISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGSQEHLIFDYWGQGTLVTVSSAAALDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFI IFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAY RSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
136	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARTDFWSGSPPGLDYWGQGTLVTVSSGSTSGSG KPGSGEGSTKGDIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI	抗BCMA CAR

	SSLQPEDFATYYCQQIYTFPFTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSN GTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTV AFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDF AAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
137	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQIYTFPFTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQ LVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE WVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARTDFWSGSPPGLDYWGQGTLVTVSSAAALDNEKSN GTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTV AFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDF AAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
138	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARTPEYSSSIWHYYYGMDVWGQGTTVTVSSGST SGSGKPGSGEGSTKGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQS VLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFAHTPFTFGGGTKVEIKR AAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGV LACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
139	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQFAHTPFTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGS TKGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARTPEYSSSIWHYYYGMDVWGQGTTVTVSS AAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGV LACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
140	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVKGPLQEPPYDYGMDVWGQGTTVTVSSGSTSGS GKPGSGEGSTKGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCQQHHVWPLTFGGGTKVEIKRAAALDNEKS NGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVT VAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRD FAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
141	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQA PRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVY YCQQHHVWPLTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQ	抗BCMA CAR

	LVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE WVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVKGPLQEPPYDYGMDVWGQGTTVTVSSAAALDNEKS NGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVT VAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRD FAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
142	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLM IYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS NTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQ LVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLE SMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSD DTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSSAAAIEVMYPPPYLD NEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYS LLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYA PPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
143	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPG TAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEA DYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGS LEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQ APGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYME LTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKWGQGTLVTVSSAAAIEVM YPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVG GVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTR KHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
144	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGT APKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAD YYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSL EMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQM PGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSSAAAIEVMYPP PYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVL ACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHY QPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
145	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGA APKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAT YYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGS LEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQ APGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARGGYYSHDMWSEDWGQGTLVTVSSAAAI EVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLV VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPG PTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	抗BCMA CAR

146	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGT APKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEAD YYCAAWDDSLSASYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGS LEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQ APGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGTLVTVSSAAAIE VMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVV VGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGP TRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR	抗BCMA CAR
147	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGA APKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAT YYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGS LEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQ APGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARGGYYSHDMWSEDWGQGTLVTVSSAAAP TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAEPPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR	抗BCMA CAR
148	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGT APKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAD YYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSL EMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQM PGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSSAAAPTTTPAP RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	抗BCMA CAR
149	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGT APKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEAD YYCAAWDDSLSASYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGS LEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQ APGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGTLVTVSSAAAPT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLLYIFKQPFMR PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAEPPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	抗BCMA CAR
150	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPG TAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEA DYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGS LEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQ APGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYME	抗BCMA CAR

	LTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKWGQGTLVTVSSAAAPTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAEPPAYQQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	
151	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLM IYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS NTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQ LVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLE SMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSD DTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSSAAAPTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
152	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQK PGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDD VAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKG QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGK GLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNL KYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSAAATTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
153	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAED AAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKG QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAPGQ GLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSL KAEDTAVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSSAAATTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
154	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAED AAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKG QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAPGQ GLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSL KAEDTAVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSSAAADTGLYICKV ELMYPPPYYLGIGNGTQIYVIDPEPCPDSDFLLWILAAVSSGL FFYSFLLTAVSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
155	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAED	抗BCMA CAR

	AAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKG QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAPGQ GLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSL KAEDTAVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSSAAAQIKESLRAE LRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVVGVVGGLLGSLVLL VWVLAVICSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
156	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGK GLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLVSWYQ QPPGKAPKLIIYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQG DDEADYYCSSYGGSRSYVFGTGTKVTVLESKYGPPCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMF WVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMR PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	抗BCMA CAR
157	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFKQAPGK GLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMN SLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTCRASQGISNYLAWYQQK PGNAPRLLIYSASTLQSGVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPED FATYYCQQSYTSRQTFGPGTRLDIKESKYGPPCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVL VVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	抗BCMA CAR
158	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGK GLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWYQQKP GQAPMLVVYDDDDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDE ADYFCHLWDRSRDHYVFGTGTKLTVLESKYGPPCPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWV LVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPV	抗BCMA CAR

	QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	
159	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGT APKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAD YYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSL EMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQM PGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSSESKYGPPCPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGKMFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
160	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLM IYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS NTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQ LVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLE SMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSD DTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR	抗BCMA CAR
161	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLM IYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS NTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQ LVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLE SMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSD DTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMT PRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	抗BCMA CAR
162	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK	抗BCMA CAR

	GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGG GGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
163	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGK GLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGG RASGGGGSDIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLA WYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
164	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGG GGSDIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTP GKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDI GTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
165	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGG GGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQK PGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
166	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGK GFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNL KTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGG GGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSW YQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSV QAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIKTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR FPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG	抗BCMA CAR

	MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
167	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGK GLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNL KYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRA PGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQI NNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
168	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGK GLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNL KYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWY QQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVE EDDVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
169	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGK GLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNL KDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWY QQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVE EDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
170	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGK GLKWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNL KNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWY QQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVE EDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
171	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQK PGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDD VAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKG QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGK GLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNL KYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSFVPVFLPAKPTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNM	抗BCMA CAR

	TPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR	
172	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQ GLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSL TSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKGLAVSTISSFFP PGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR	抗BCMA CAR
173	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQ GLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSL TSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
174	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQ GLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSL TSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKEPKSPDKTHTCP PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR	抗BCMA CAR
175	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQ GLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSL RSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKIS RVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKGLAVSTISSFFP PGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR	抗BCMA CAR

176	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQ GLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSL RSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKIS RVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
177	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQ GLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSL RSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKIS RVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKEPKSPDKTHTCP PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR	抗BCMA CAR
178	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN	CD8a TM
179	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT	CD8a TM
180	RAAA	连接肽
181	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGK GLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGTLVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
182	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLVSWYQQPPG KAPKLIIYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEA DYYCSSYGGSRSYVFGTGTKVTVL	可变轻链(VL)抗BCMA
183	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGK GLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMN SLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTLVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
184	DIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTCRASQGISNYLAWYQQKPGNA PRLLIYSASTLQSGVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATY YCQQSYTSRQTFGPGTRLDIK	可变轻链(VL)抗BCMA
185	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGK GLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
186	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAP MLVVYDDDDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYF CHLWDRSRDHYVFGTGTKLTVL	可变轻链(VL)抗BCMA
187	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCARSGYSKSIVSYMDYWGQGTLVTVSS	可变重链(VH)抗BCMA
188	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNIGSNVVFWYQQLPGT APKLVIYRNNQRPSGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEAD	可变轻链(VL)

	YYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVLG	抗BCMA
189	ASGGGGSGGRASGGGGS	接头

序列表
<110> 朱诺治疗学股份有限公司
<120> 治疗和T细胞调节的方法和组合
<130> 73504-20194.40
<140> 尚未分配
<141> 与此同时
<150> US 62/826,928
<151> 2019-03-29
<150> US 62/757,755
<151> 2018-11-08
<160> 189
<170> 用于Windows的FastSEQ 4.0版
<210> 1
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223>间隔子(IgG4铰链)
<400> 1
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10
<210> 2
<211> 36
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223>间隔子(IgG4铰链)
<400> 2
gaatctaagt acggaccgcc ctgccccct tgccct 36
<210> 3
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223>铰链-CH3间隔子
<400> 3
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gln Pro Arg
1 5 10 15

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
20 25 30
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
35 40 45
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
50 55 60
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
65 70 75 80
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
85 90 95
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
100 105 110
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
115

<210> 4
<211> 229
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223>铰链-CH2-CH3间隔子
<400> 4
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 5
<211> 282
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> IgD-铰链-Fc
<400> 5

Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala
1 5 10 15
Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala
20 25 30
Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys
35 40 45
Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys Pro
50 55 60
Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val Gln
65 70 75 80
Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val Gly
85 90 95
Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys Val
100 105 110
Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn Gly
115 120 125
Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp Asn
130 135 140
Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro Pro
145 150 155 160

Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val Lys
165 170 175
Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser
180 185 190
Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu Leu
195 200 205
Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala Pro
210 215 220
Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Gly Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser
225 230 235 240
Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr Thr
245 250 255
Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Arg
260 265 270
Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His
275 280

<210> 6
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> T2A
<400> 6
Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp
1 5 10 15
Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg
20

<210> 7
<211> 335
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> tEGFR
<400> 7
Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu
1 5 10 15
Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile
20 25 30
Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr
50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg
85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile
100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
115 120 125

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp
130 135 140

Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn
145 150 155 160

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
165 170 175

Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser
180 185 190

Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu
195 200 205

Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln
210 215 220

Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly
225 230 235 240

Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro
245 250 255

His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr
260 265 270

Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His
275 280 285

Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro
290 295 300

Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala
305 310 315 320

Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met
325 330 335

<210> 8

<211> 27

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> CD28 (登录号P10747的氨基酸153-179)
<400> 8
Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
1 5 10 15
Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
20 25
<210> 9
<211> 66
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> CD28 (登录号P10747的氨基酸114-179)
<400> 9
Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn
1 5 10 15
Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu
20 25 30
Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly
35 40 45
Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe
50 55 60
Trp Val
65
<210> 10
<211> 41
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> CD28 (P10747的氨基酸180-220)
<400> 10
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210> 11
<211> 41
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> CD28 (LL至GG)
<400> 11
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40
<210> 12
<211> 42
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> 4-1BB (Q07011.1的氨基酸214-255)
<400> 12
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40
<210> 13
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> CD3ζ
<400> 13
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 14
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> CD3ζ
<400> 14
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Glu Pro Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 15
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> CD3ζ
<400> 15
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
1 5 10 15
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 16
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 16

Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25

<210> 17
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 17

Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Gly Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 18
<211> 54
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> 人BCMA的细胞外结构域(GenBank编号
NP_001183.2)

<400> 18

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15
Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
20 25 30
Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
35 40 45
Val Lys Gly Thr Asn Ala
50

<210> 19
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头序列
<400> 19

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 20
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 经修饰的人IgG1 Fc
<400> 20

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15
Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 21
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD33信号肽
<400> 21
Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
1 5 10 15

<210> 22
<211> 306
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> BCMA-Fc构建体
<400> 22
Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
1 5 10 15
Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
20 25 30
Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
35 40 45
Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser

50 55 60

Val Lys Gly Thr Asn Ala Gly Gly Gly Gly Ser Pro Lys Ser Ser Asp
65 70 75 80
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala
85 90 95
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
100 105 110
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
115 120 125
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
130 135 140
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
145 150 155 160
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
165 170 175
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu
180 185 190
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
195 200 205
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
210 215 220
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
225 230 235 240
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
245 250 255
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
260 265 270
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
275 280 285
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
290 295 300
Gly Lys
305

<210> 23
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> T2A

<400> 23
Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
1 5 10 15
Gly Pro
<210> 24
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> P2A
<400> 24
Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15
Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20
<210> 25
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> P2A
<400> 25
Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
1 5 10 15
Pro Gly Pro
<210> 26
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> E2A
<400> 26
Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser
1 5 10 15
Asn Pro Gly Pro
20
<210> 27
<211> 22
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> F2A
<400> 27
Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val
1 5 10 15
Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20
<210> 28
<211> 335
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> tEGFR
<400> 28
Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu
1 5 10 15
Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile
20 25 30
Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe
35 40 45
Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr
50 55 60
Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
65 70 75 80
Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg
85 90 95
Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile
100 105 110
Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
115 120 125
Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp
130 135 140
Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn
145 150 155 160
Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
165 170 175
Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser
180 185 190

Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu
195 200 205
Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln
210 215 220
Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly
225 230 235 240
Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro
245 250 255
His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr
260 265 270
Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His
275 280 285
Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro
290 295 300
Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala
305 310 315 320
Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met
325 330 335

<210> 29
<211> 228
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223>铰链-CH2-CH3间隔子
<400> 29

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr
65 70 75 80
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
180 185 190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220
Ser Leu Gly Lys
225

<210> 30
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 30

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 Asp Tyr
20 25 30
Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 31

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15
Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu
20 25 30
Gly Ser His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 32
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 32

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

85 90 95
Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120
<210> 33
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 33
Asp Val Val Met Thr Gln Ser His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105
<210> 34
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 35
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30
Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 36
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 36
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 37

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr
20 25 30
Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser
35 40 45
Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
50 55 60
Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
65 70 75 80
Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
85 90 95
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 38
<211> 122
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 38

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr Met Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 39
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 39

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

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 40
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 40

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu Asp Ser Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 41

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 42
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 42

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser Ser Asn Thr Gly Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 43

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 CDR H1
<400> 44
Asp Tyr Gly Val Ser
1 5

<210> 45
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 CDR H2
<400> 45
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 CDR H3
<400> 46
Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
1 5

<210> 47
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 HC-CDR3
<400> 47
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 48
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 CDR L1
<400> 48
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 CDR L2
<400> 49
Ser Arg Leu His Ser Gly Val
1 5
<210> 50
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 LC-CDR2
<400> 50
His Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5
<210> 51
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 CDR L3
<400> 51
Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
1 5
<210> 52
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 LC-CDR3
<400> 52
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5
<210> 53
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 VH
<400> 53
Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 54

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 VL
<400> 54

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr
100 105

<210> 55
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 scFv
<400> 55

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220
Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 56
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> SJ25C1 CDR L1
<400> 56
Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
1 5 10
<210> 57
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> SJ25C1 CDR L2
<400> 57
Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser
1 5
<210> 58

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> SJ25C1 CDR L3
<400> 58
Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 59
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> SJ25C1 CDR H1
<400> 59
Ser Tyr Trp Met Asn
1 5
<210> 60
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> SJ25C1 CDR H2
<400> 60
Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 61
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> SJ25C1 CDR H3
<400> 61
Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 62
<211> 122
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> SJ25C1 VH
<400> 62

Glu Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 63
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> SJ25C1 VL
<400> 63

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro 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 Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser
65 70 75 80
Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 64
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 64
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 65
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> SJ25C1 scFv
<400> 65
Glu Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser
130 135 140
Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val Thr Cys
145 150 155 160
Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175
Pro Gly Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn
180 185 190
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205
Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe
210 215 220
Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240
Leu Glu Ile Lys Arg
245

<210> 66
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 HC-CDR3
<400> 66
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 LC-CDR2
<400> 67
His Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FMC63 LC-CDR3
<400> 68
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 69

<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223>编码scFv的序列
<400> 69
gacatccaga tgacccagac cacctccagc ctgagcgcca gcctgggcga ccgggtgacc 60
atcagctgcc gggccagcca ggacatcagc aagtacctga actggtatca gcagaagccc 120
gacggcaccg tcaagctgct gatctaccac accagccggc tgcacagcgg cgtgcccagc 180
cggtttagcg gcagcggctc cggcaccgac tacagcctga ccatctccaa cctggaacag 240
gaagatatcg ccacctactt ttgccagcag ggcaacacac tgccctacac ctttggcggc 300
ggaacaaagc tggaaatcac cggcagcacc tccggcagcg gcaagcctgg cagcggcgag 360
ggcagcacca agggcgaggt gaagctgcag gaaagcggcc ctggcctggt ggcccccagc 420
cagagcctga gcgtgacctg caccgtgagc ggcgtgagcc tgcccgacta cggcgtgagc 480
tggatccggc agccccccag gaagggcctg gaatggctgg gcgtgatctg gggcagcgag 540
accacctact acaacagcgc cctgaagagc cggctgacca tcatcaagga caacagcaag 600
agccaggtgt tcctgaagat gaacagcctg cagaccgacg acaccgccat ctactactgc 660
gccaagcact actactacgg cggcagctac gccatggact actggggcca gggcaccagc 720
gtgaccgtga gcagc 735
<210> 70
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 70
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15
Lys Gly
<210> 71
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 71
Gly Gly Gly Ser
1
<210> 72

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 72
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 73
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 73
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15
Lys Gly
<210> 74
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 74
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Glu Met Ala
20
<210> 75
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD8a信号肽
<400> 75
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro

20

<210> 76
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>信号肽
<400> 76

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15
Gly Ser Thr Gly
20

<210> 77
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 77

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Glu Met Gly Ala Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 78

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ile Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 79
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 79

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Thr Tyr Leu Gly Gly Leu Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 80
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 80

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Leu Gly Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 81
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 81

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ser Trp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 82
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 82

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Ala Tyr Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 83
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 83

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Arg Gly Tyr Ala Thr Ser Leu Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 84
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 84

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Val Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 85
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 85

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Gln Glu His Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 86
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 86
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Tyr Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 87
<211> 122

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 87

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Pro Pro Gly Leu Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 88

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

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 89
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 89
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Pro Glu Tyr Ser Ser Ser Ile Trp His Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 90
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 90
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Phe Ala His Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 91
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 91

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Gly Pro Leu Gln Glu Pro Pro Tyr Asp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 92
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 92

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His His Val Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 93
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 93
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp Ser Glu Asp Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 94
<211> 112

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 94

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Ser Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Pro Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu
85 90 95
Asn Val His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 95
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 96
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 96

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile
20 25 30
Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 97
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 97

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 98
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 98

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 99
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 99

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gly Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 100
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 100
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
85 90 95
Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 101
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 可变重链(VH)抗BCMA

<400> 101

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 可变轻链(VL)抗BCMA

<400> 102

Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 103
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 103

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 104
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 104

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

65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Pro
85 90 95
Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 105
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 105
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 Arg His Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
85 90 95
Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 106
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 106
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15
Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu
20 25 30

Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 107
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 107
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 His Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95
Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 108
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA

<400> 108

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15
Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile
20 25 30
Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Ile Tyr Ser Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 109

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 可变重链(VH)抗BCMA

<400> 109

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 110

<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 110

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 111
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 111

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

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 112
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 112

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr
85 90 95
Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 113
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA sdAb
<400> 113

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ile Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Ala Asp Cys Ser Gly Tyr Leu Arg Asp Tyr Glu Phe Arg
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 114
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD28间隔子
<400> 114
Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn
1 5 10 15
Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu
20 25 30
Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
35

<210> 115
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD8a TM
<400> 115
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn
20 25

<210> 116
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD28间隔子(截短的)

<400> 116

Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
1 5 10 15
His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
20 25 30

<210> 117
<211> 46
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD8a铰链
<400> 117

Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
1 5 10 15
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
20 25 30
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 118
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD8a铰链
<400> 118

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 119
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD8a铰链
<400> 119

Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro

1 5 10 15
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
20 25 30
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
35 40 45
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
50 55

<210> 120
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CTLA4铰链
<400> 120
Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro
1 5 10 15
Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro
20 25 30
Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
35

<210> 121
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CTLA4 TM
<400> 121
Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe Tyr
1 5 10 15
Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser
20

<210> 122
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> PD-1铰链
<400> 122
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg

1 5 10 15
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
20 25 30
Gln Phe Gln Thr Leu Val
35
<210> 123
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> PD-1 TM
<400> 123
Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp
1 5 10 15
Val Leu Ala Val Ile
20
<210> 124
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FcyRIIIa铰链
<400> 124
Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
1 5 10 15
<210> 125
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IgG1铰链
<400> 125
Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 126
<211> 457
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 126

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Glu Met Gly Ala Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
115 120 125
Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
130 135 140
Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
145 150 155 160
Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
180 185 190
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Gln Gln Arg Ile Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
225 230 235 240
Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr
245 250 255
Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro
260 265 270
Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu
275 280 285
Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
290 295 300
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
305 310 315 320
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
325 330 335
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
340 345 350
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
355 360 365
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
370 375 380

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
385 390 395 400
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
405 410 415
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
420 425 430
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
435 440 445
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

<210> 127
<211> 457
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 127

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ile Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Ser
100 105 110
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val
115 120 125
Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met
145 150 155 160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220
Ala Glu Met Gly Ala Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr
245 250 255
Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro
260 265 270
Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu
275 280 285
Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
290 295 300
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
305 310 315 320
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
325 330 335
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
340 345 350
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
355 360 365
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
370 375 380
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
385 390 395 400
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
405 410 415
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
420 425 430
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
435 440 445
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

<210> 128
<211> 466
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>抗BCMA CAR

<400> 128

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Thr Tyr Leu Gly Gly Leu Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Asp Ile Val Met
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
145 150 155 160
Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn
165 170 175
Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
180 185 190
Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
210 215 220
Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Leu Gly Leu Pro
225 230 235 240
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
245 250 255
Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
260 265 270
His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp

275 280 285
Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
290 295 300
Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu
305 310 315 320
Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr
325 330 335
Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr
340 345 350
Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
355 360 365
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460
Pro Arg
465

<210> 129
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 129

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Leu Gly Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160
Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175
Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
180 185 190
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Thr Tyr Leu Gly Gly Leu Trp Tyr Phe
225 230 235 240
Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala
245 250 255
Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
260 265 270
His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp
275 280 285
Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
290 295 300
Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu
305 310 315 320
Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr
325 330 335
Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr
340 345 350
Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
355 360 365

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460
Pro Arg
465

<210> 130
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 130

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ser Trp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
115 120 125
Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr
130 135 140

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
145 150 155 160
Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
165 170 175
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile
180 185 190
Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
195 200 205
Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220
Tyr Ala Ala Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235 240
Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His
245 250 255
Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser
260 265 270
Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
275 280 285
Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys
290 295 300
Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg
305 310 315 320
Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp
325 330 335
Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
340 345 350
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
355 360 365
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
370 375 380
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
405 410 415
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
420 425 430
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
435 440 445
Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450

<210> 131

<211> 454

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>抗BCMA CAR

<400> 131

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Ala Tyr Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln
115 120 125
Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys
130 135 140
Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile
165 170 175
Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
180 185 190
Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu
195 200 205
Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu
210 215 220
Ser Trp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225 230 235 240
Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His

245 250 255
Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser
260 265 270
Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
275 280 285
Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys
290 295 300
Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg
305 310 315 320
Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp
325 330 335
Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
340 345 350
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
355 360 365
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
370 375 380
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
405 410 415
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
420 425 430
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
435 440 445
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450

<210> 132
<211> 461
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 132
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Arg Gly Tyr Ala Thr Ser Leu Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Ile Val Leu
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
180 185 190

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Val Trp Pro Pro Thr Phe Gly Gly
225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys
245 250 255

Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser
260 265 270

Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val
275 280 285

Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
290 295 300

Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
305 310 315 320

Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
325 330 335

Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
340 345 350

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
355 360 365
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
370 375 380
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
385 390 395 400
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
405 410 415
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
420 425 430
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
435 440 445
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 133
<211> 461
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 133

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Val Trp Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Ser
100 105 110
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Leu
115 120 125
Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr
145 150 155 160
Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175
Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
180 185 190
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
195 200 205
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Arg Gly Arg Gly Tyr Ala Thr Ser Leu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys
245 250 255
Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser
260 265 270
Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val
275 280 285
Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
290 295 300
Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
305 310 315 320
Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
325 330 335
Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
340 345 350
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
355 360 365
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
370 375 380
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
385 390 395 400
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
405 410 415
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
420 425 430
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
435 440 445
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450 455 460

<210> 134
<211> 458
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 134

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Gln Glu His Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
115 120 125
Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140
Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175
Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala
180 185 190
Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Gln Gln Arg Phe Tyr Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240
Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly

245 250 255
Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
260 265 270
Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
275 280 285
Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
290 295 300
Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
305 310 315 320
Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
325 330 335
Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg
340 345 350
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
355 360 365
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
370 375 380
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
385 390 395 400
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
405 410 415
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
420 425 430
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
435 440 445
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

<210> 135
<211> 458
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 135

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

35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Tyr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met
145 150 155 160

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr
165 170 175

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Gly Ser Gln Glu His Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
245 250 255

Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
260 265 270

Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
275 280 285

Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
290 295 300

Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
305 310 315 320

Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
325 330 335

Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg
340 345 350

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
355 360 365
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
370 375 380
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
385 390 395 400
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
405 410 415
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
420 425 430
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
435 440 445
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

<210> 136
<211> 461
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 136

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Pro Pro Gly Leu Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Asp Ile Gln Leu
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr
165 170 175
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
180 185 190
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Tyr Thr Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly
225 230 235 240
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys
245 250 255
Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser
260 265 270
Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val
275 280 285
Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
290 295 300
Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
305 310 315 320
Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
325 330 335
Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
340 345 350
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
355 360 365
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
370 375 380
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
385 390 395 400
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
405 410 415
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
420 425 430
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
435 440 445
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450 455 460

<210> 137
<211> 461
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 137

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Tyr Thr Phe Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Ser
100 105 110
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met
145 150 155 160
His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val
165 170 175
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220
Thr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Pro Pro Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys

245 250 255
Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser
260 265 270
Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val
275 280 285
Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
290 295 300
Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
305 310 315 320
Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
325 330 335
Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
340 345 350
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
355 360 365
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
370 375 380
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
385 390 395 400
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
405 410 415
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
420 425 430
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
435 440 445
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 138
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 138
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Pro Glu Tyr Ser Ser Ser Ile Trp His Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly
130 135 140

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
165 170 175

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
180 185 190

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
195 200 205

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
210 215 220

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
225 230 235 240

Phe Ala His Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
245 250 255

Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile
260 265 270

His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro
275 280 285

Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys
290 295 300

Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser
305 310 315 320

Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg
325 330 335

Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg
340 345 350

Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 139
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 139

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Phe Ala His Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
145 150 155 160
Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
180 185 190
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Pro Glu Tyr Ser Ser Ser Ile Trp His
225 230 235 240
Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
245 250 255
Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile
260 265 270
His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro
275 280 285
Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys
290 295 300
Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser
305 310 315 320
Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg
325 330 335
Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg
340 345 350
Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 140
<211> 462
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 140

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Pro Leu Gln Glu Pro Pro Tyr Asp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly
115 120 125

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Ile Val
130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145 150 155 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Ala
180 185 190

Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His His Val Trp Pro Leu Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu
245 250 255

Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
260 265 270

Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
275 280 285

Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
290 295 300

Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
305 310 315 320

Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
325 330 335

Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
340 345 350

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
355 360 365

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
370 375 380

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
385 390 395 400

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
405 410 415

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
420 425 430

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
435 440 445

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 141

<211> 462

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>抗BCMA CAR

<400> 141

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His His Val Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Ser
100 105 110
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met
145 150 155 160
His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val
165 170 175
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Lys
210 215 220
Gly Pro Leu Gln Glu Pro Pro Tyr Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu
245 250 255
Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
260 265 270
Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
275 280 285
Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
290 295 300
Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
305 310 315 320

Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
325 330 335
Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
340 345 350
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
355 360 365
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
370 375 380
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
385 390 395 400
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
405 410 415
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
420 425 430
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
435 440 445
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 142
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 142

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr
20 25 30
Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser
35 40 45
Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
50 55 60
Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
65 70 75 80
Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
85 90 95
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu
130 135 140
Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val
145 150 155 160
Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp
165 170 175
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
180 185 190
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205
Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220
Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr
245 250 255
Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
260 265 270
His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp
275 280 285
Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
290 295 300
Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu
305 310 315 320
Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr
325 330 335
Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr
340 345 350
Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
355 360 365
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly

420 425 430

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460

Pro Arg
465

<210> 143
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 143

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
145 150 155 160

Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175

Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
180 185 190

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser

195 200 205

Ser Asn Thr Gly Tyr Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu
245 250 255

Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr
260 265 270

Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro
275 280 285

Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu
290 295 300

Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
305 310 315 320

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
325 330 335

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
340 345 350

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
355 360 365

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
370 375 380

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
385 390 395 400

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
405 410 415

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
420 425 430

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
435 440 445

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
450 455 460

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 144

<211> 470

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>抗BCMA CAR

<400> 144

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30
Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
180 185 190
Ser Pro Ser Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
210 215 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr
245 250 255
Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His
260 265 270
Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser
275 280 285

Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
290 295 300
Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys
305 310 315 320
Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg
325 330 335
Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp
340 345 350
Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
355 360 365
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
370 375 380
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
385 390 395 400
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
405 410 415
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
420 425 430
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
435 440 445
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
450 455 460
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 145
<211> 476
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 145

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Ser Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Pro Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu
85 90 95
Asn Val His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn
180 185 190
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
195 200 205
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp
225 230 235 240
Ser Glu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
245 250 255
Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
260 265 270
Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
275 280 285
Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
290 295 300
Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
305 310 315 320
Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
325 330 335
Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
340 345 350
Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe
355 360 365
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

370 375 380
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
385 390 395 400
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
405 410 415
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
420 425 430
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
435 440 445
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
450 455 460
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 146
<211> 475
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 146

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly

145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn
180 185 190
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
195 200 205
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu
225 230 235 240
Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala
245 250 255
Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn
260 265 270
Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu
275 280 285
Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly
290 295 300
Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe
305 310 315 320
Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn
325 330 335
Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr
340 345 350
Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser
355 360 365
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
370 375 380
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
385 390 395 400
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
405 410 415
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
420 425 430
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
435 440 445
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
450 455 460

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 147

<211> 482

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>抗BCMA CAR

<400> 147

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Ser Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Pro Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu
85 90 95
Asn Val His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn
180 185 190
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
195 200 205
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp
225 230 235 240

Ser Glu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
245 250 255
Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
260 265 270
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
275 280 285
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
290 295 300
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
305 310 315 320
Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
325 330 335
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
340 345 350
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
355 360 365
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Glu Pro Pro Ala Tyr Gln
370 375 380
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
385 390 395 400
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
405 410 415
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
420 425 430
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
435 440 445
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
450 455 460
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
465 470 475 480
Pro Arg

<210> 148
<211> 476
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 148
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15
Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30
Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
180 185 190
Ser Pro Ser Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
210 215 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Pro Thr Thr Thr Pro
245 250 255
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
260 265 270
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
275 280 285
Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
290 295 300
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
305 310 315 320

Cys Asn Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
325 330 335
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
340 345 350
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
355 360 365
Ser Arg Ser Ala Glu Pro Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
370 375 380
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
385 390 395 400
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
405 410 415
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
420 425 430
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
435 440 445
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
450 455 460
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 149
<211> 481
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 149

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

Ser Ala Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn
180 185 190
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
195 200 205
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu
225 230 235 240
Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala
245 250 255
Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
260 265 270
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
275 280 285
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
290 295 300
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
305 310 315 320
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
325 330 335
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
340 345 350
Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
355 360 365
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Glu Pro Pro Ala Tyr Gln Gln
370 375 380
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
385 390 395 400
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly

405 410 415
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
420 425 430
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
435 440 445
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
450 455 460
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
465 470 475 480
Arg

<210> 150
<211> 479
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 150
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
145 150 155 160
Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175

Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
180 185 190
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser
195 200 205
Ser Asn Thr Gly Tyr Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Pro Thr
245 250 255
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
260 265 270
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
275 280 285
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
290 295 300
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
305 310 315 320
Thr Leu Tyr Cys Asn Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
325 330 335
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
340 345 350
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
355 360 365
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Glu Pro Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
370 375 380
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
385 390 395 400
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
405 410 415
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
420 425 430
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
435 440 445
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
450 455 460
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 151

<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 151

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr
20 25 30
Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser
35 40 45
Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
50 55 60
Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
65 70 75 80
Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
85 90 95
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu
130 135 140
Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val
145 150 155 160
Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp
165 170 175
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
180 185 190
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205
Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220
Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

260 265 270
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn Lys Arg
305 310 315 320
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365
Glu Pro Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 152
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 152

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

35 40 45

Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110
Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly
130 135 140
Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160
Tyr Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp
165 170 175
Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp
180 185 190
Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala
195 200 205
Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
210 215 220
Cys Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
245 250 255
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
260 265 270
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
275 280 285
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
290 295 300
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
305 310 315 320
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 153
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 153

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile
20 25 30
Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110
Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly
130 135 140
Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160
Tyr Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175
Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp
180 185 190
Phe Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala
195 200 205
Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
245 250 255
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
260 265 270
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
275 280 285
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
290 295 300
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
305 310 315 320
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly

435 440 445

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 154
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 154

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile
20 25 30

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

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

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

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

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

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly
130 135 140

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160

Tyr Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp
180 185 190

Phe Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

210 215 220

Cys Ala Arg Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys
245 250 255
Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn
260 265 270
Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
275 280 285
Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe Tyr
290 295 300
Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
305 310 315 320
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
325 330 335
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
340 345 350
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
355 360 365
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460
Pro Arg
465

<210> 155
<211> 464
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR

<400> 155

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile
20 25 30
Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110
Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly
130 135 140
Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160
Tyr Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175
Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp
180 185 190
Phe Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala
195 200 205
Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg
245 250 255
Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His
260 265 270
Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val
275 280 285
Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val
290 295 300

Leu Ala Val Ile Cys Ser Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
305 310 315 320
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
325 330 335
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
340 345 350
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
355 360 365
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
370 375 380
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
385 390 395 400
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
405 410 415
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
420 425 430
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
435 440 445
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 156
<211> 653
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 156

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

Ala Lys Val Asp Gly Asp Tyr Thr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser
130 135 140
Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser
145 150 155 160
Asp Val Gly Lys Tyr Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly
165 170 175
Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly
180 185 190
Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu
195 200 205
Thr Ile Ser Gly Leu Gln Gly Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220
Ser Tyr Gly Gly Ser Arg Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
225 230 235 240
Thr Val Leu Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255
Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
305 310 315 320
Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
340 345 350
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

405 410 415
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
465 470 475 480
Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
485 490 495
Phe Trp Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
500 505 510
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
515 520 525
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
530 535 540
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
545 550 555 560
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
565 570 575
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
580 585 590
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
595 600 605
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
610 615 620
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
625 630 635 640
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 157
<211> 650
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 157
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Phe Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu
130 135 140
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160
Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala
165 170 175
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
180 185 190
Ser Arg Phe Arg Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile
195 200 205
Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser
210 215 220
Tyr Thr Ser Arg Gln Thr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
225 230 235 240
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
245 250 255
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
260 265 270
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
275 280 285
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
290 295 300
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr
305 310 315 320

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
325 330 335
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
340 345 350
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
355 360 365
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
370 375 380
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
385 390 395 400
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
405 410 415
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
420 425 430
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
435 440 445
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
450 455 460
Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu
465 470 475 480
Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
485 490 495
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
500 505 510
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
515 520 525
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
530 535 540
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
545 550 555 560
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
565 570 575
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
580 585 590
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
595 600 605
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
610 615 620
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

625 630 635 640
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 158
<211> 651
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 158

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
130 135 140
Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Ala Asn Asn Ile
145 150 155 160
Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
165 170 175
Met Leu Val Val Tyr Asp Asp Asp Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205
Gly Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys His Leu Trp Asp
210 215 220
Arg Ser Arg Asp His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val

225 230 235 240
Leu Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
245 250 255
Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser
305 310 315 320
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
340 345 350
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
420 425 430
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460
Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
465 470 475 480
Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
485 490 495
Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
500 505 510
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
515 520 525
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
530 535 540

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
545 550 555 560
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
565 570 575
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
580 585 590
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
595 600 605
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
610 615 620
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
625 630 635 640
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 159
<211> 658
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 159
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30
Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
180 185 190
Ser Pro Ser Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
210 215 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
260 265 270
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
275 280 285
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
290 295 300
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
305 310 315 320
Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
325 330 335
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
340 345 350
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
355 360 365
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
370 375 380
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
385 390 395 400
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
405 410 415
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
420 425 430
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
435 440 445
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

450 455 460
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val
465 470 475 480
Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr
485 490 495
Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
500 505 510
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
515 520 525
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
530 535 540
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
545 550 555 560
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
565 570 575
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
580 585 590
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
595 600 605
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
610 615 620
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
625 630 635 640
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
645 650 655
Pro Arg

<210> 160
<211> 654
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 160

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr
20 25 30
Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser
35 40 45

Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
50 55 60
Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
65 70 75 80
Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
85 90 95
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu
130 135 140
Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val
145 150 155 160
Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp
165 170 175
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
180 185 190
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205
Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220
Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255
Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320
Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
340 345 350
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

355 360 365
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
370 375 380
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430
Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
435 440 445
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460
Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val Val Val
465 470 475 480
Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
485 490 495
Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
500 505 510
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
515 520 525
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
530 535 540
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
545 550 555 560
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
565 570 575
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
580 585 590
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
595 600 605
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
610 615 620
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
625 630 635 640
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 161
<211> 653

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 161

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr
20 25 30
Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser
35 40 45
Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
50 55 60
Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
65 70 75 80
Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
85 90 95
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu
130 135 140
Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val
145 150 155 160
Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp
165 170 175
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
180 185 190
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205
Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220
Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255
Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320
Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
340 345 350
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
370 375 380
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430
Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
435 440 445
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460
Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val Val Val
465 470 475 480
Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
485 490 495
Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
500 505 510
Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
515 520 525
Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
530 535 540
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
545 550 555 560
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
565 570 575
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg

580 585 590

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
595 600 605

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
610 615 620

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
625 630 635 640

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 162

<211> 462

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>抗BCMA CAR

<400> 162

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr

210 215 220

Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr

225 230 235 240

Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser

245 250 255

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly

260 265 270

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp

275 280 285

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile

290 295 300

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys

305 310 315 320

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys

325 330 335

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val

340 345 350

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn

355 360 365

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val

370 375 380

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg

385 390 395 400

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys

405 410 415

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg

420 425 430

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys

435 440 445

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450 455 460

<210> 163

<211> 469

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>抗BCMA CAR

<400> 163

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gly Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140
Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg
180 185 190
Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
245 250 255
Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
260 265 270
Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
275 280 285

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
290 295 300
Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
305 310 315 320
Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
325 330 335
Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
340 345 350
Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
355 360 365
Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
370 375 380
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
385 390 395 400
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
405 410 415
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
420 425 430
Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
435 440 445
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
450 455 460
Ala Leu Pro Pro Arg
465

<210> 164
<211> 462
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 164

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser
130 135 140
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp
145 150 155 160
Ile Asn Lys Phe Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu
210 215 220
Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr
225 230 235 240
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
245 250 255
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
260 265 270
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
275 280 285
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
290 295 300
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
305 310 315 320
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
325 330 335
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
340 345 350
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn
355 360 365
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val

370 375 380

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
385 390 395 400

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
405 410 415

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
420 425 430

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
435 440 445

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 165

<211> 464

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>抗BCMA CAR

<400> 165

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

165 170 175
Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro
180 185 190
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205
Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220
Ala Gly Ser Pro Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240
Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
245 250 255
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
260 265 270
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
275 280 285
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
290 295 300
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
305 310 315 320
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
325 330 335
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
340 345 350
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
355 360 365
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
370 375 380
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
385 390 395 400
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
405 410 415
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
420 425 430
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
435 440 445
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 166

<211> 467

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 166

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met
35 40 45
Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser
130 135 140
His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys
145 150 155 160
Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175
Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr
180 185 190
Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe
195 200 205
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240
Leu Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
245 250 255
Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
260 265 270

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
275 280 285
Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
290 295 300
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
305 310 315 320
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
325 330 335
Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
340 345 350
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
355 360 365
Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
370 375 380
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
385 390 395 400
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
405 410 415
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
420 425 430
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
435 440 445
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
450 455 460
Pro Pro Arg
465

<210> 167
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 167

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 Asp Tyr
20 25 30
Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160
Phe Thr Asp Tyr Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr
180 185 190
Ala Tyr Asp Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Thr Tyr Phe Cys Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
245 250 255
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
260 265 270
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
275 280 285
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
290 295 300
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
305 310 315 320
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala

355 360 365
Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 168
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 168
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 Asp Tyr
20 25 30
Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala

130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145 150 155 160
Val Ser Val Ile Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr
180 185 190
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205
Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Ile Tyr Ser Cys
210 215 220
Leu Gln Ser Arg Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
245 250 255
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
260 265 270
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
275 280 285
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
290 295 300
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
305 310 315 320
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
325 330 335
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
340 345 350
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
355 360 365
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460
Pro Arg
465
<210> 169
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 169
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 Arg His Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
85 90 95
Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
130 135 140
Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145 150 155 160
Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
180 185 190
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
195 200 205
Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
245 250 255
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
260 265 270
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
275 280 285
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
290 295 300
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
305 310 315 320
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
325 330 335
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
340 345 350
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
355 360 365
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460
Pro Arg
465

<210> 170
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 170

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 His Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95
Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
130 135 140
Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145 150 155 160
Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
180 185 190
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
195 200 205
Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
245 250 255
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
260 265 270
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
275 280 285
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
290 295 300
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu

305 310 315 320
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
325 330 335
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
340 345 350
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
355 360 365
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460
Pro Arg
465

<210> 171
<211> 482
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 171

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

85 90 95

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

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly
130 135 140

Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160

Tyr Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp
165 170 175

Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp
180 185 190

Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
210 215 220

Cys Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Ser Val Thr Val Ser Ser Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro
245 250 255

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
260 265 270

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
275 280 285

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
290 295 300

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
305 310 315 320

Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu
325 330 335

Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr
340 345 350

Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr
355 360 365

Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
370 375 380

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
385 390 395 400

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
405 410 415
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
420 425 430
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
435 440 445
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
450 455 460
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
465 470 475 480
Pro Arg

<210> 172
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 172

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140
Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu

165 170 175
Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205
Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe
245 250 255
Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
260 265 270
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
275 280 285
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
290 295 300
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
305 310 315 320
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
325 330 335
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
340 345 350
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
355 360 365
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
370 375 380
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
385 390 395 400
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
405 410 415
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
420 425 430
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
435 440

<210> 173
<211> 469
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223>抗BCMA CAR

<400> 173

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140
Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175
Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205
Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
245 250 255
Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
260 265 270
Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
275 280 285

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
290 295 300
Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
305 310 315 320
Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
325 330 335
Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
340 345 350
Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
355 360 365
Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
370 375 380
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
385 390 395 400
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
405 410 415
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
420 425 430
Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
435 440 445
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
450 455 460
Ala Leu Pro Pro Arg
465

<210> 174
<211> 655
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 174

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

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140
Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175
Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205
Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr
245 250 255
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu
275 280 285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

370 375 380
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile
465 470 475 480
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
485 490 495
Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
500 505 510
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
515 520 525
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
530 535 540
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
545 550 555 560
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
565 570 575
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
580 585 590
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
595 600 605
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
610 615 620
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
625 630 635 640
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650 655

<210> 175
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223>抗BCMA CAR

<400> 175

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140
Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175
Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala
195 200 205
Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe
245 250 255
Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
260 265 270
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
275 280 285

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
290 295 300
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
305 310 315 320
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
325 330 335
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
340 345 350
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
355 360 365
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
370 375 380
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
385 390 395 400
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
405 410 415
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
420 425 430
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
435 440

<210> 176
<211> 469
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 176

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

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140
Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175
Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala
195 200 205
Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
245 250 255
Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
260 265 270
Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
275 280 285
Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
290 295 300
Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
305 310 315 320
Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
325 330 335
Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
340 345 350
Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
355 360 365
Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
370 375 380
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
385 390 395 400
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr

405 410 415
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
420 425 430
Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
435 440 445
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
450 455 460
Ala Leu Pro Pro Arg
465
<210> 177
<211> 655
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223>抗BCMA CAR
<400> 177
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140
Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175
Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala

195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr

245 250 255

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu

260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu

275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile

465 470 475 480

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val

485 490 495

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
500 505 510
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
515 520 525
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
530 535 540
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
545 550 555 560
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
565 570 575
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
580 585 590
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
595 600 605
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
610 615 620
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
625 630 635 640
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650 655

<210> 178
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD8a TM
<400> 178
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
20 25

<210> 179
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD8a TM
<400> 179
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

1 5 10 15
Ser Leu Val Ile Thr
20
<210> 180
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 连接肽
<400> 180
Arg Ala Ala Ala
1
<210> 181
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 181
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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Asp Gly Asp Tyr Thr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 182
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 182

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Lys Tyr
20 25 30
Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Gly Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Gly Gly Ser
85 90 95
Arg Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 183
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 183

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 184
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 184

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
50 55 60
Thr Gly Tyr Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Arg Gln
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
100 105

<210> 185
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 185

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 186
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 186

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Ala Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Met Leu Val Val Tyr
35 40 45
Asp Asp Asp Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Gly
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys His Leu Trp Asp Arg Ser Arg Asp His
85 90 95
Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 187
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重链(VH)抗BCMA
<400> 187

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

35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr Met Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 188
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻链(VL)抗BCMA
<400> 188

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Thr Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Val Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Val Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Val
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Val Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 189
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 189

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser

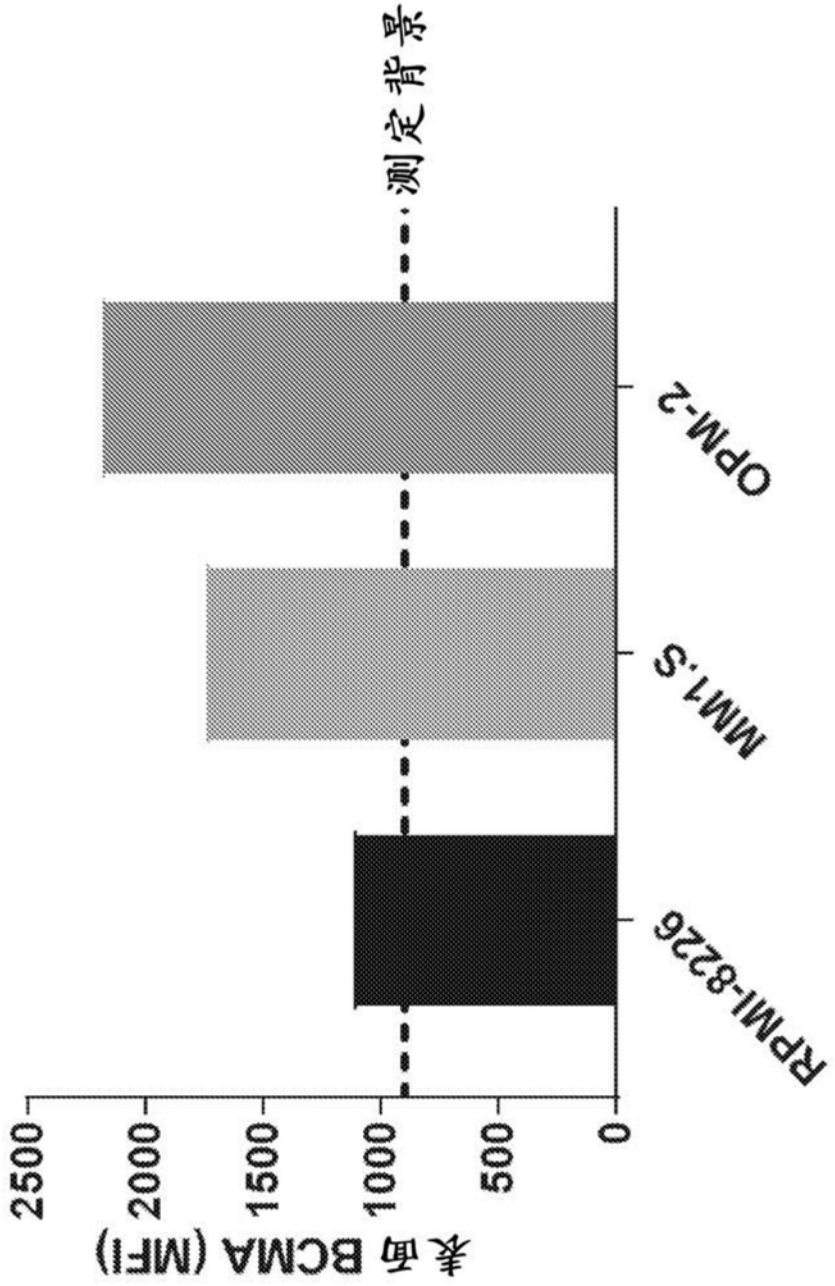


图.1A

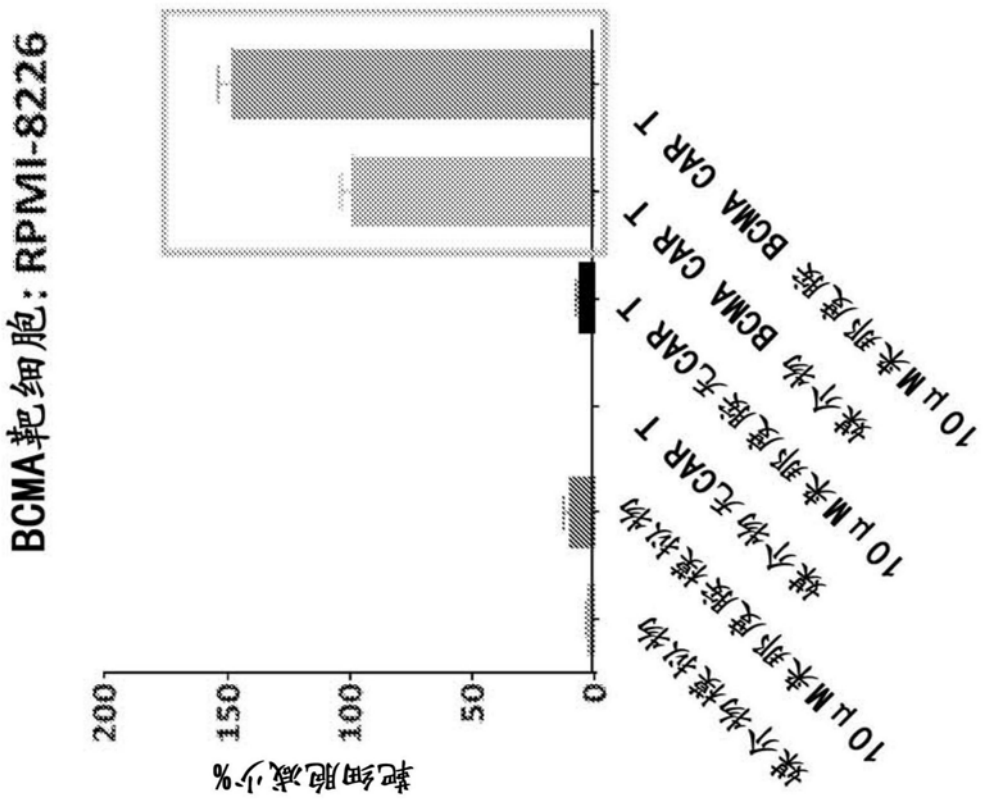

BCMA靶细胞：RPMI-8226
靶细胞减少%
200
150
100
50
0
单个给药模拟物
10 μM来那度胺模拟给药
单个给药无CAR T
10 μM来那度胺无CAR T
单个给药 BCMA CAR T
10 μM来那度胺 BCMA CAR T

图.1B

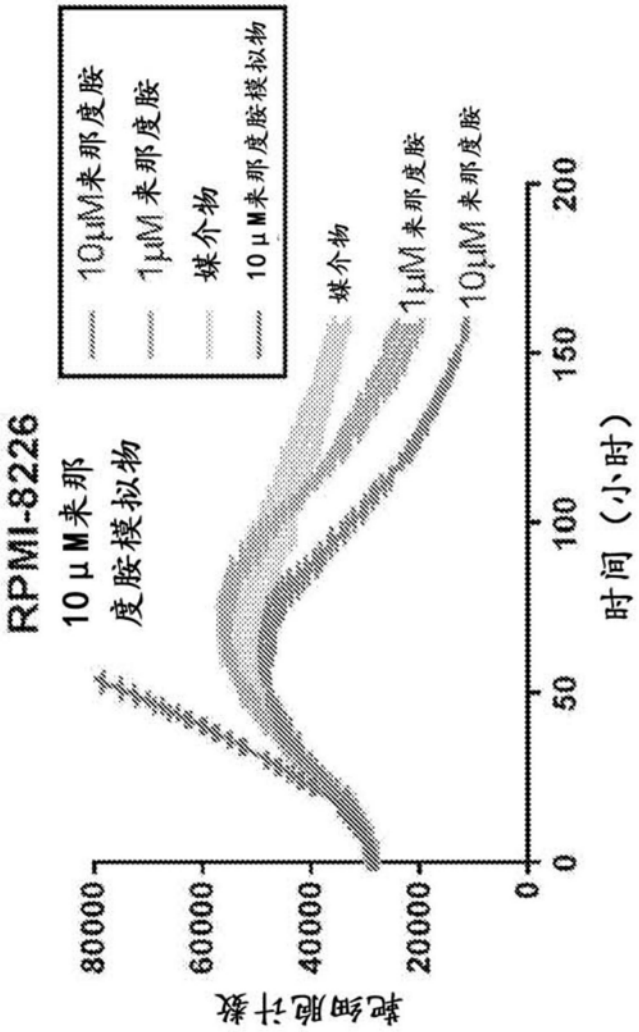

RPMI-8226
10 μ M来那
度胺模拟物
10μM来那度胺
1μM 来那度胺
媒介物
10 μ M来那度胺模拟物
靶细胞计数
80000
60000
40000
20000
0
0
50
100
150
200
时间（小时）
媒介物
1μM 来那度胺
10μM 来那度胺

图.1C

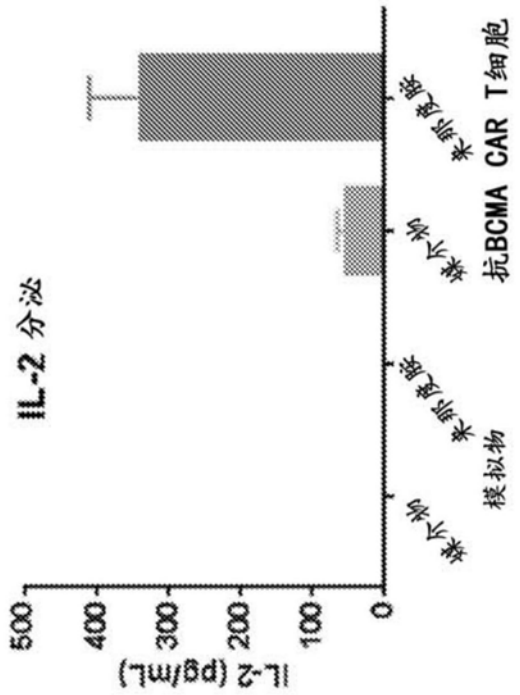

IL-2 分泌
IL-2 (pg/mL)
500
400
300
200
100
0
模拟物
抗BCMA CAR T细胞
来源于供体
来源于供体

图.2A

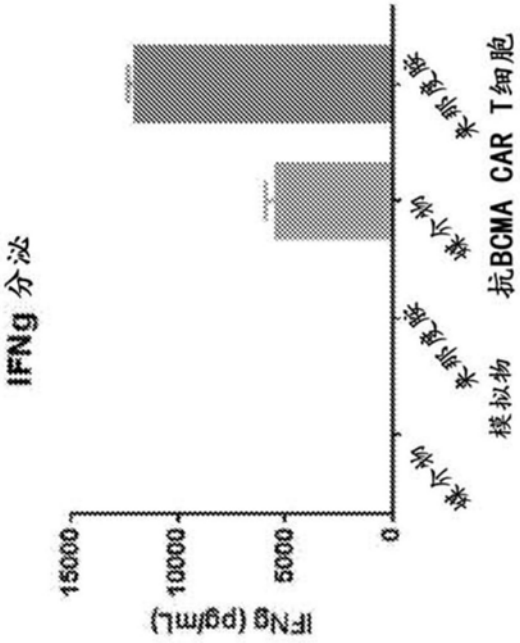

IFNg 分泌
IFNg (pg/mL)
15000
10000
5000
0
模拟物
抗BCMA CAR T细胞
来源于供体
来源于供体

图.2B

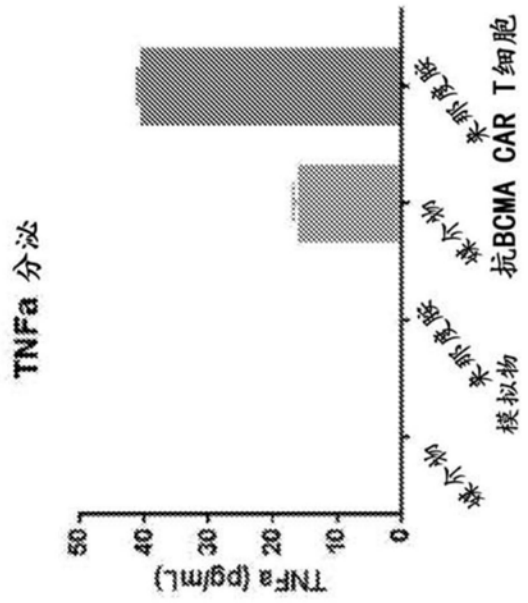

TNFa 分泌
TNFa (pg/mL)
50
40
30
20
10
0
未刺激
来自刺激物的模拟物
来自刺激物的抗BCMA CAR T细胞

图.2C

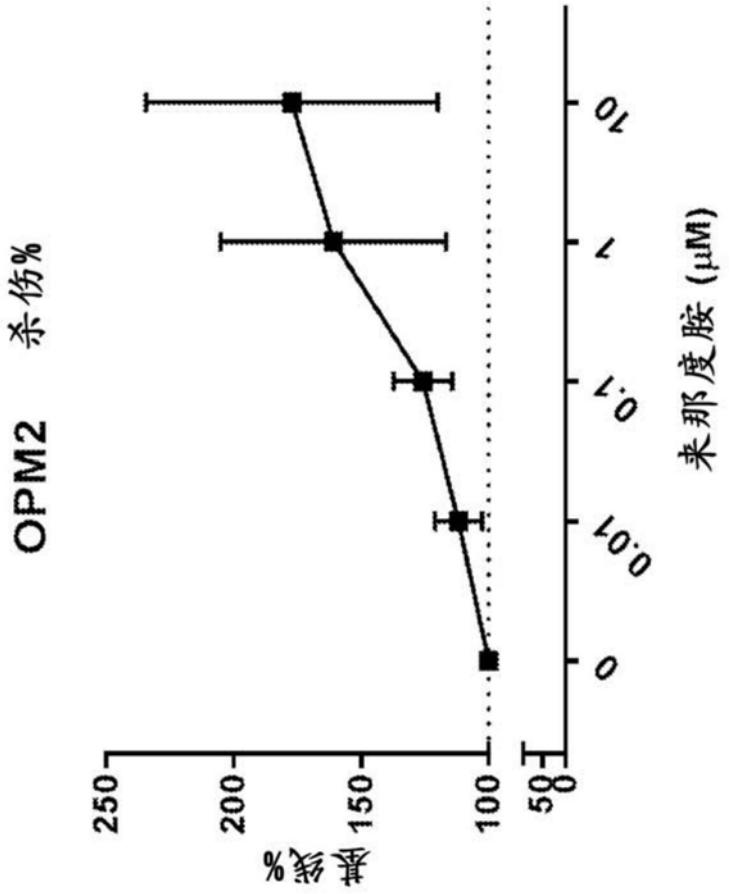

OPM2 杀伤%
基线%
250
200
150
100
50
0
10
1
0.1
0.01
0
来那度胺 (μM)

图.3A

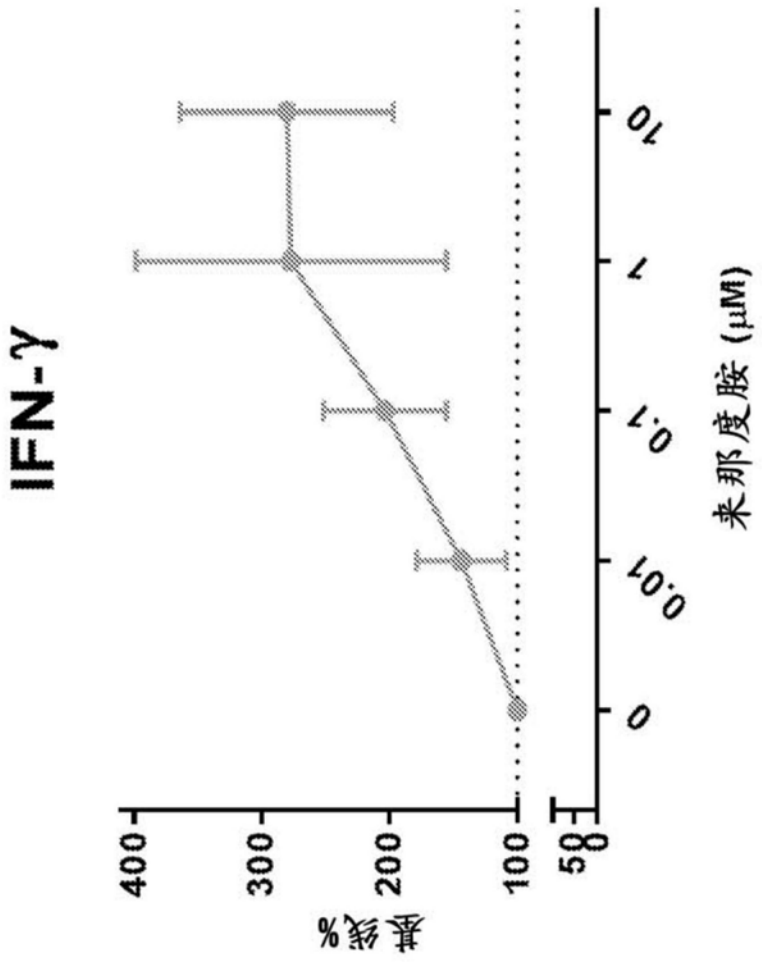


图.3B

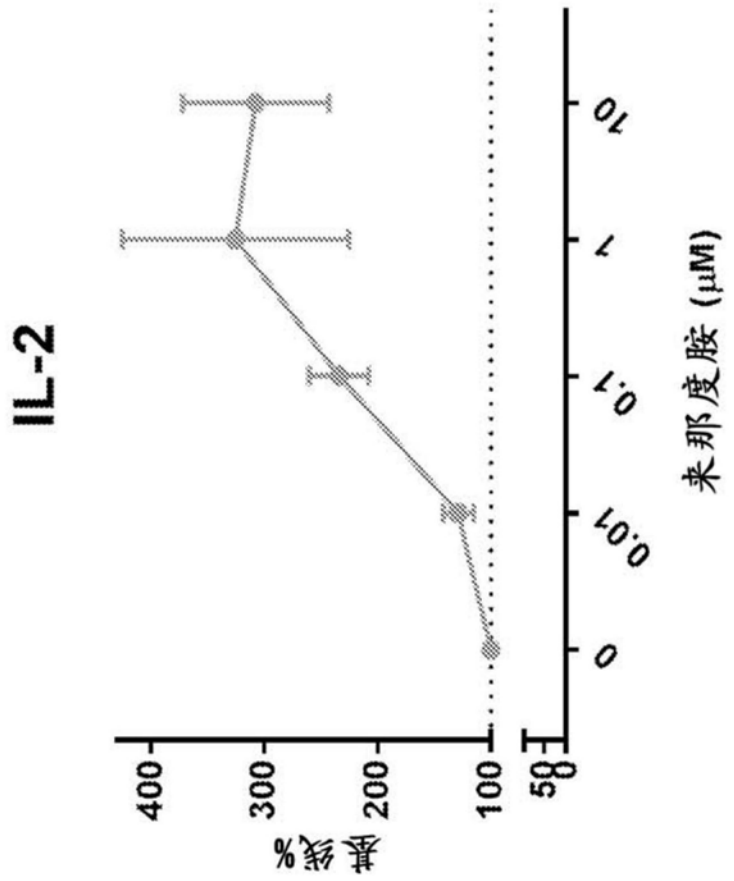


图.3C

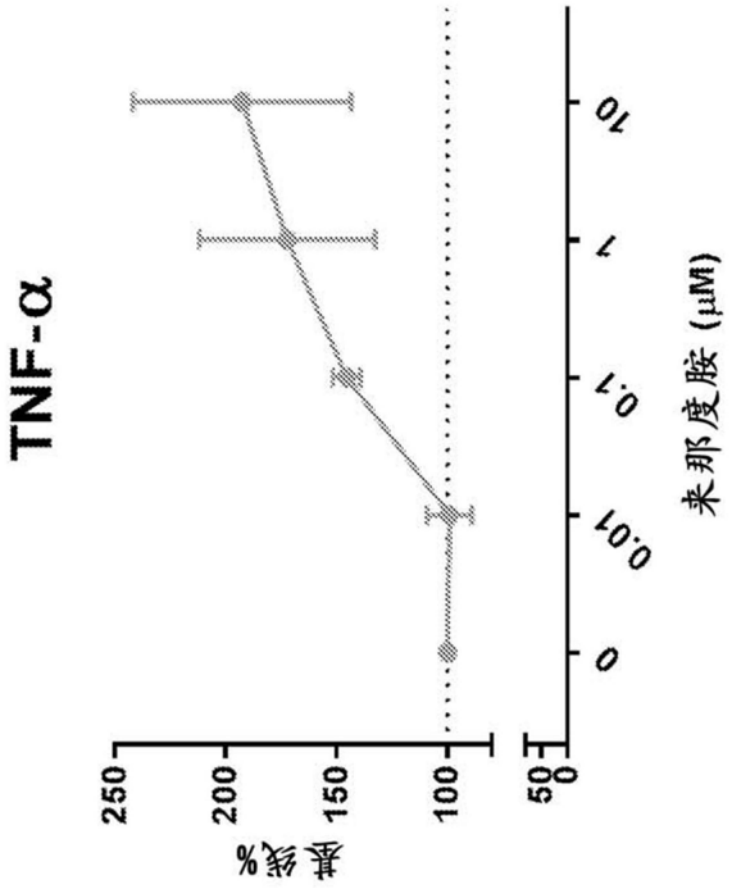


图.3D

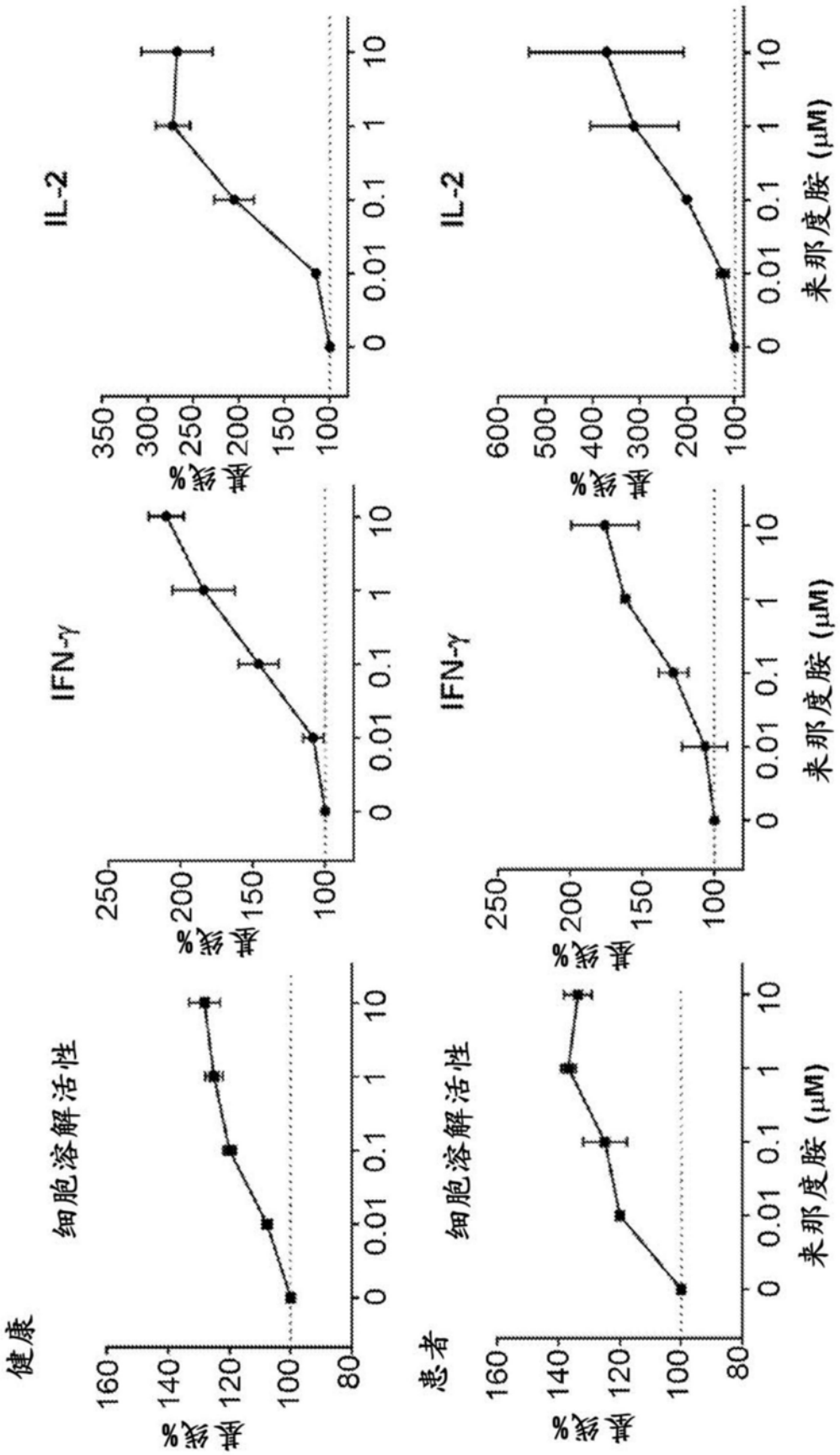

健康
患者
细胞溶解活性
IFN-γ
IL-2
裂解%
来那度胺 (μM)
0
0.01
0.1
1
10
80
100
120
140
160
100
150
200
250
100
200
300
350
100
200
300
400
500
600

图.3E

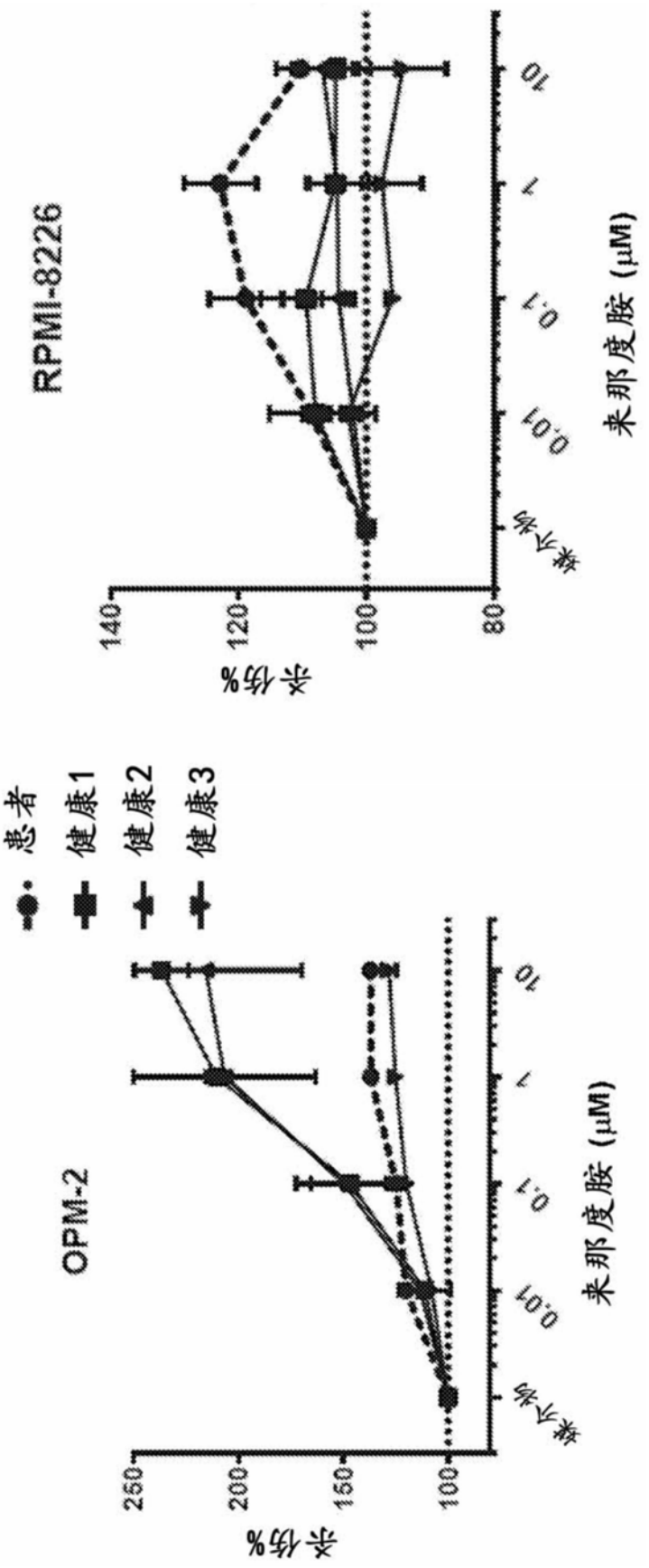

RPMI-8226
杀伤%
140
120
100
80
来那度胺 (μM)
10
1
0.1
0.01
未处理
OPM-2
杀伤%
250
200
150
100
来那度胺 (μM)
10
1
0.1
0.01
未处理
患者
健康1
健康2
健康3

图.3F

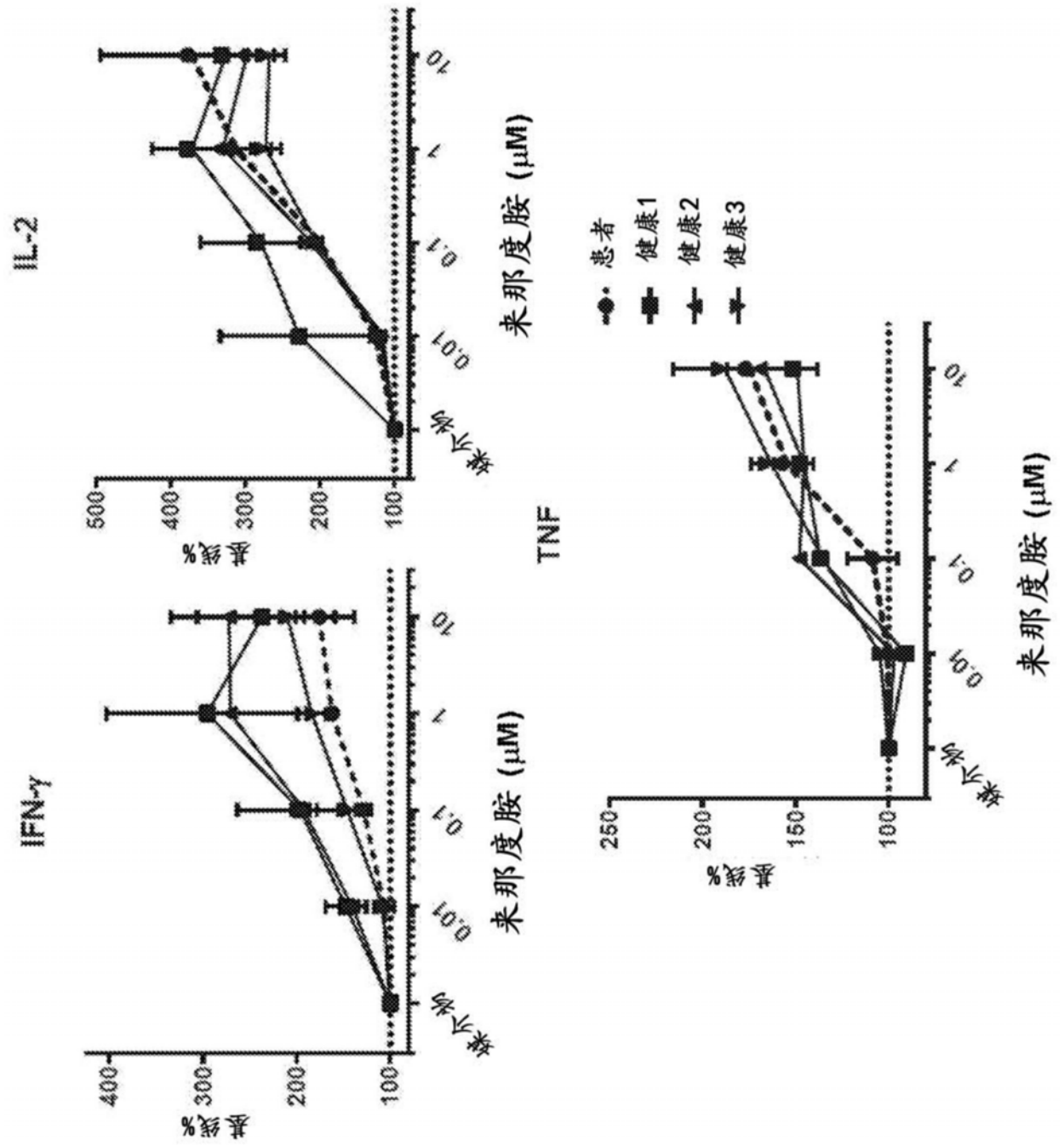


图.3G

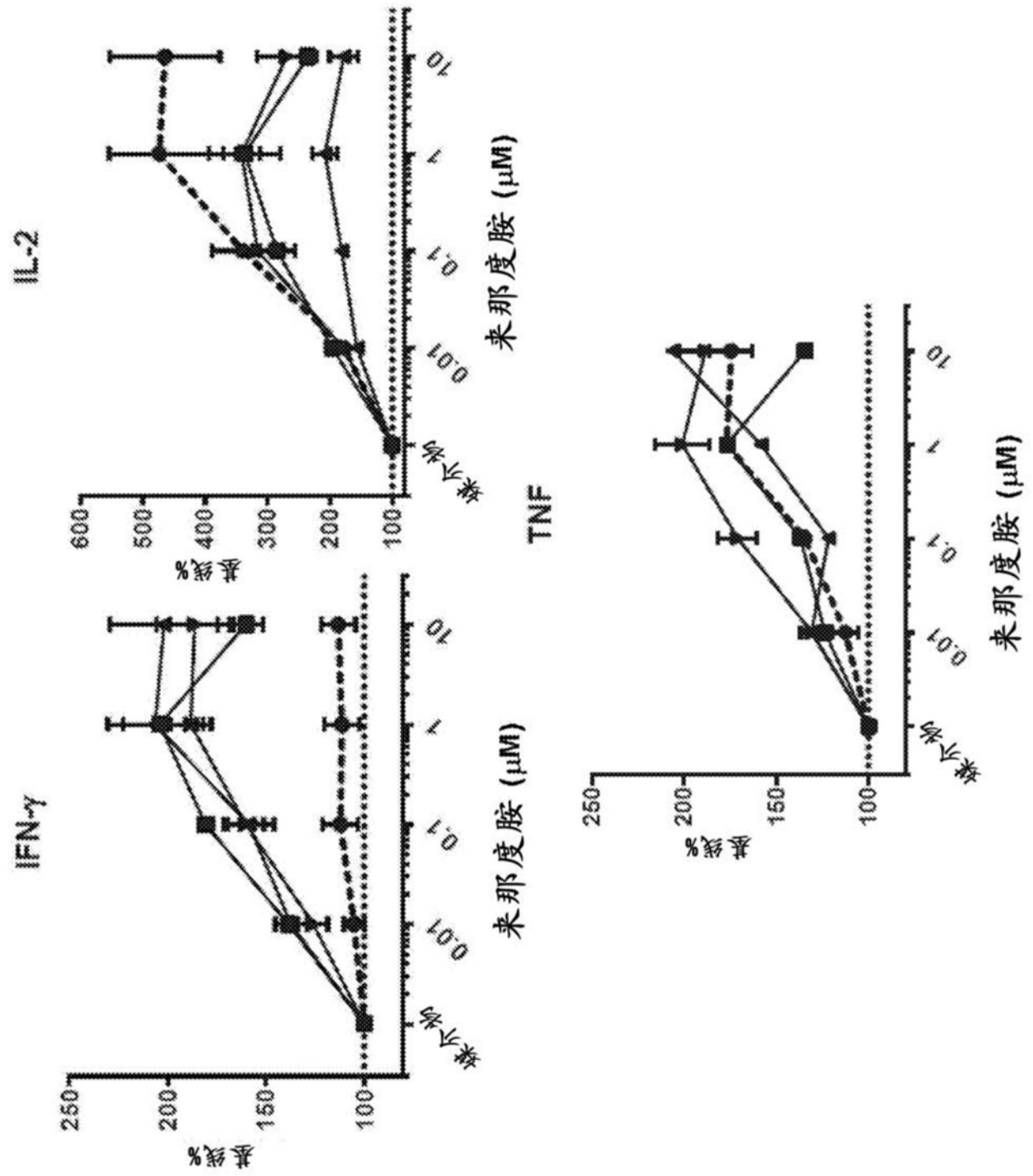

IL-2
IFN-γ
TNF
基线%
来那度胺 (μM)
0
0.01
0.1
1
10
100
150
200
250
300
400
500
600

图.3H

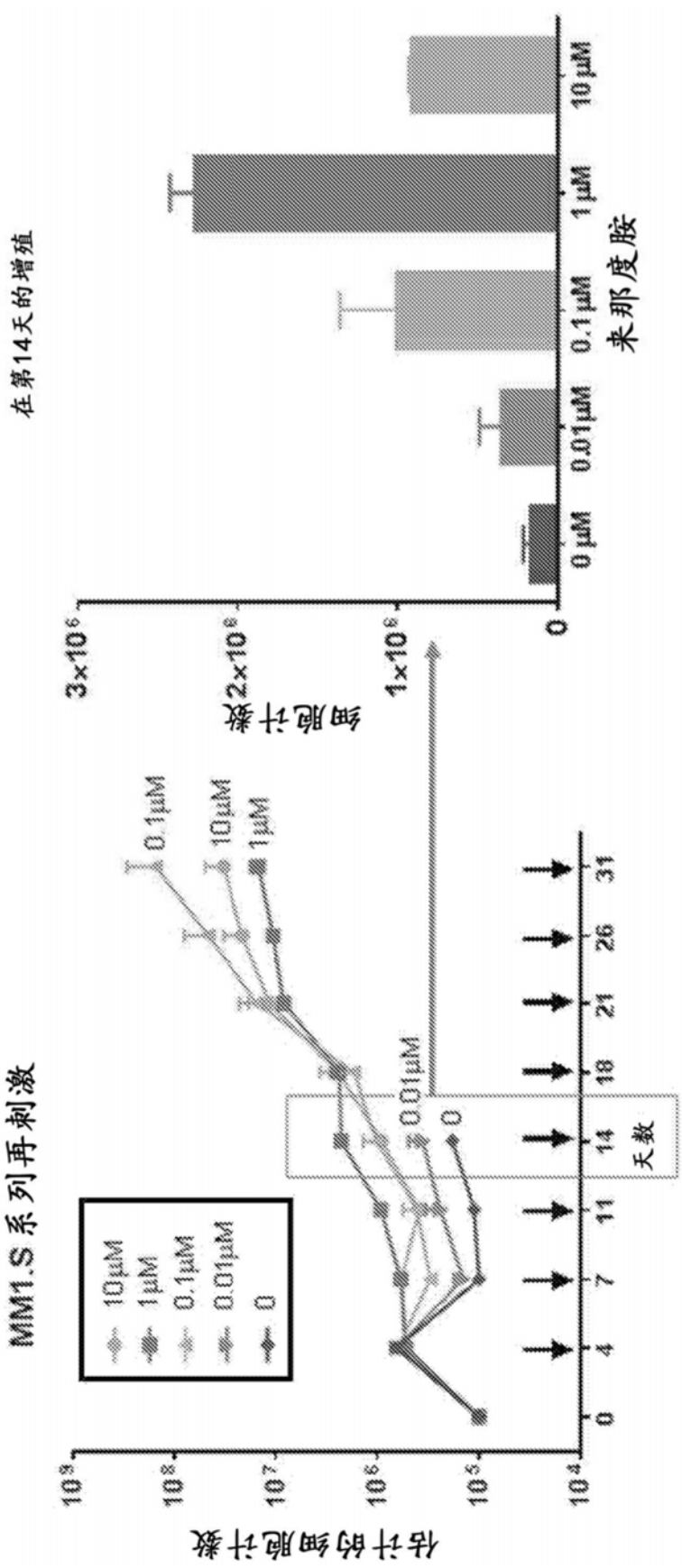

MM1.S系列再刺激
估计的细胞计数
天数
10μM
1μM
0.1μM
0.01μM
0
在第14天的增殖
细胞计数
来那度胺
0μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM

图.4A

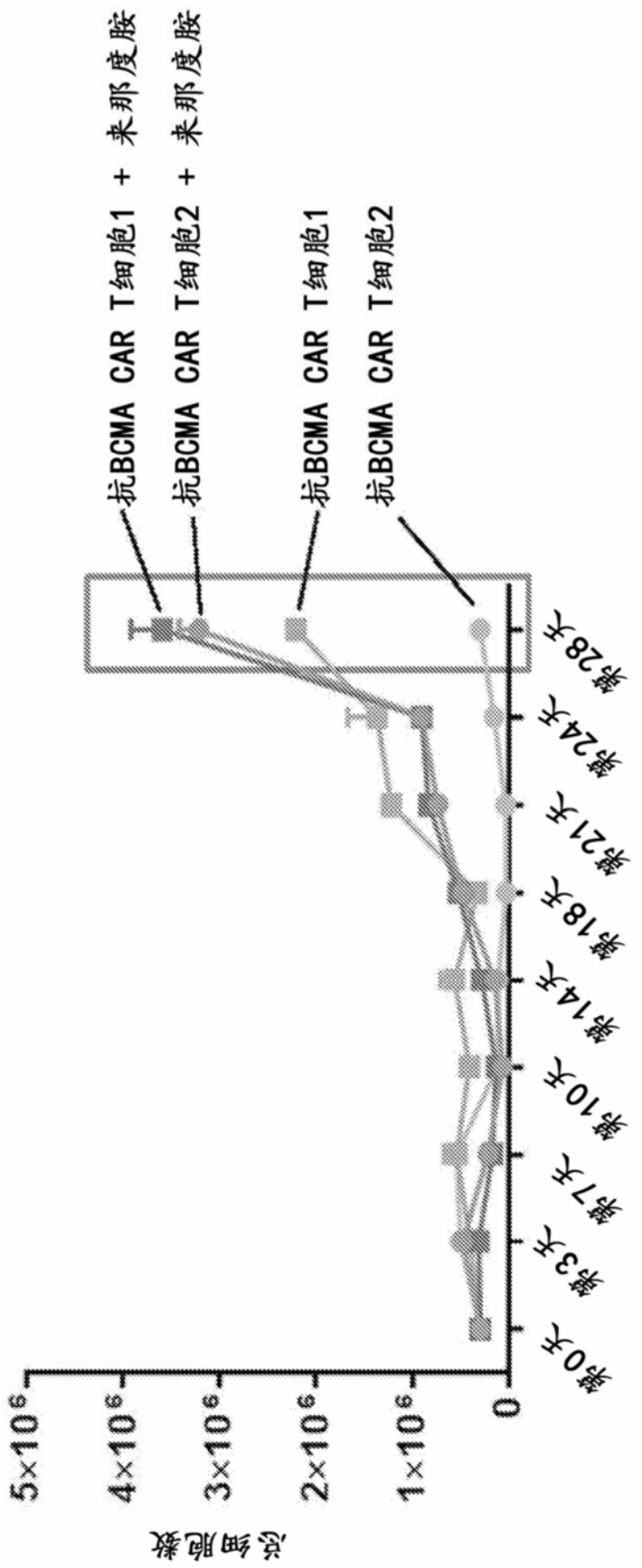

抗BCMA CAR T细胞1 + 来那度胺
抗BCMA CAR T细胞2 + 来那度胺
抗BCMA CAR T细胞1
抗BCMA CAR T细胞2
总细胞数
5×10^6
4×10^6
3×10^6
2×10^6
1×10^6
0
第0天
第3天
第7天
第10天
第14天
第18天
第21天
第24天
第28天

图.4B

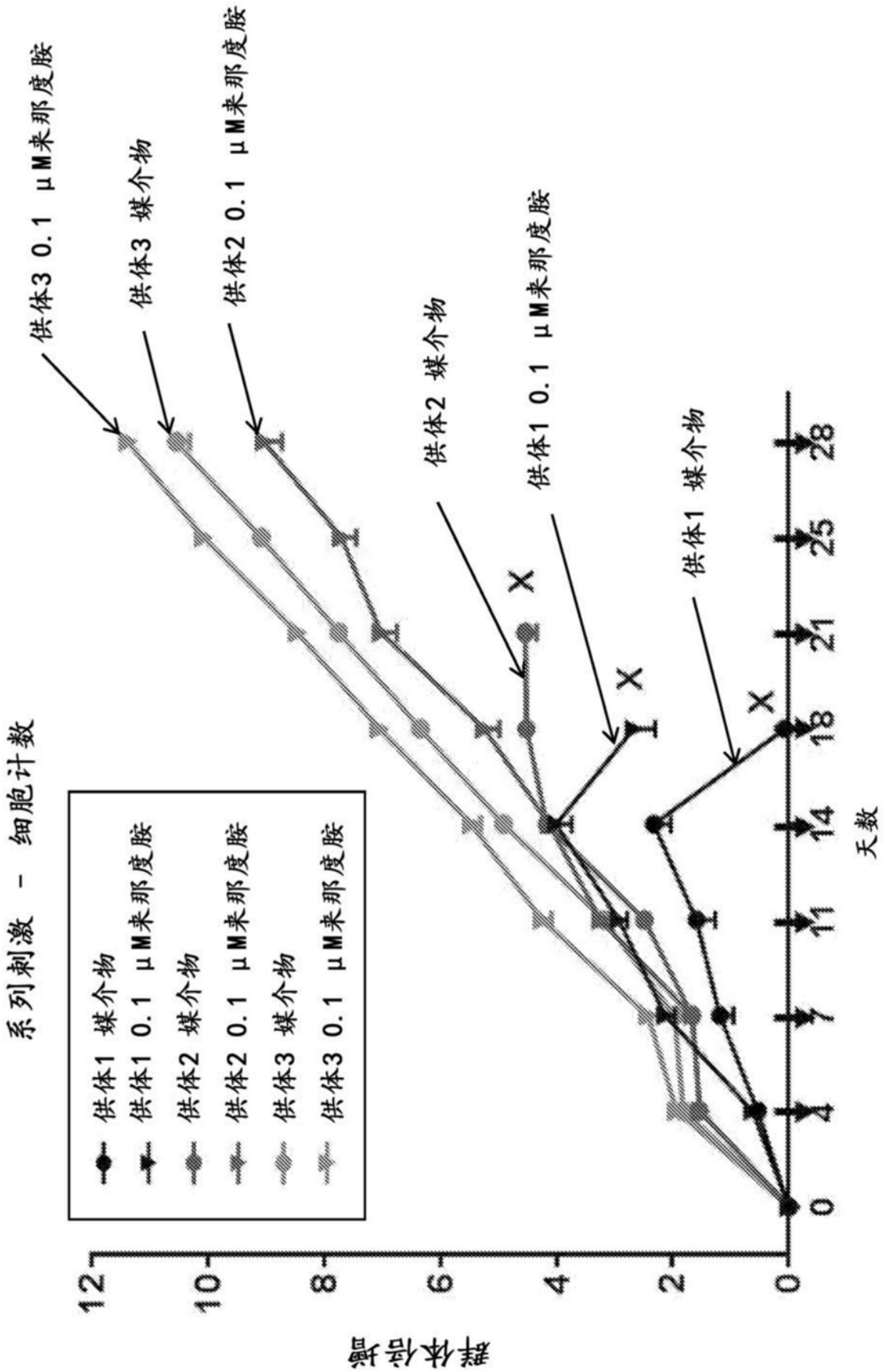

系列刺激 - 细胞计数
供体1 媒介物
供体1 0.1 μM来那度胺
供体2 媒介物
供体2 0.1 μM来那度胺
供体3 媒介物
供体3 0.1 μM来那度胺
群体倍增
天数
0
2
4
6
8
10
12
0
4
7
11
14
18
21
25
28
供体3 0.1 μM来那度胺
供体3 媒介物
供体2 0.1 μM来那度胺
供体2 媒介物
供体1 0.1 μM来那度胺
供体1 媒介物

图.5A

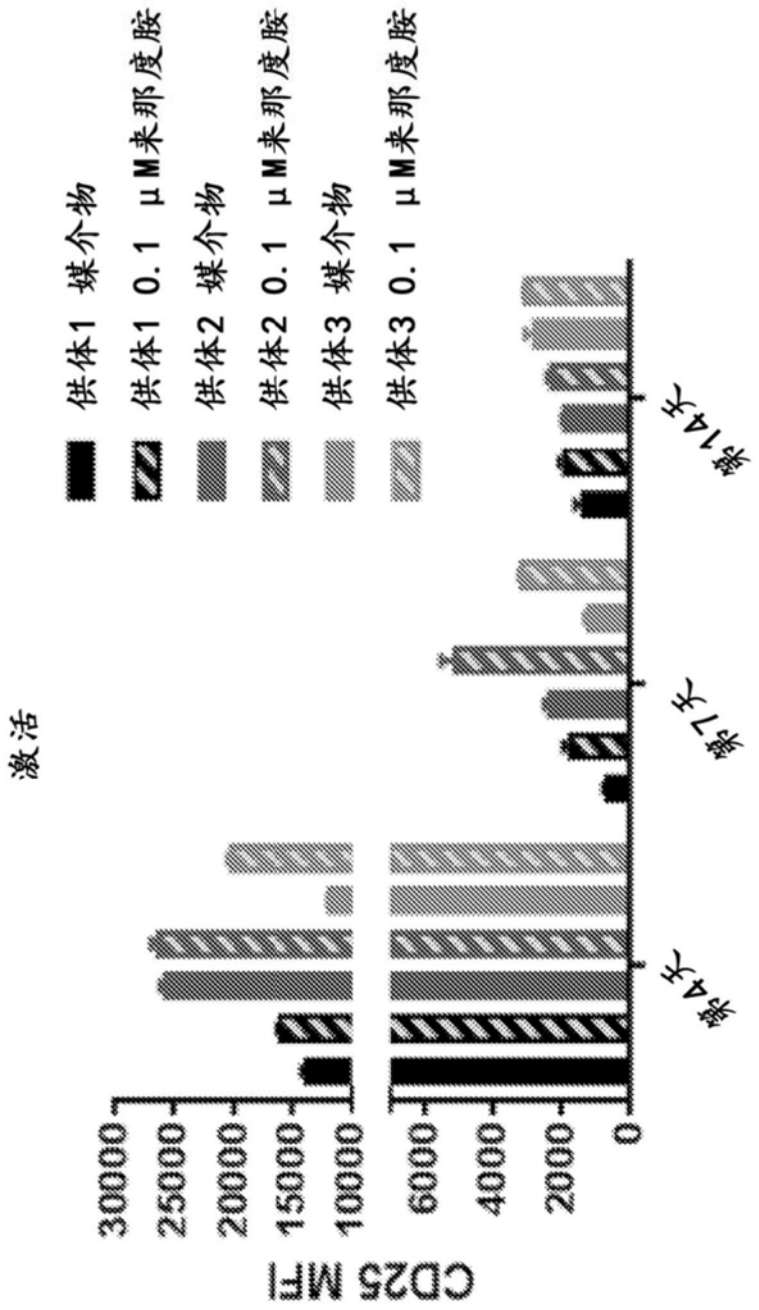

供体1 媒介物
供体1 0.1 μM来那度胺
供体2 媒介物
供体2 0.1 μM来那度胺
供体3 媒介物
供体3 0.1 μM来那度胺
激活
CD25 MFI
30000
25000
20000
15000
10000
6000
4000
2000
0
第4天
第7天
第14天

图.5B

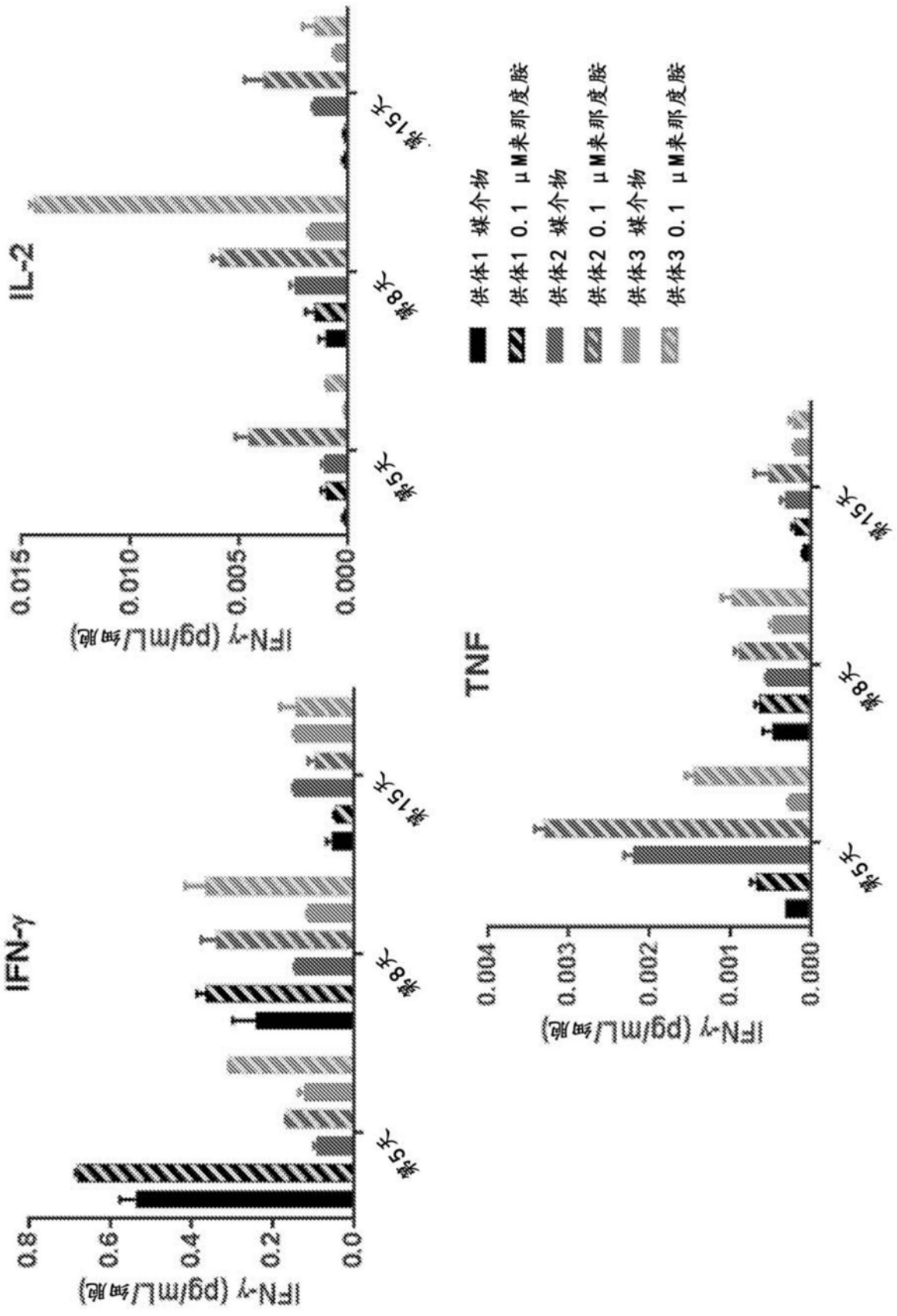

IL-2
IFN-γ (pg/mL/细胞)
0.015
0.010
0.005
0.000
第5天
第8天
第15天
IFN-γ
IFN-γ (pg/mL/细胞)
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
第5天
第8天
第15天
TNF
IFN-γ (pg/mL/细胞)
0.004
0.003
0.002
0.001
0.000
第5天
第8天
第15天
供体1 媒介物
供体1 0.1 μM来那度胺
供体2 媒介物
供体2 0.1 μM来那度胺
供体3 媒介物
供体3 0.1 μM来那度胺

图.5C

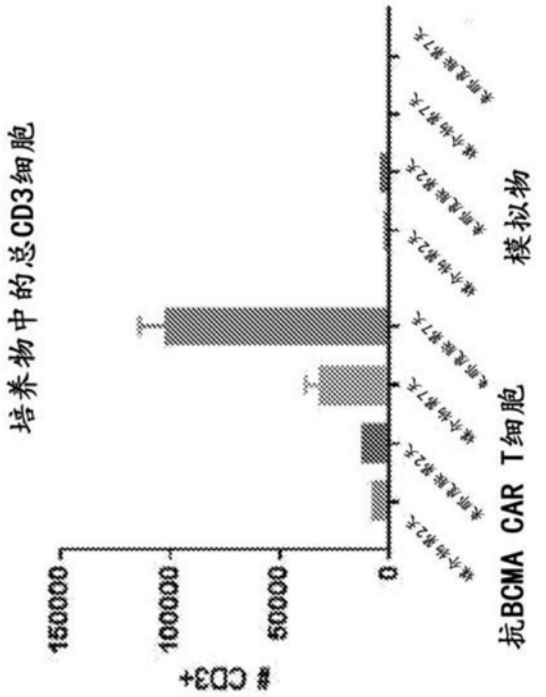

培养物中的总CD3细胞
CD3+
150000
100000
50000
0
抗BCMA CAR T细胞
模拟物

图.6A

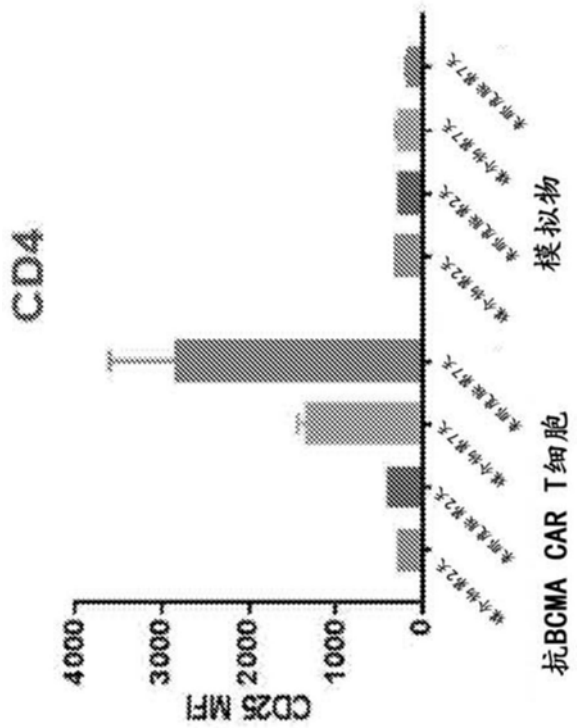

CD4
CD25 MFI
4000
3000
2000
1000
0
抗BCMA CAR T细胞
模拟物

图.6B

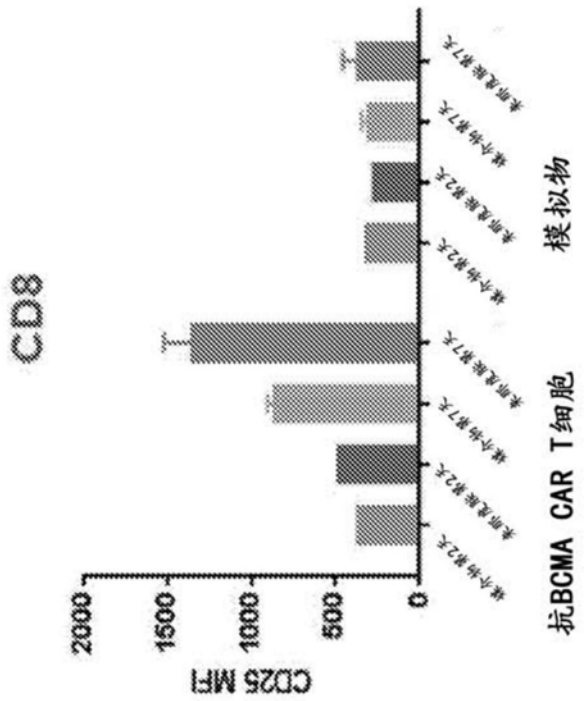


图.6C

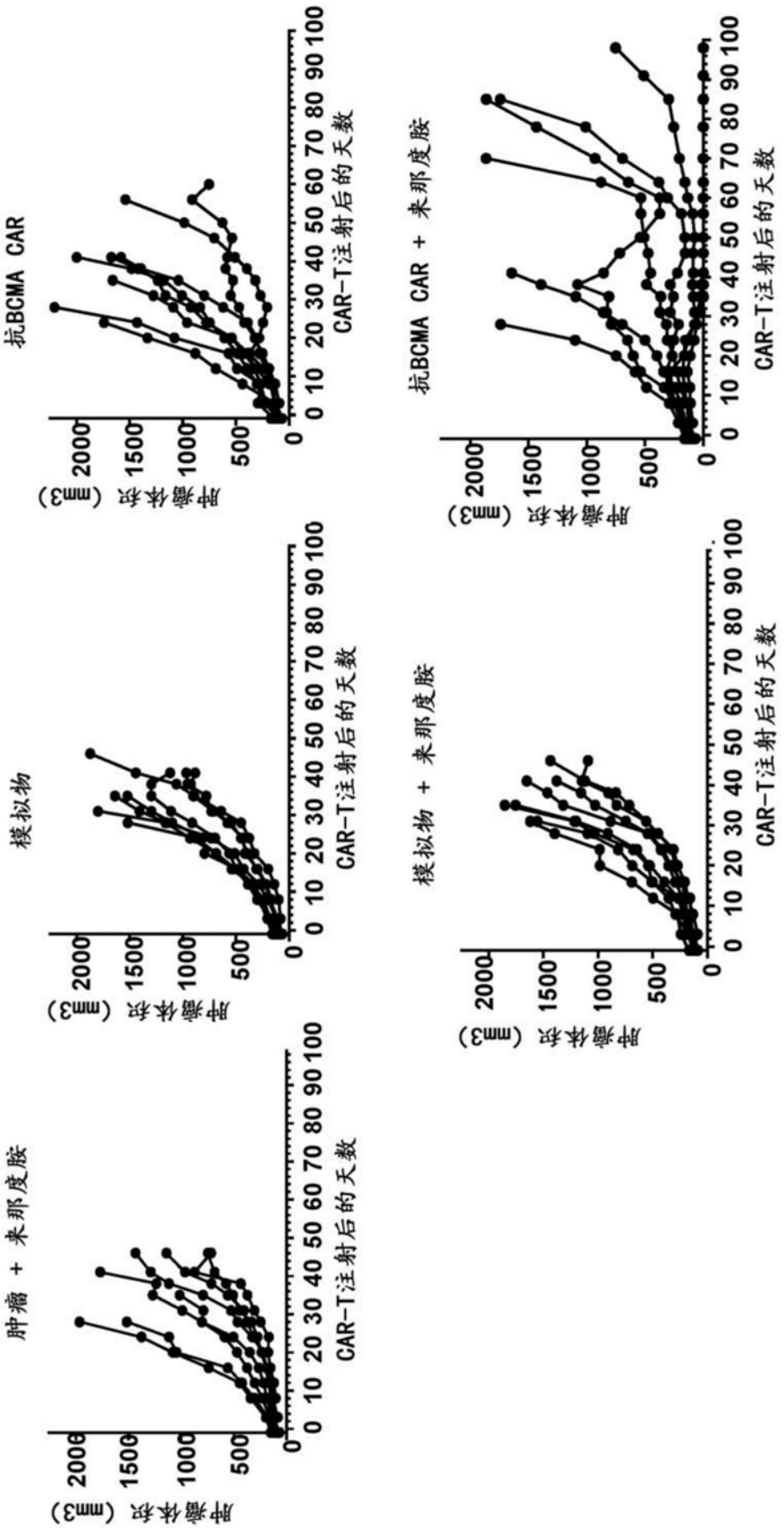

肿瘤 + 来那度胺
模拟物
模拟物 + 来那度胺
抗BCMA CAR
抗BCMA CAR + 来那度胺
肿瘤体积 (mm3)
CAR-T注射后的天数
0
500
1000
1500
2000
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

图.7A

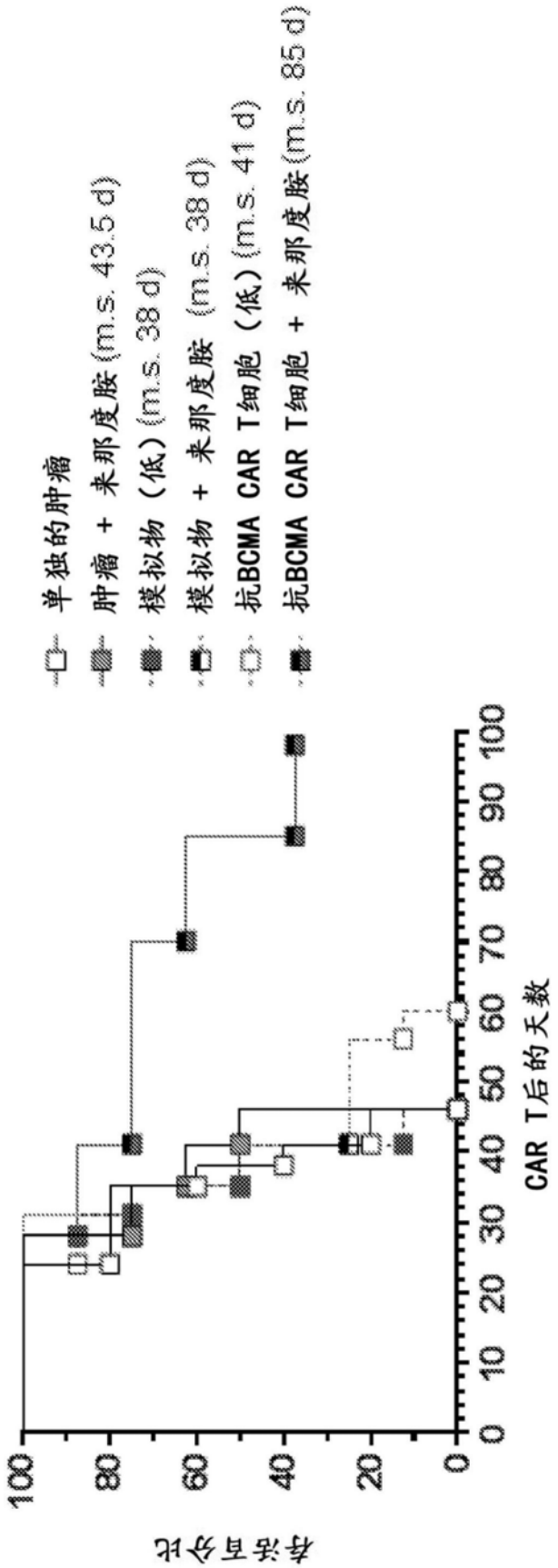

单独的肿瘤
肿瘤 + 来那度胺 (m.s. 43.5 d)
模拟物 (低) (m.s. 38 d)
模拟物 + 来那度胺 (m.s. 38 d)
抗BCMA CAR T细胞 (低) (m.s. 41 d)
抗BCMA CAR T细胞 + 来那度胺 (m.s. 85 d)
存活百分比
100
80
60
40
20
0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
CAR T后的天数

图.7B

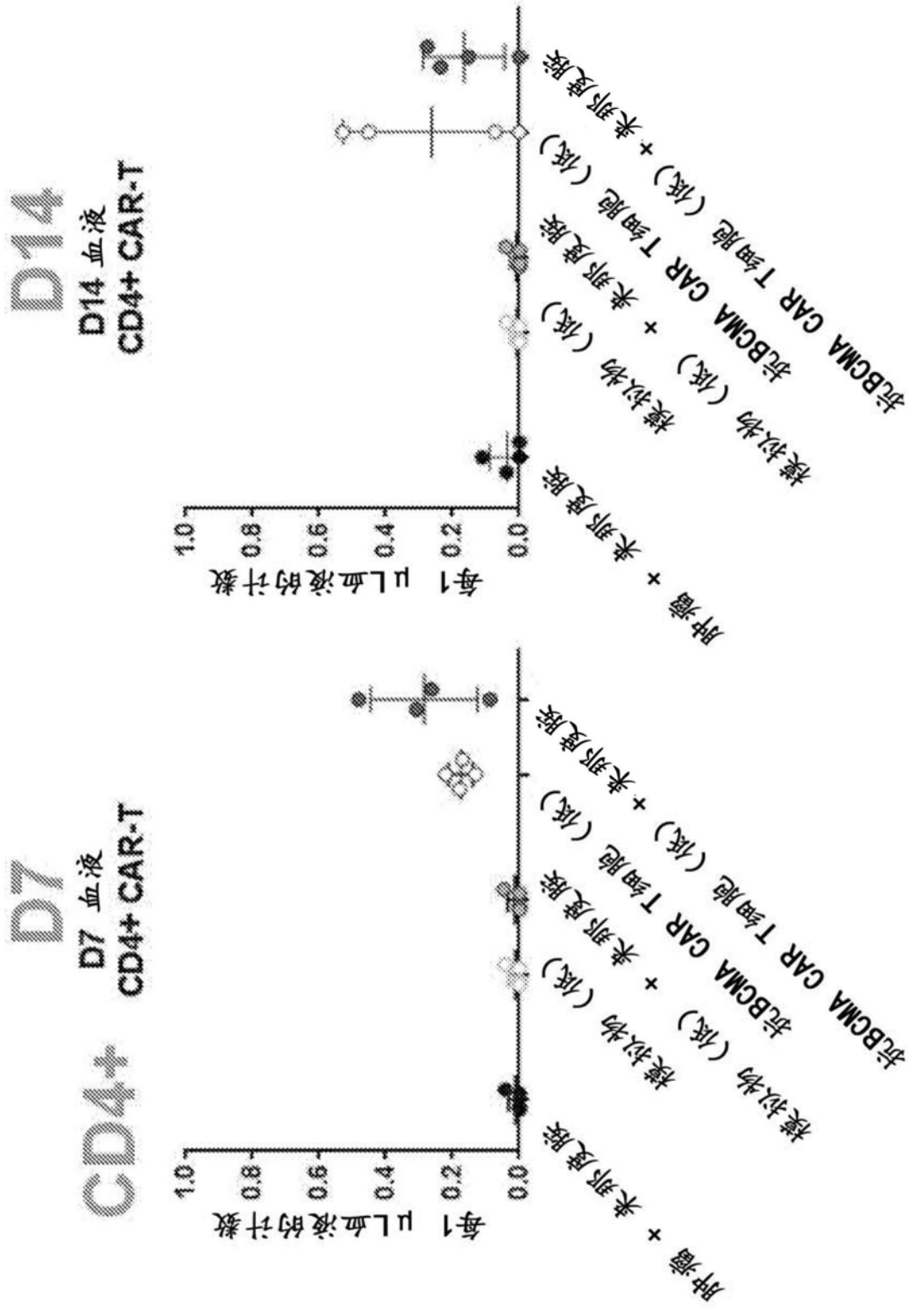

D14
D14 血液
CD4+ CAR-T
每1 μL血液的计数
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
肿瘤 × 未转导除
模拟物（低）
模拟物（低）+ 未转导除
抗BCMA CAR T细胞（低）
抗BCMA CAR T细胞（低）+ 未转导除
D7
D7 血液
CD4+ CAR-T
CD4+
每1 μL血液的计数
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
肿瘤 × 未转导除
模拟物（低）
模拟物（低）+ 未转导除
抗BCMA CAR T细胞（低）
抗BCMA CAR T细胞（低）+ 未转导除

图.8A

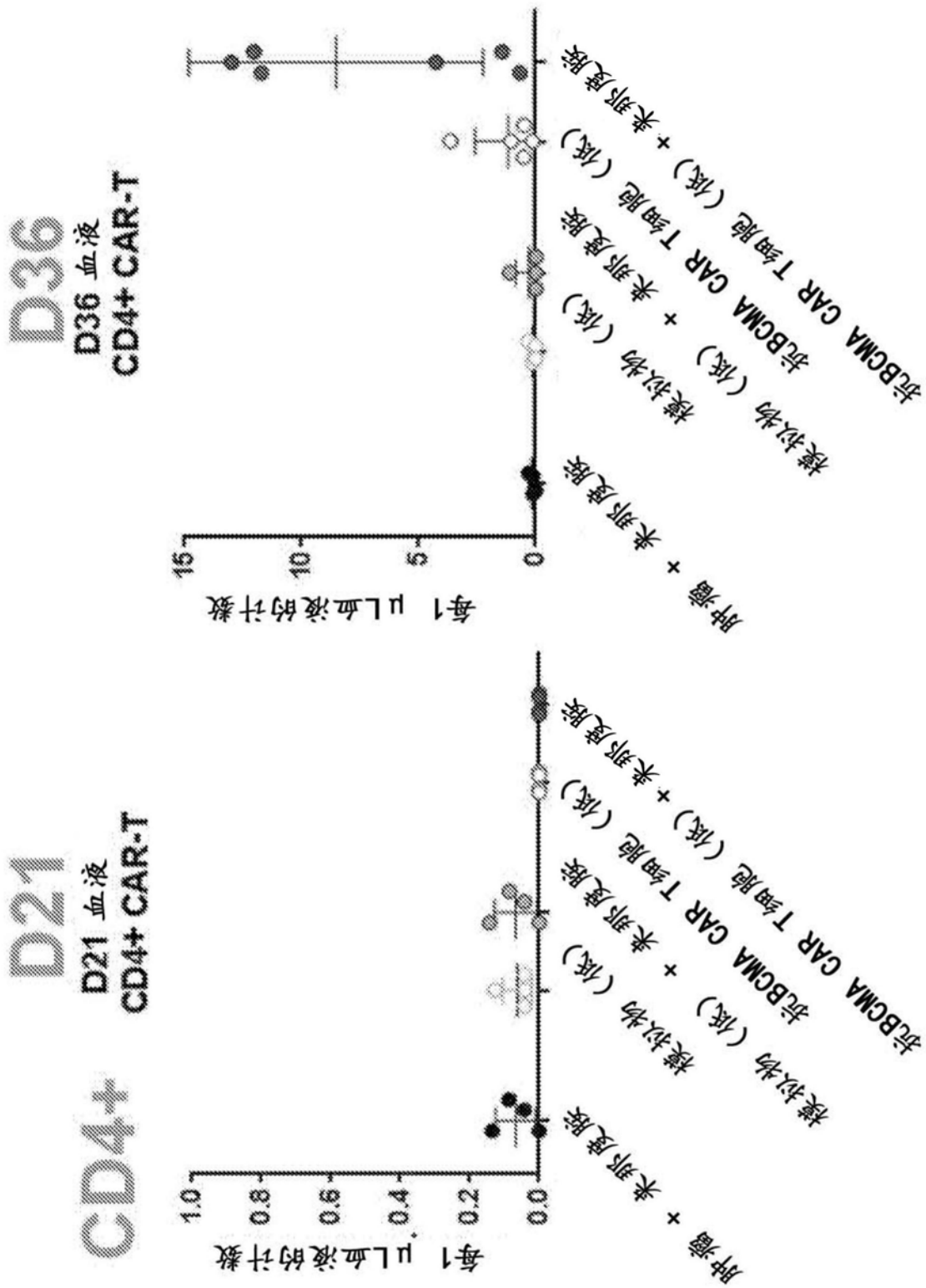

D36
D36 血液
CD4+ CAR-T
每1 μL血液的计数
15
10
5
0
抑制 + 未刺激的
模拟物 (低)
模拟物 (低) + 未刺激的
抗BCMA CAR T细胞 (低)
抗BCMA CAR T细胞 (低) + 未刺激的
D21
D21 血液
CD4+ CAR-T
CD4+
每1 μL血液的计数
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
抑制 + 未刺激的
模拟物 (低)
模拟物 (低) + 未刺激的
抗BCMA CAR T细胞 (低)
抗BCMA CAR T细胞 (低) + 未刺激的

图.8B

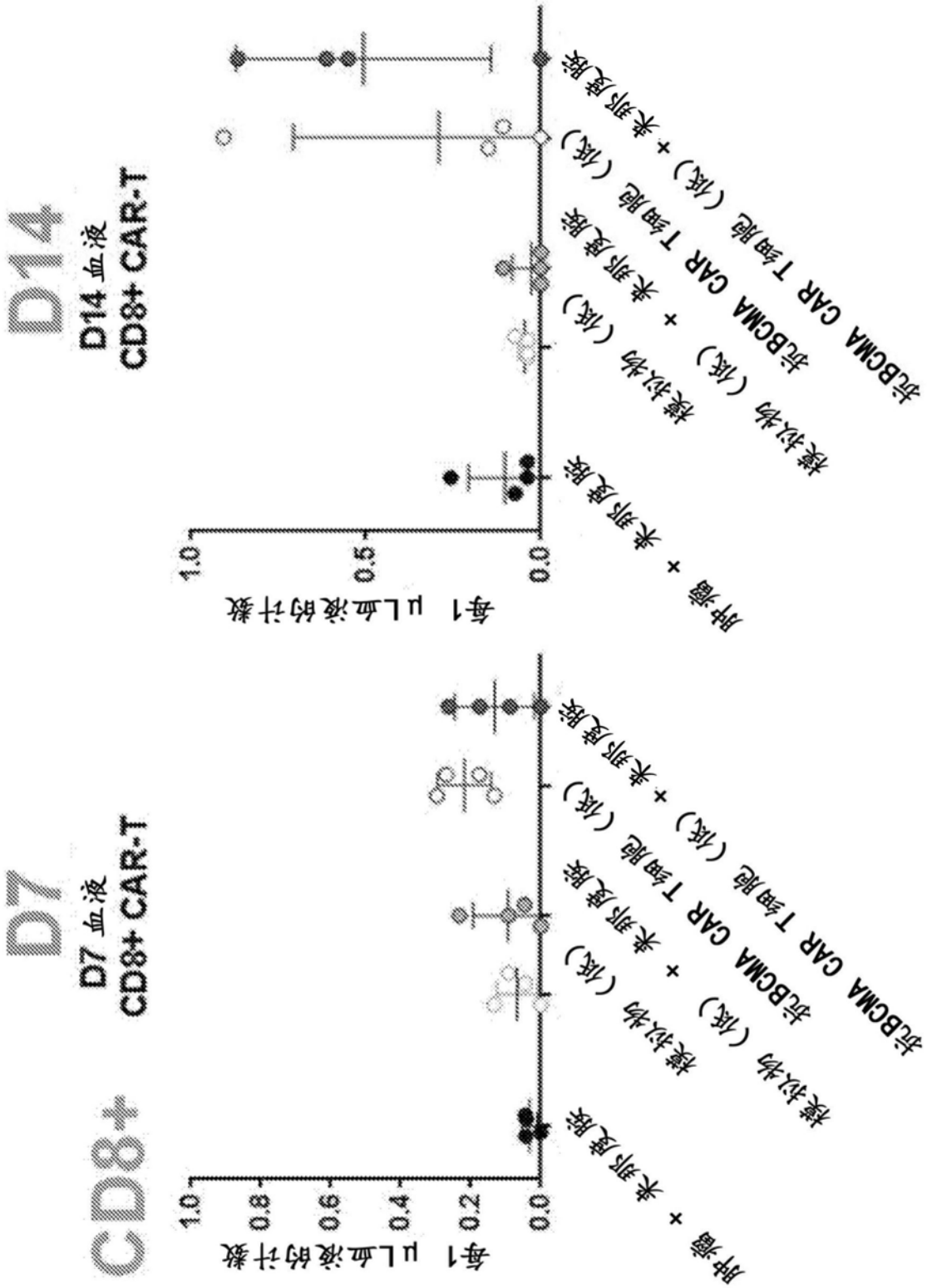

D14
D14 血液
CD8+ CAR-T
每1 μL血液的计数
1.0
0.5
0.0
肿瘤 + 未转导除
模拟物（低）
模拟物（低） + 未转导除
抗BCMA CAR T细胞（低）
抗BCMA CAR T细胞（低） + 未转导除
D7
D7 血液
CD8+ CAR-T
CD8+
每1 μL血液的计数
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
肿瘤 + 未转导除
模拟物（低）
模拟物（低） + 未转导除
抗BCMA CAR T细胞（低）
抗BCMA CAR T细胞（低） + 未转导除

图.8C

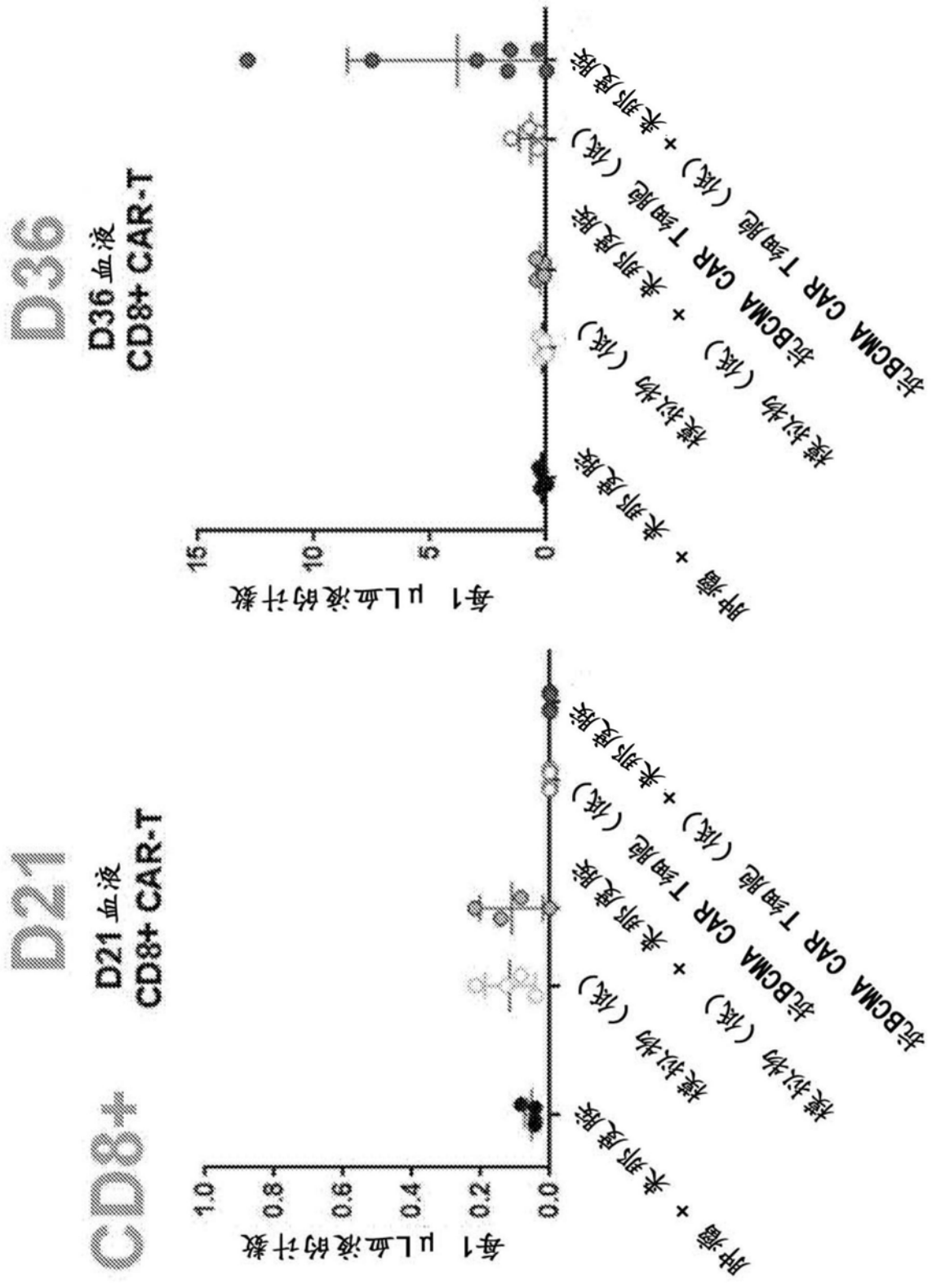

D36
D36 血液
CD8+ CAR-T
每1 μL血液的计数
15
10
5
0
肿瘤 + 未转导靶
模拟物 (低)
抗BCMA CAR T细胞 (低)
模拟物 (低) + 未转导靶
抗BCMA CAR T细胞 (低) + 未转导靶
D21
CD8+
D21 血液
CD8+ CAR-T
每1 μL血液的计数
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
肿瘤 + 未转导靶
模拟物 (低)
抗BCMA CAR T细胞 (低)
模拟物 (低) + 未转导靶
抗BCMA CAR T细胞 (低) + 未转导靶

图.8D

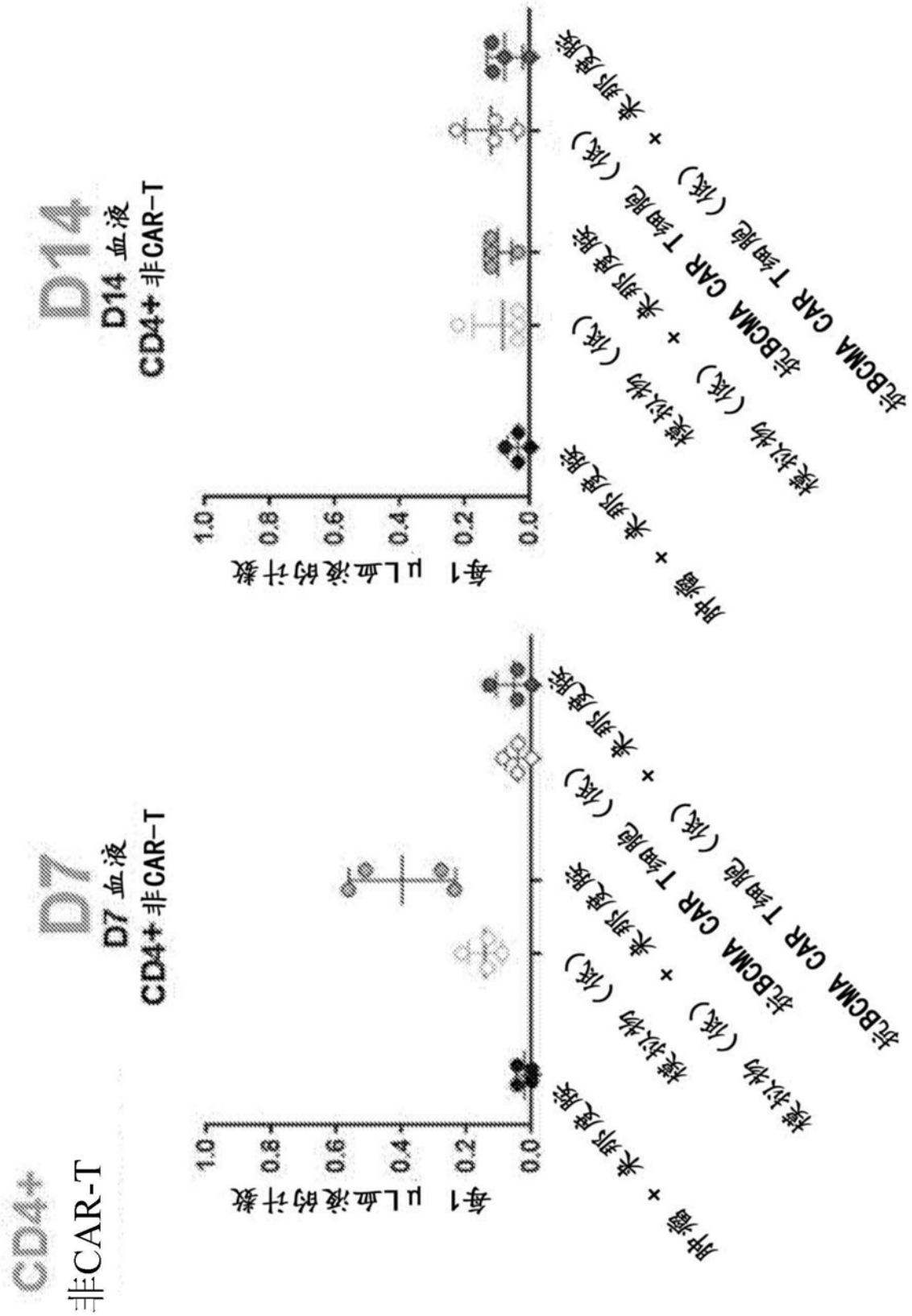

CD4+
非CAR-T
D7
D7 血液
CD4+非CAR-T
每1 μL血液的计数
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
肿瘤 + 未转导的
模拟物 (低)
模拟物 (低) + 未转导的
抗BCMA CAR T细胞 (低)
抗BCMA CAR T细胞 (低) + 未转导的
D14
D14 血液
CD4+非CAR-T
每1 μL血液的计数
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
肿瘤 + 未转导的
模拟物 (低)
模拟物 (低) + 未转导的
抗BCMA CAR T细胞 (低)
抗BCMA CAR T细胞 (低) + 未转导的

图.8E

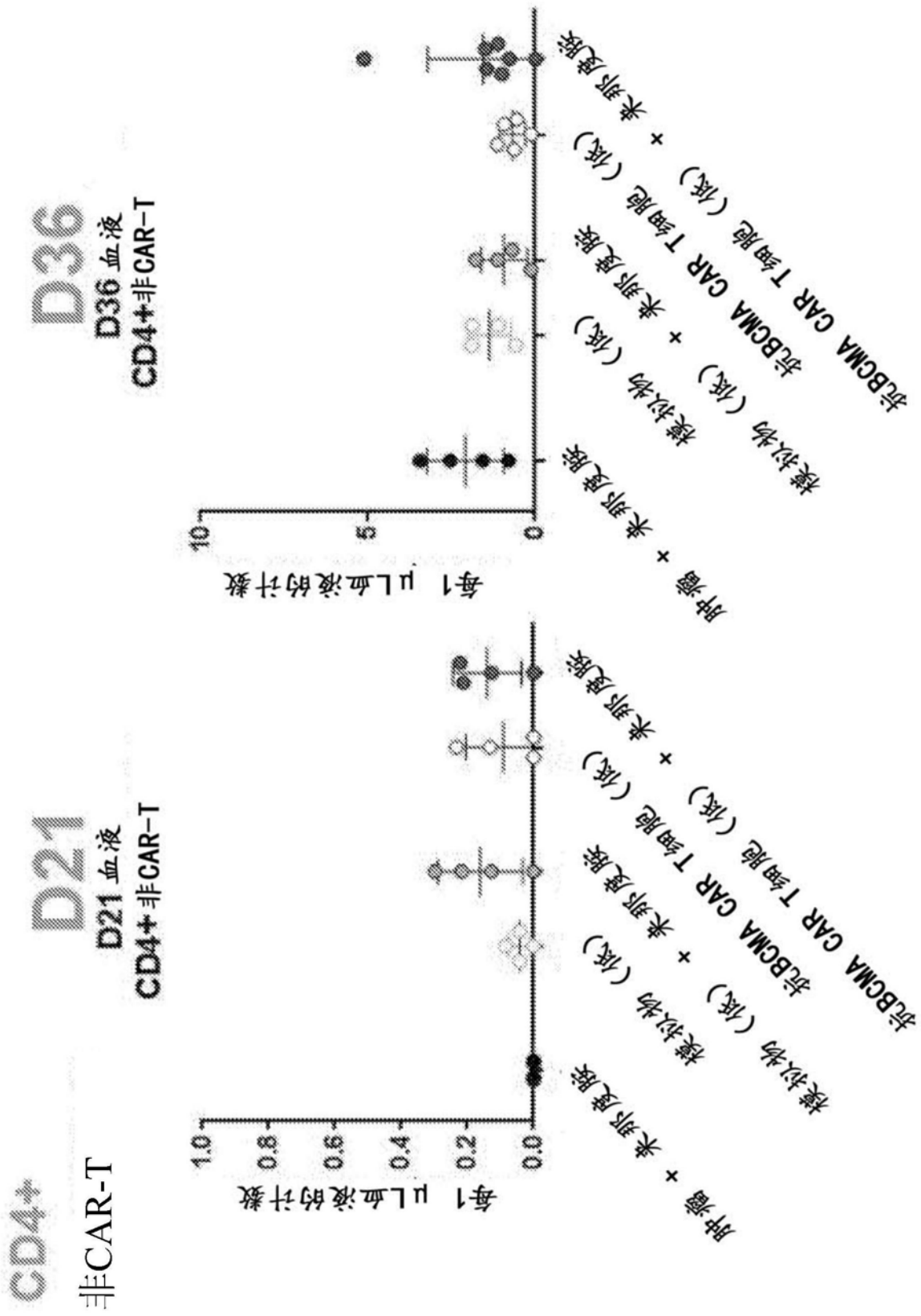

CD4+
非CAR-T
D21
D21 血液
CD4+非CAR-T
每1 μL血液的计数
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
肿瘤 + 未转导靶
模拟物 (低)
模拟物 (低) + 未转导靶
抗BCMA CAR T细胞 (低)
抗BCMA CAR T细胞 (低) + 未转导靶
D36
D36 血液
CD4+非CAR-T
每1 μL血液的计数
10
5
0
肿瘤 + 未转导靶
模拟物 (低)
模拟物 (低) + 未转导靶
抗BCMA CAR T细胞 (低)
抗BCMA CAR T细胞 (低) + 未转导靶

图.8F

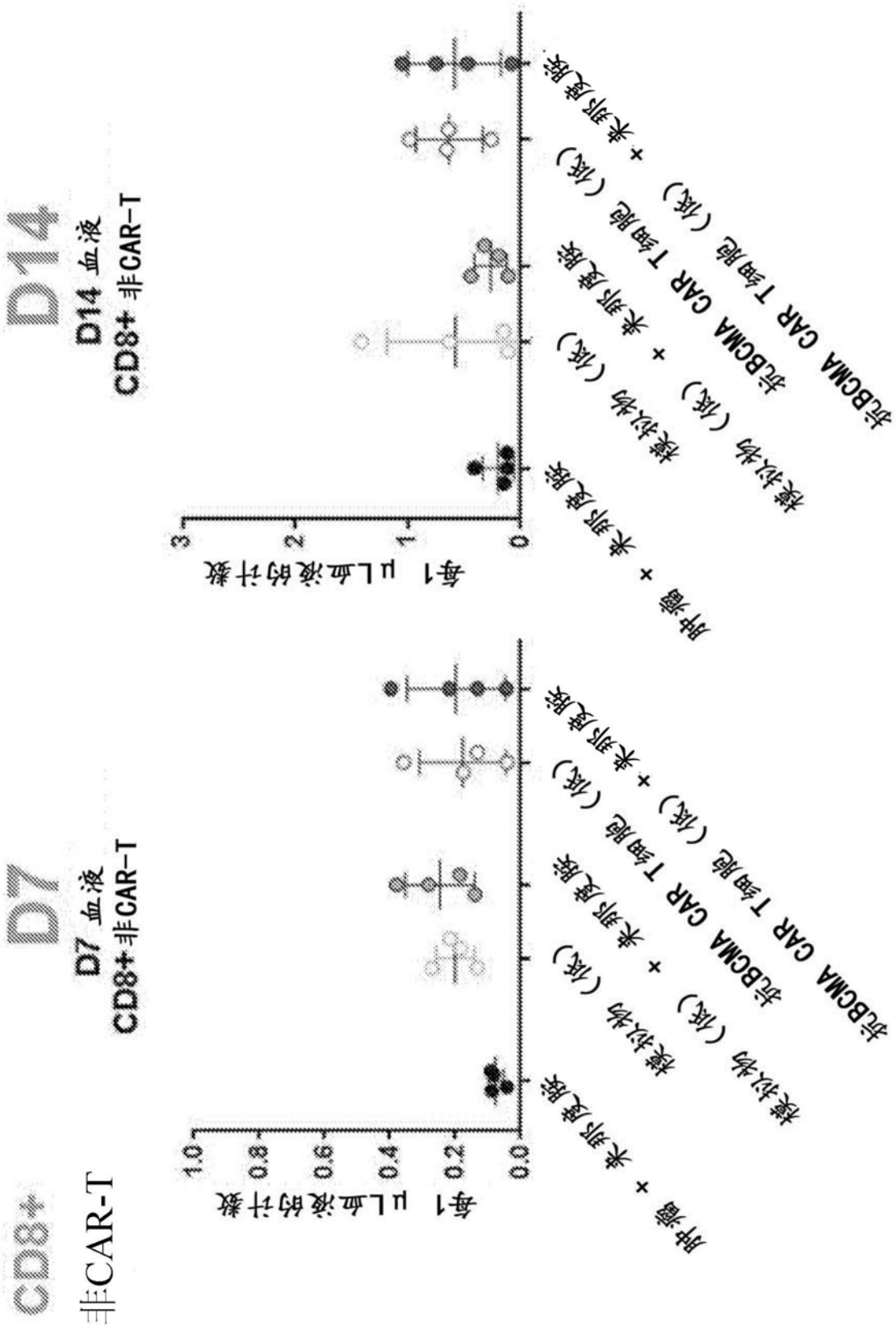

CD8+
非CAR-T
D7
D7 血液
CD8+ 非CAR-T
每1 μL血液的计数
肿瘤 + 未转导的
模拟物 (-ve)
模拟物 (-ve) + 未转导的
抗BCMA CAR T细胞 (-ve)
抗BCMA CAR T细胞 (-ve) + 未转导的
D14
D14 血液
CD8+ 非CAR-T
每1 μL血液的计数
肿瘤 + 未转导的
模拟物 (-ve)
模拟物 (-ve) + 未转导的
抗BCMA CAR T细胞 (-ve)
抗BCMA CAR T细胞 (-ve) + 未转导的

图.8G

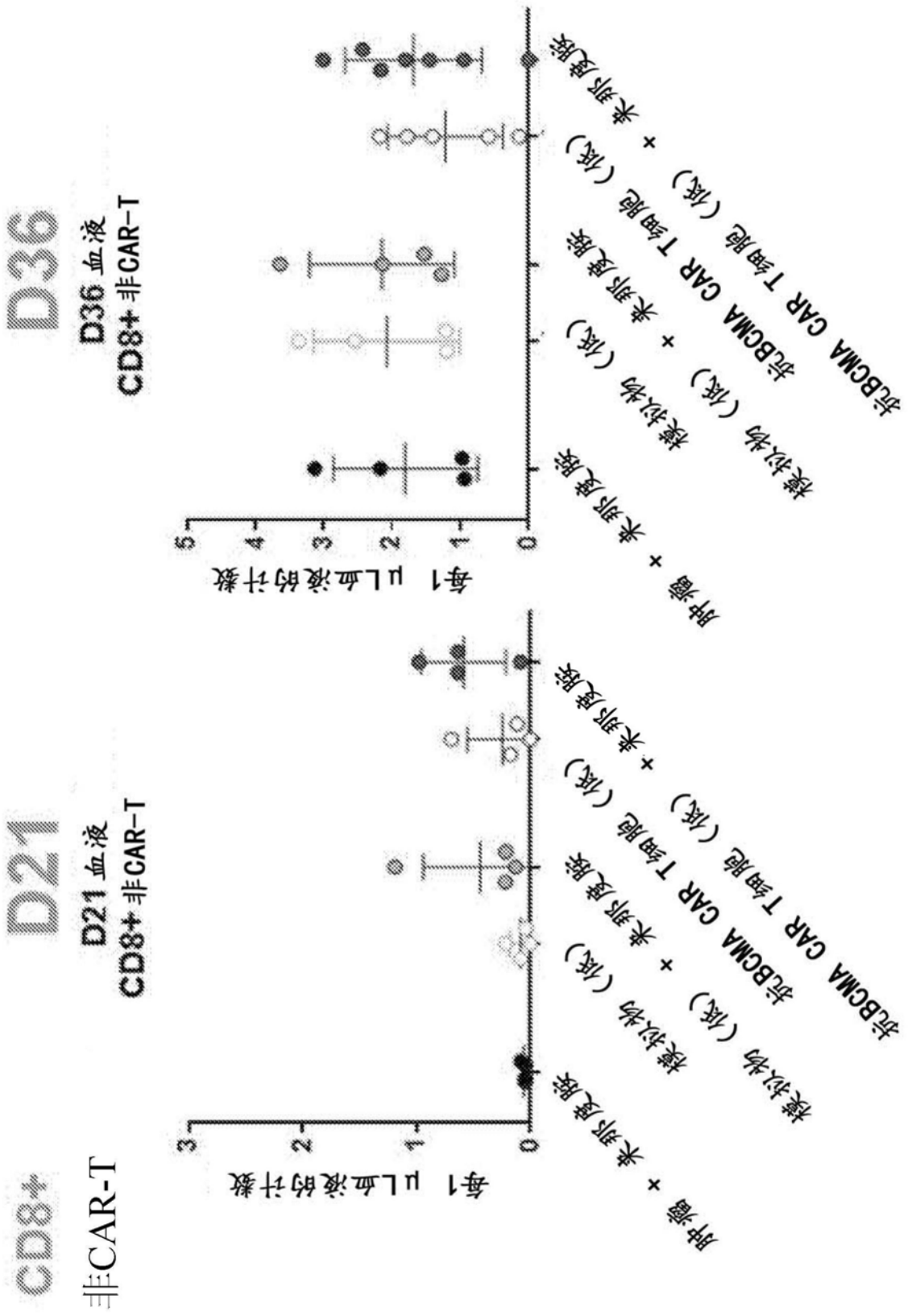

CD8+
非CAR-T
D21
D21 血液
CD8+ 非CAR-T
每1 μL血液的计数
肿瘤 + 未转导的
模拟的 (低) + 未转导的
抗BCMA CAR T细胞 (低) + 未转导的
D36
D36 血液
CD8+ 非CAR-T
每1 μL血液的计数
肿瘤 + 未转导的
模拟的 (低) + 未转导的
抗BCMA CAR T细胞 (低) + 未转导的

图.8H

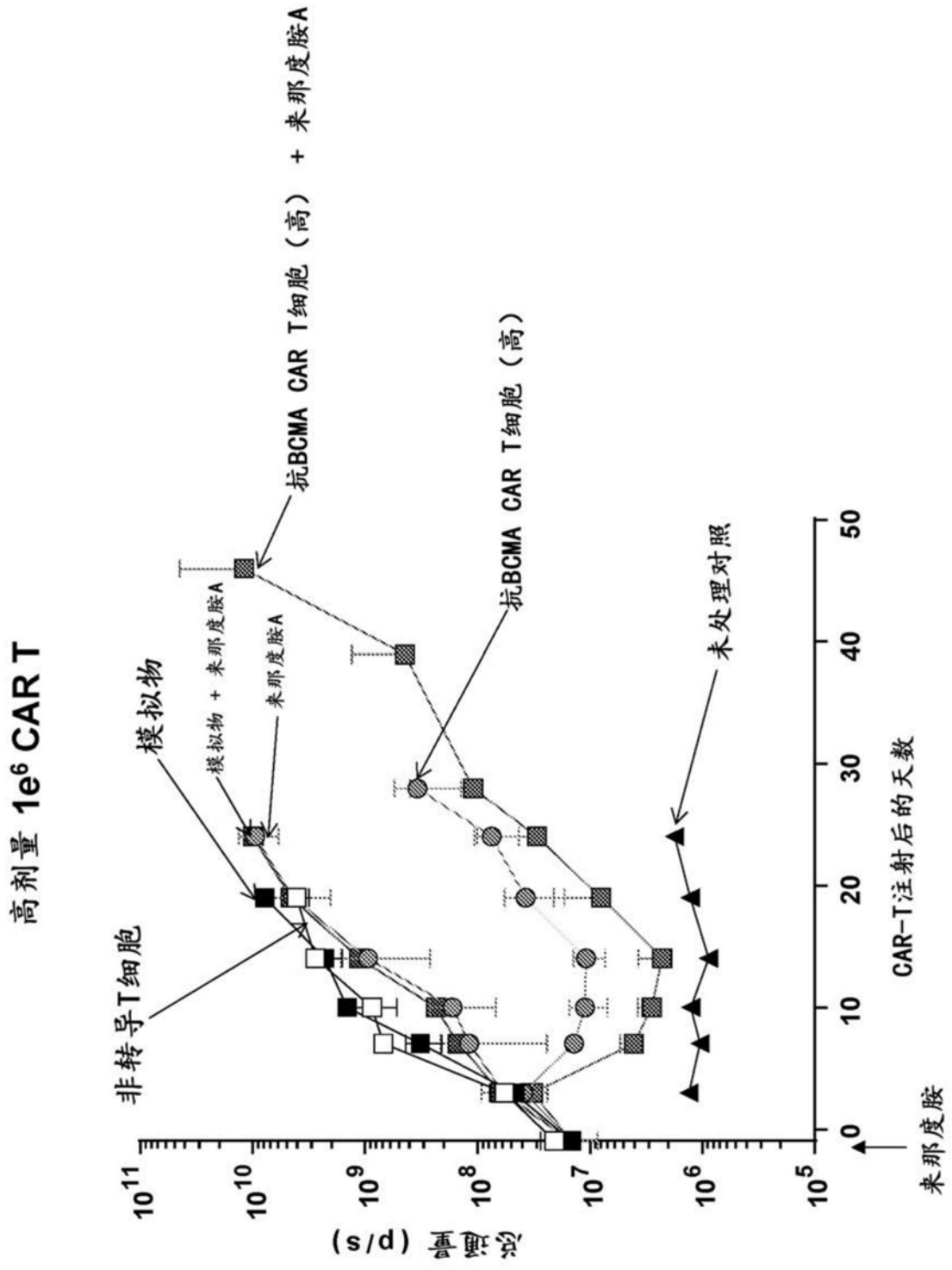

高剂量 1e6 CAR T
非转导T细胞
模拟物
模拟物 + 来那度胺A
来那度胺A
抗BCMA CAR T细胞（高） + 来那度胺A
抗BCMA CAR T细胞（高）
未处理对照
总通量 (p/s)
CAR-T注射后的天数
来那度胺

图.9A

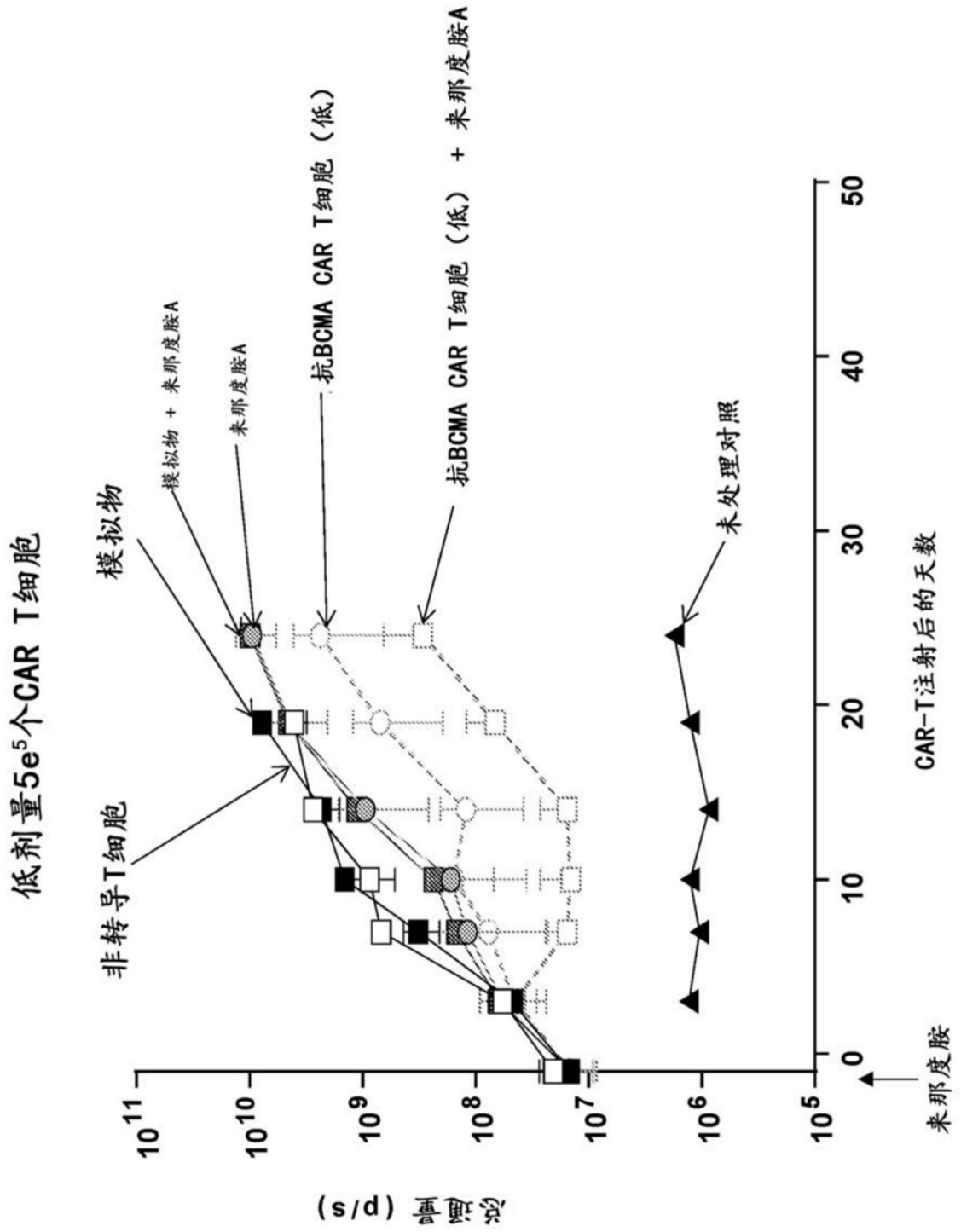

低剂量5e5个CAR T细胞
模拟物
非转导T细胞
模拟物 + 来那度胺A
来那度胺A
抗BCMA CAR T细胞（低）
抗BCMA CAR T细胞（低） + 来那度胺A
未处理对照
来那度胺
CAR-T注射后的天数
0
10
20
30
40
50
10^{11}
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
(p/s)

图.9B

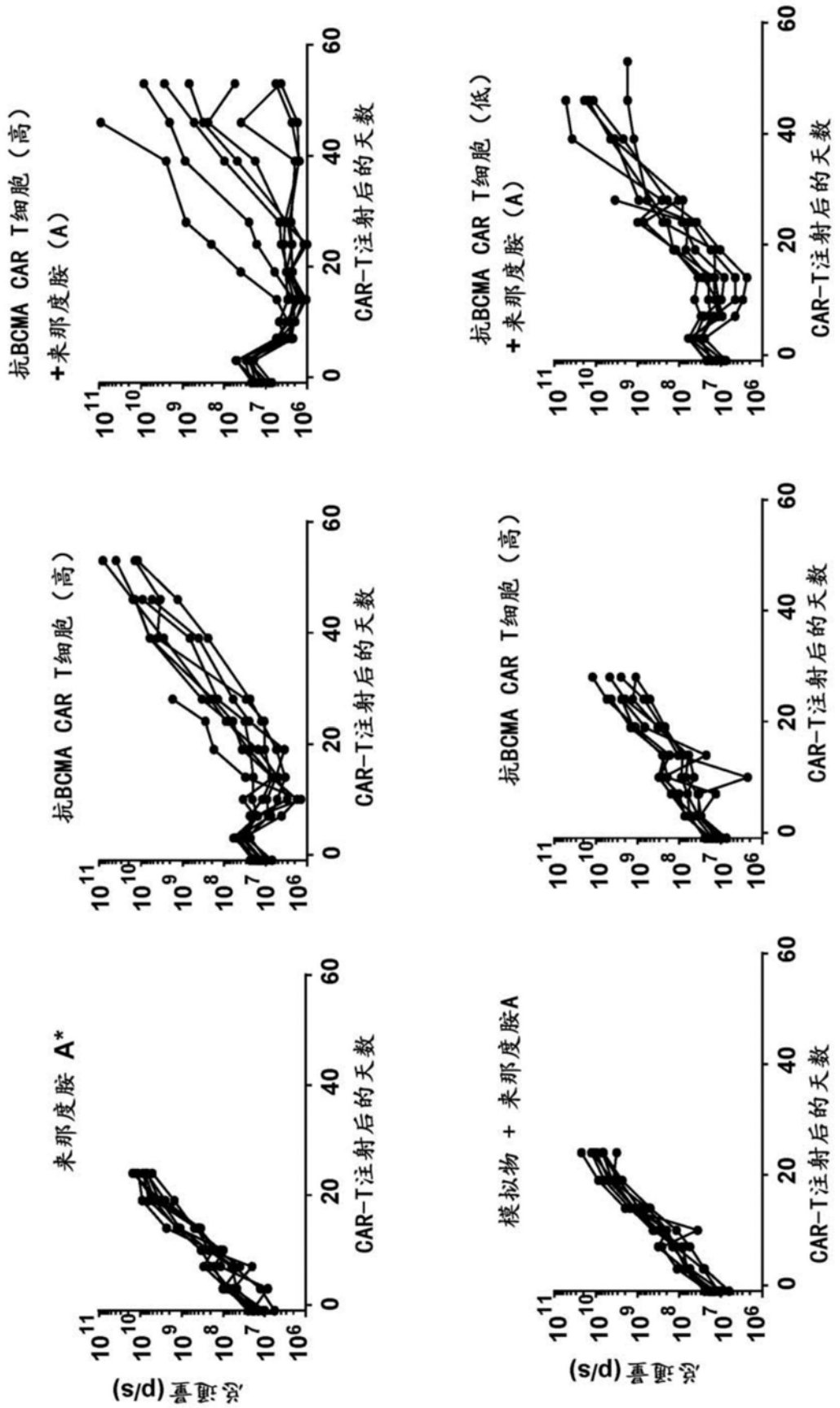

来那度胺 A*
抗BCMA CAR T细胞（高）
+来那度胺（A）
模拟物 + 来那度胺A
抗BCMA CAR T细胞（高）
抗BCMA CAR T细胞（低）
+来那度胺（A）
总通量 (p/s)
CAR-T注射后的天数

图.9C

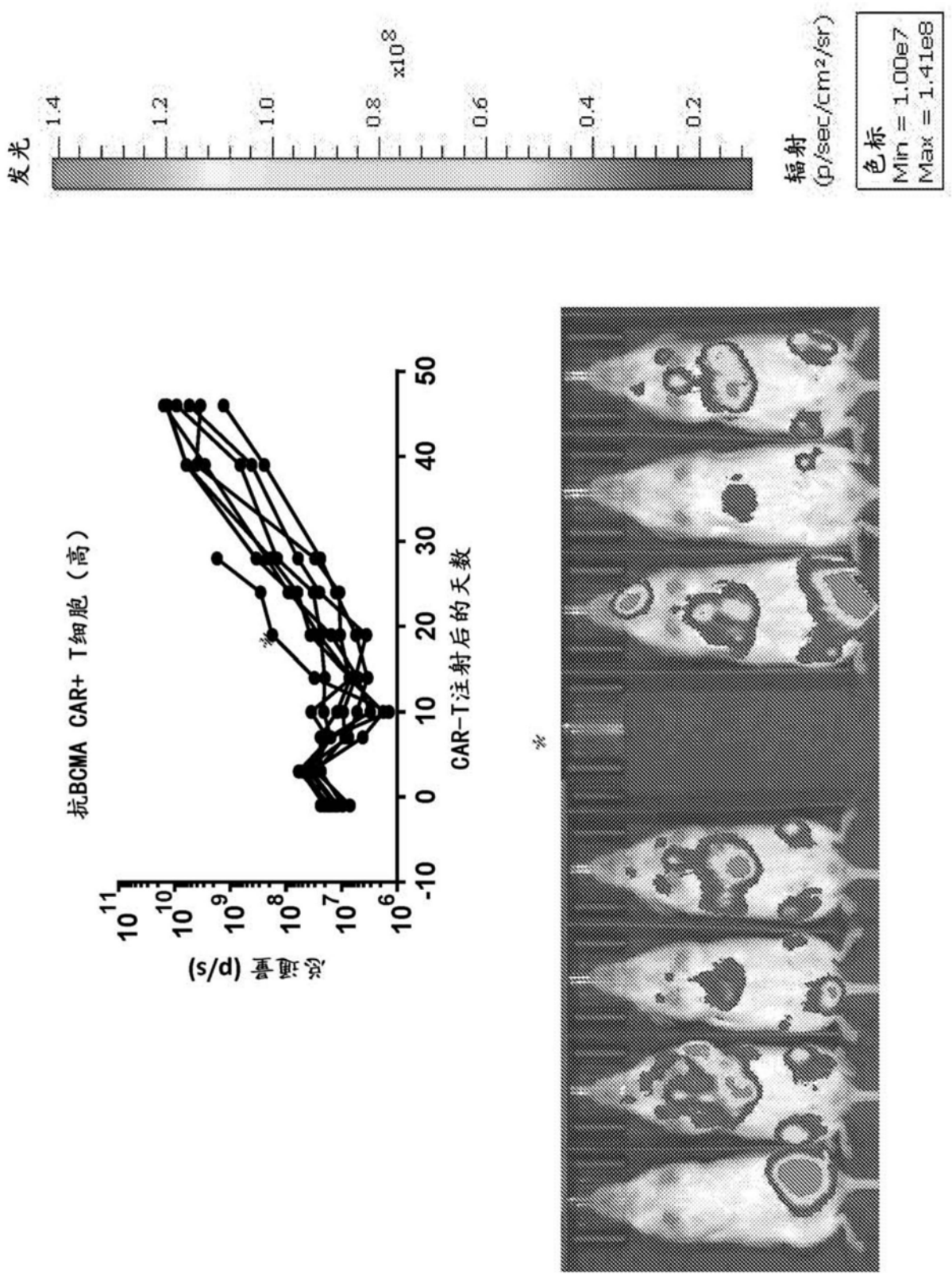

发光
1.4
1.2
1.0
0.8
x10^8
0.6
0.4
0.2
辐射
(p/sec/cm²/sr)
色标
Min = 1.00e7
Max = 1.41e8
抗BCMA CAR+ T细胞（高）
总通量 (p/s)
10^11
10^10
10^9
10^8
10^7
10^6
-10
0
10
20
30
40
50
CAR-T注射后的天数

图.9D

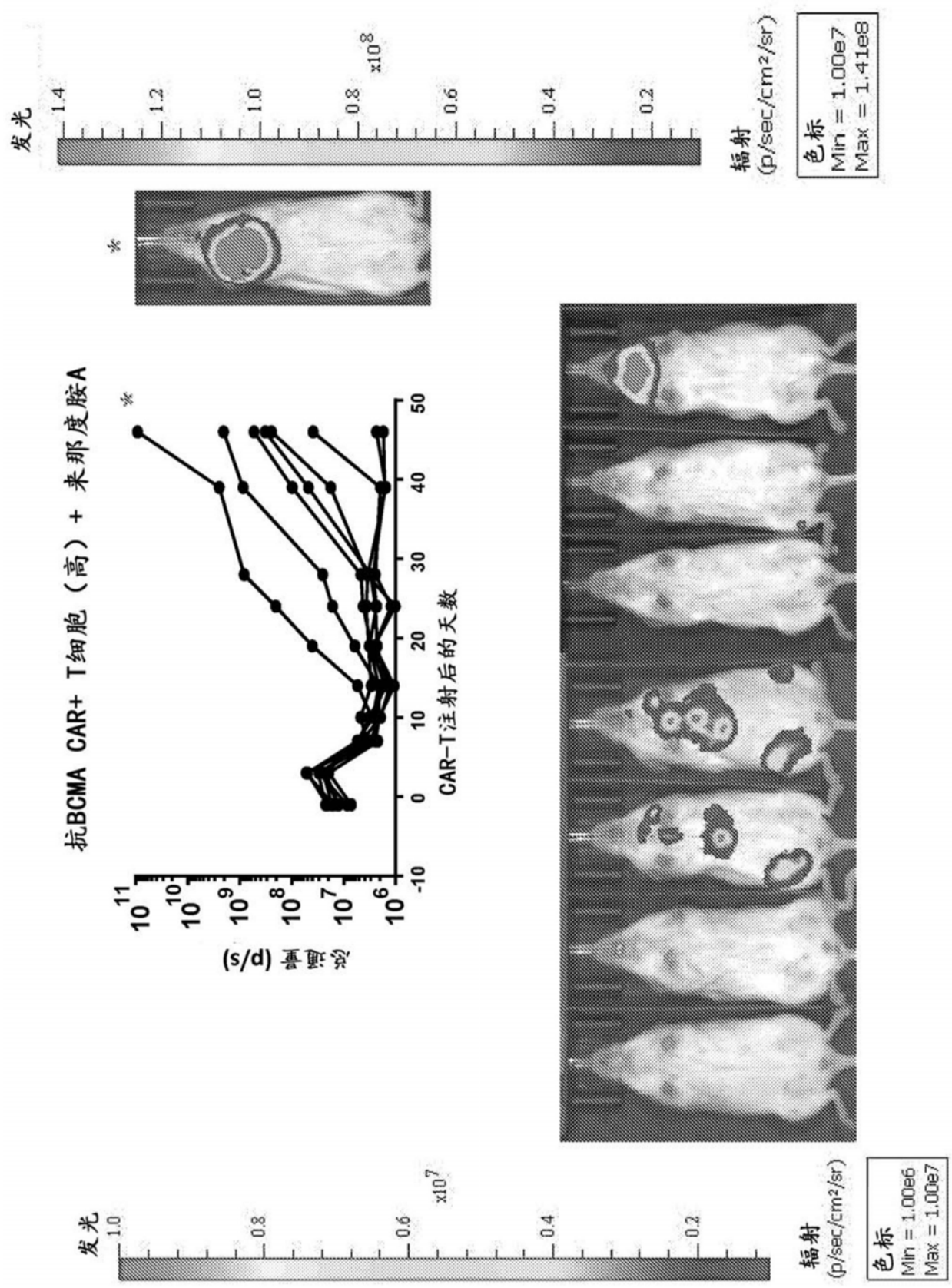

发光
x10^8
辐射
(p/sec/cm²/sr)
色标
Min = 1.00e7
Max = 1.41e8
抗BCMA CAR+ T细胞（高）+ 来那度胺A
CAR-T注射后的天数
总通量 (p/s)
发光
x10^7
辐射
(p/sec/cm²/sr)
色标
Min = 1.00e6
Max = 1.00e7

图.9E

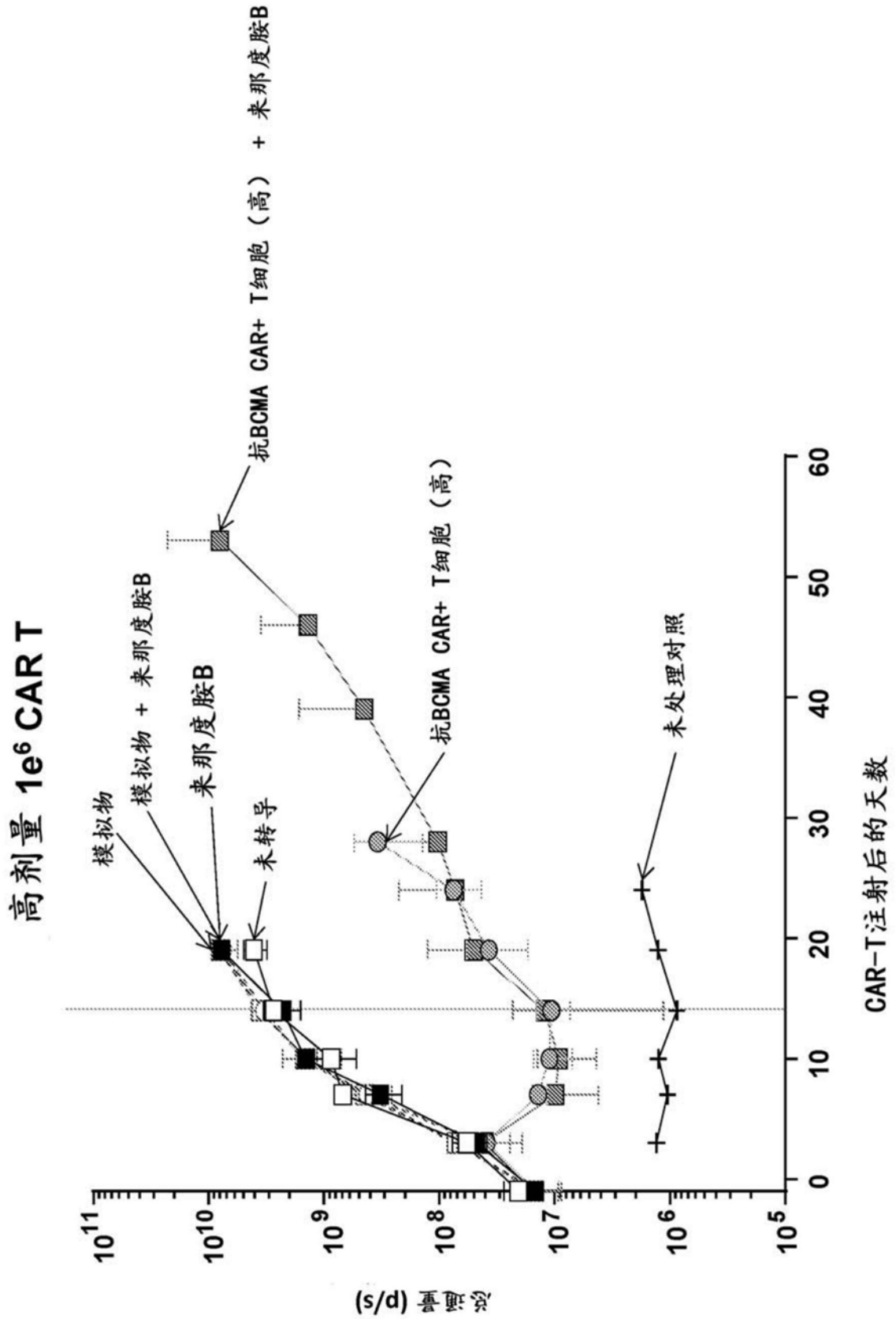

高剂量 1e6 CAR T
模拟物
模拟物 + 来那度胺B
来那度胺B
未转导
抗BCMA CAR+ T细胞（高） + 来那度胺B
抗BCMA CAR+ T细胞（高）
未处理对照
10^{11}
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
0
10
20
30
40
50
60
CAR-T注射后的天数

图.9F

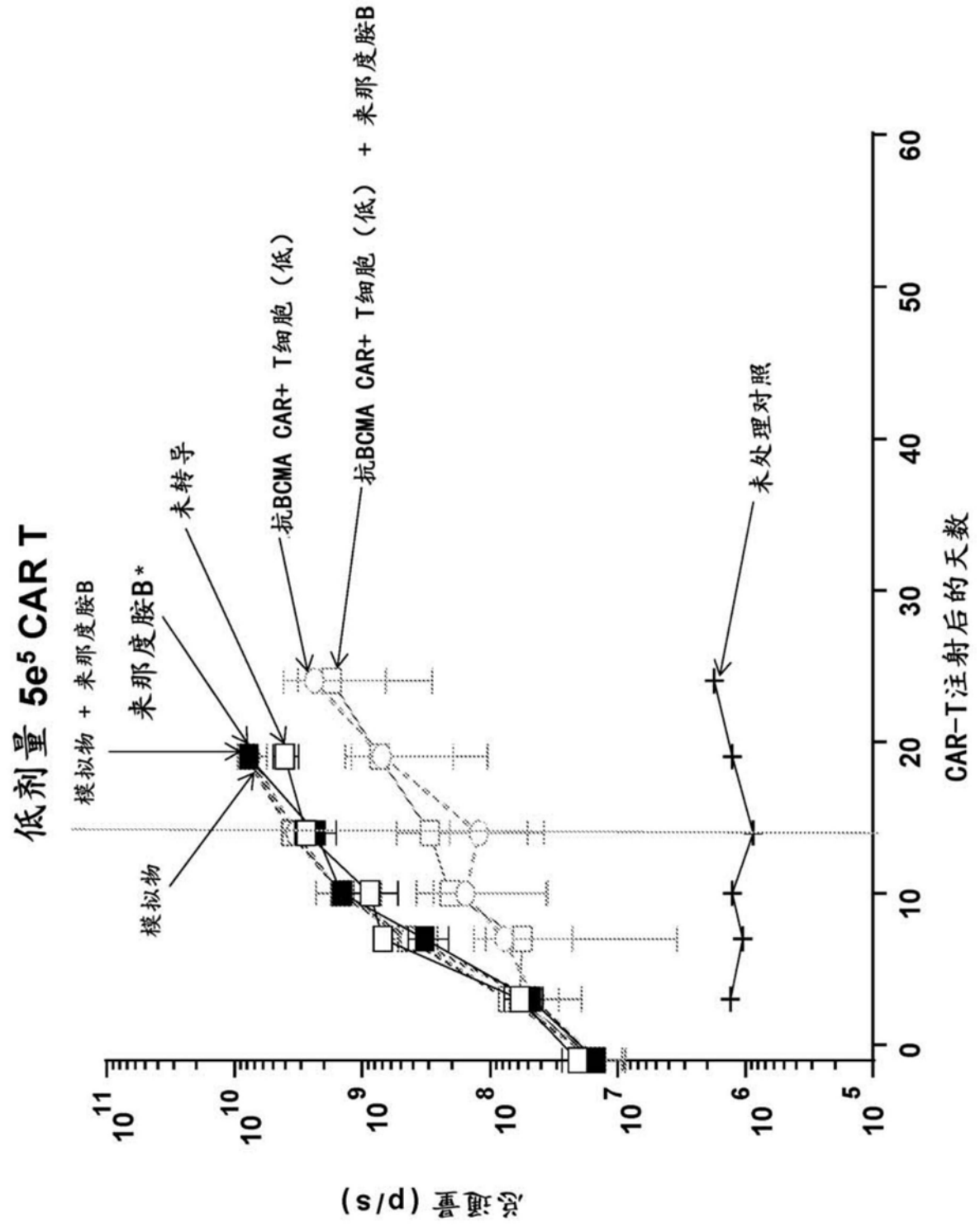

低剂量 5e5 CAR T
模拟物 + 来那度胺B
来那度胺B*
未转导
抗BCMA CAR+ T细胞（低）
抗BCMA CAR+ T细胞（低） + 来那度胺B
模拟物
未处理对照
总通量 (p/s)
CAR-T注射后的天数

图.9G

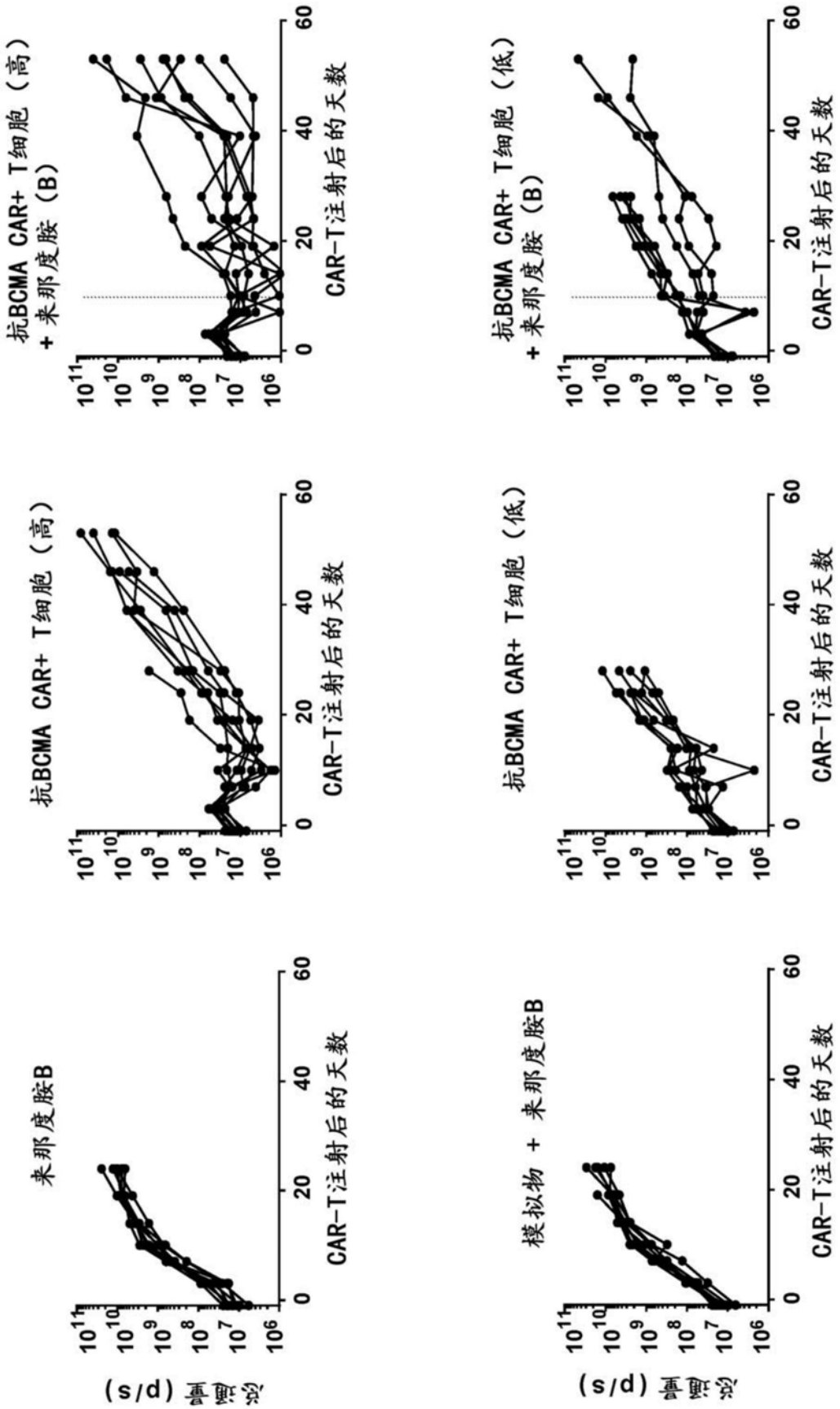

来那度胺B
抗BCMA CAR+ T细胞（高）
抗BCMA CAR+ T细胞（低）
模拟物 + 来那度胺B
抗BCMA CAR+ T细胞（高）+ 来那度胺（B）
抗BCMA CAR+ T细胞（低）+ 来那度胺（B）
CAR-T注射后的天数
(p/s)

图.9H

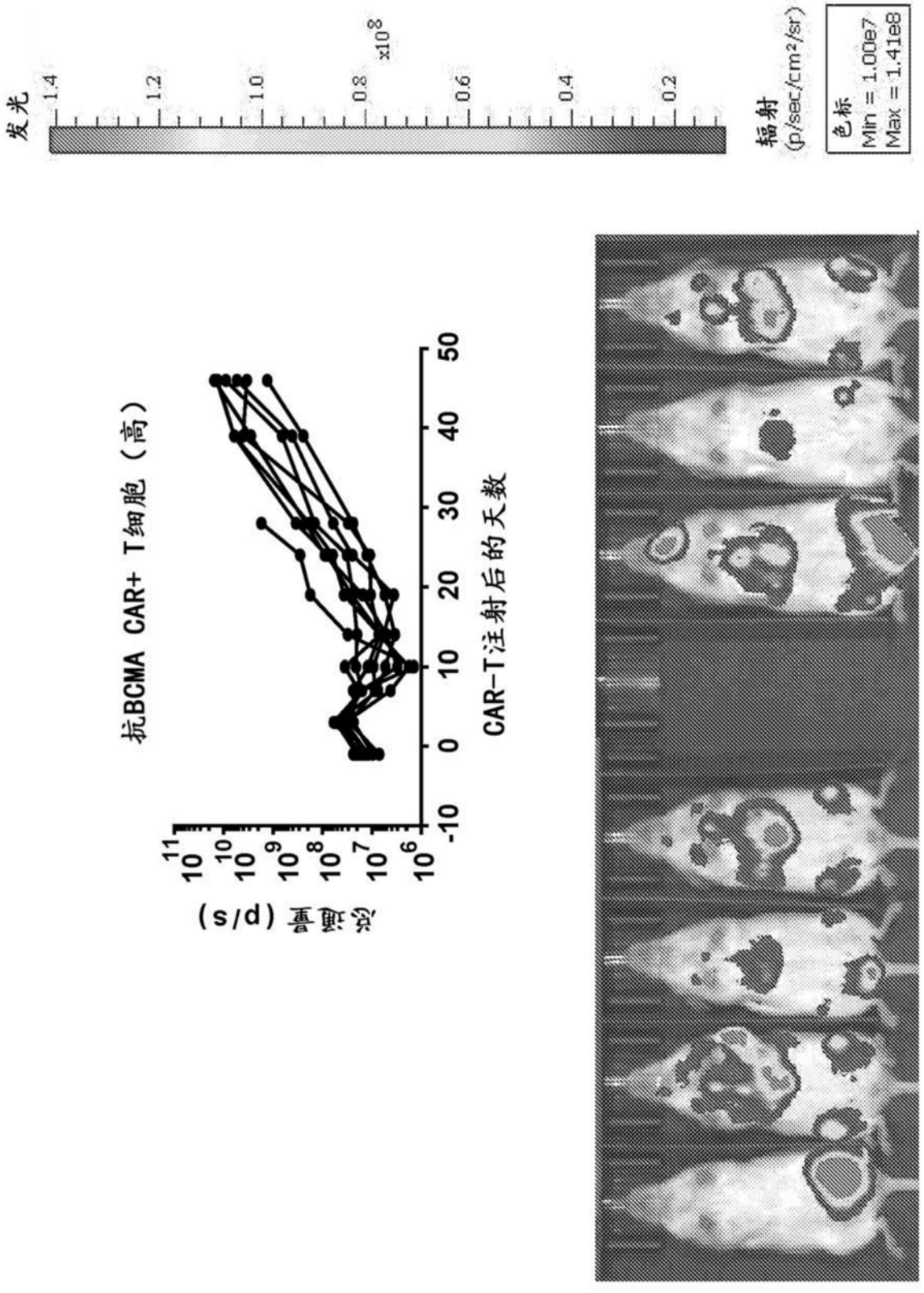

发光
x10^8
辐射
(p/sec/cm²/sr)
色标
Min = 1.00e7
Max = 1.41e8
抗BCMA CAR+ T细胞（高）
总通量 (p/s)
CAR-T注射后的天数

图.9I

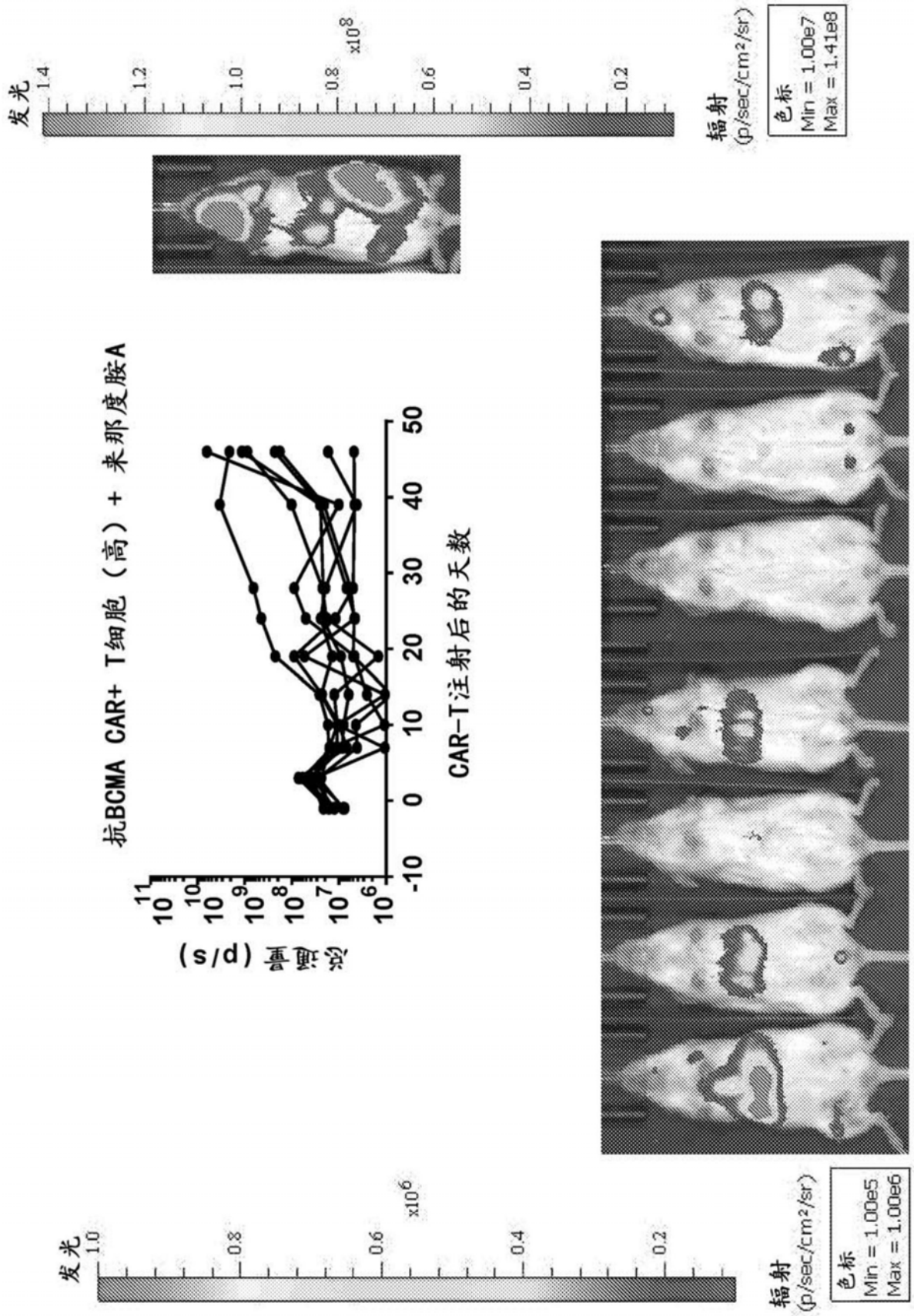

发光
x10^8
辐射
(p/sec/cm²/sr)
色标
Min = 1.00e7
Max = 1.41e8
抗BCMA CAR+ T细胞（高）+ 来那度胺A
细胞数 (p/s)
CAR-T注射后的天数
发光
x10^6
辐射
(p/sec/cm²/sr)
色标
Min = 1.00e5
Max = 1.00e6

图.9J

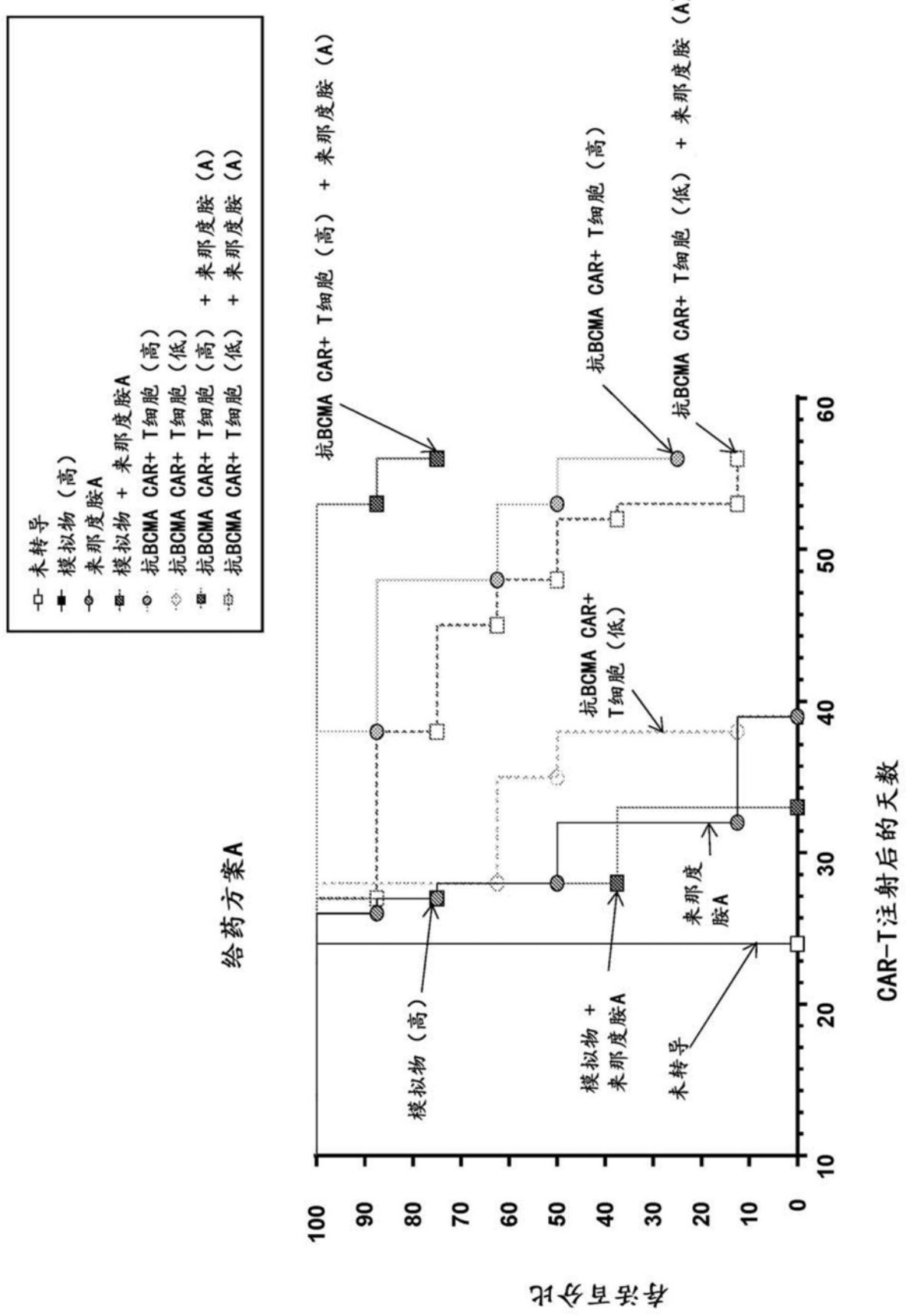

未转导
模拟物（高）
来那度胺A
模拟物 + 来那度胺A
抗BCMA CAR+ T细胞（高）
抗BCMA CAR+ T细胞（低）
抗BCMA CAR+ T细胞（高） + 来那度胺（A）
抗BCMA CAR+ T细胞（低） + 来那度胺（A）
给药方案A
存活百分比
CAR-T注射后的天数
抗BCMA CAR+ T细胞（高） + 来那度胺（A）
抗BCMA CAR+ T细胞（高）
抗BCMA CAR+ T细胞（低） + 来那度胺（A）
抗BCMA CAR+ T细胞（低）
模拟物（高）
模拟物 + 来那度胺A
未转导
来那度胺A

图.10A

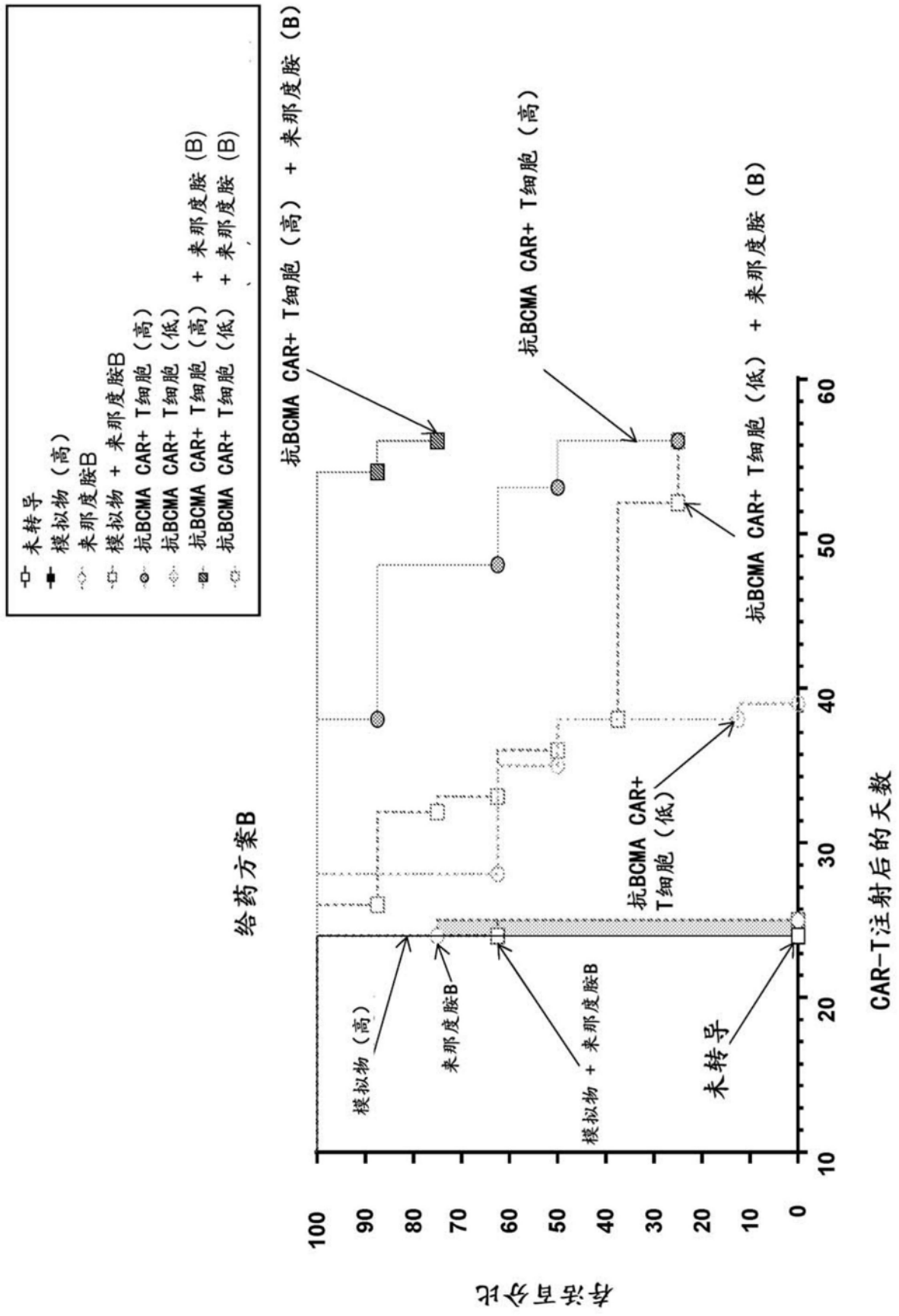

未转导
模拟物（高）
来那度胺B
模拟物 + 来那度胺B
抗BCMA CAR+ T细胞（高）
抗BCMA CAR+ T细胞（低）
抗BCMA CAR+ T细胞（高） + 来那度胺（B）
抗BCMA CAR+ T细胞（低） + 来那度胺（B）
给药方案B
抗BCMA CAR+ T细胞（高） + 来那度胺（B）
抗BCMA CAR+ T细胞（高）
抗BCMA CAR+ T细胞（低） + 来那度胺（B）
模拟物（高）
来那度胺B
模拟物 + 来那度胺B
抗BCMA CAR+ T细胞（低）
未转导
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
10
20
30
40
50
60
CAR-T注射后的天数

图.10B

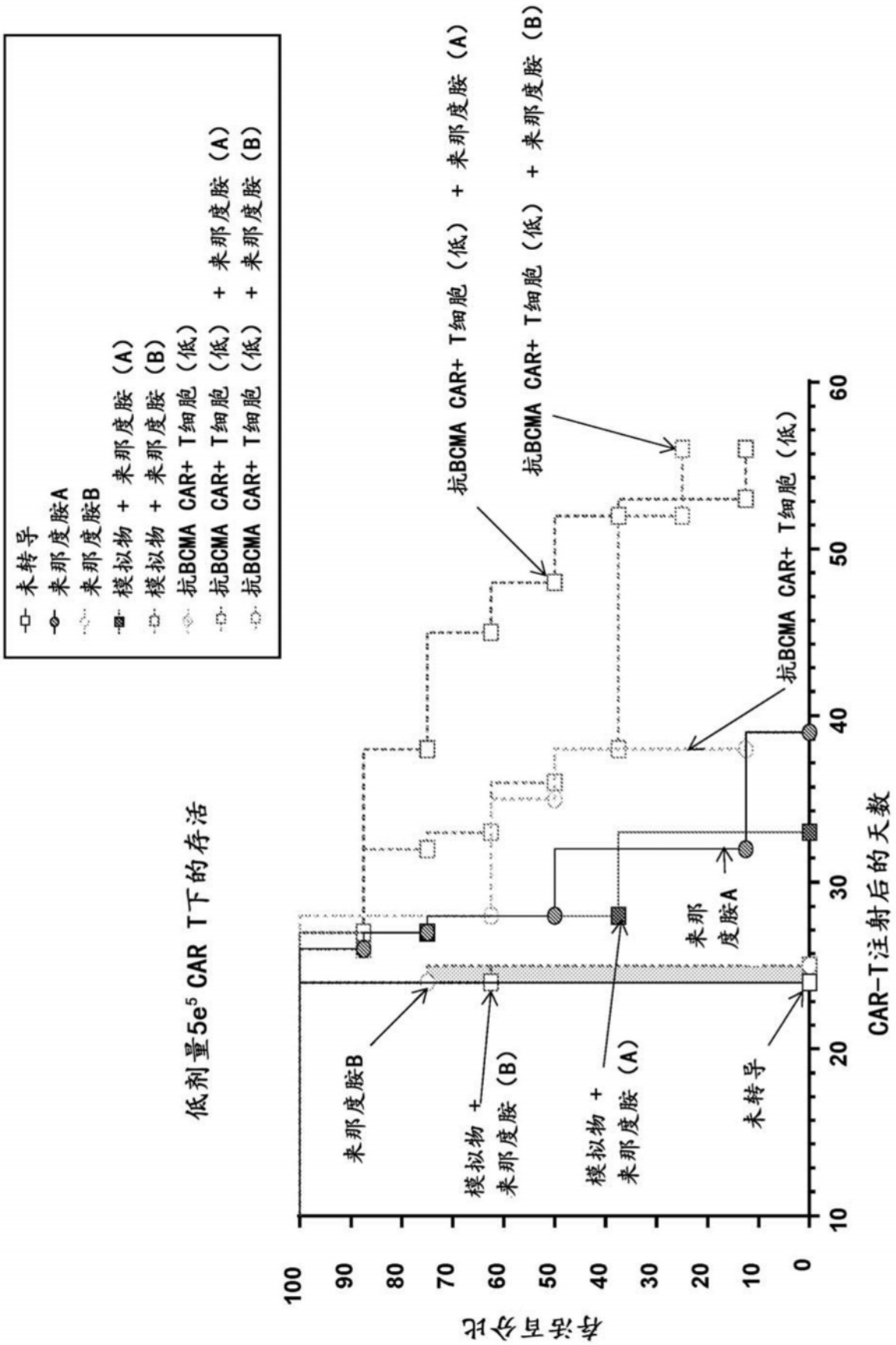

未转导
来那度胺A
来那度胺B
模拟物 + 来那度胺（A）
模拟物 + 来那度胺（B）
抗BCMA CAR+ T细胞（低）
抗BCMA CAR+ T细胞（低） + 来那度胺（A）
抗BCMA CAR+ T细胞（低） + 来那度胺（B）
低剂量5e5 CAR T下的存活
存活百分比
CAR-T注射后的天数
抗BCMA CAR+ T细胞（低） + 来那度胺（A）
抗BCMA CAR+ T细胞（低） + 来那度胺（B）
抗BCMA CAR+ T细胞（低）
来那度胺B
模拟物 + 来那度胺（B）
模拟物 + 来那度胺（A）
来那度胺A
未转导

图.10C

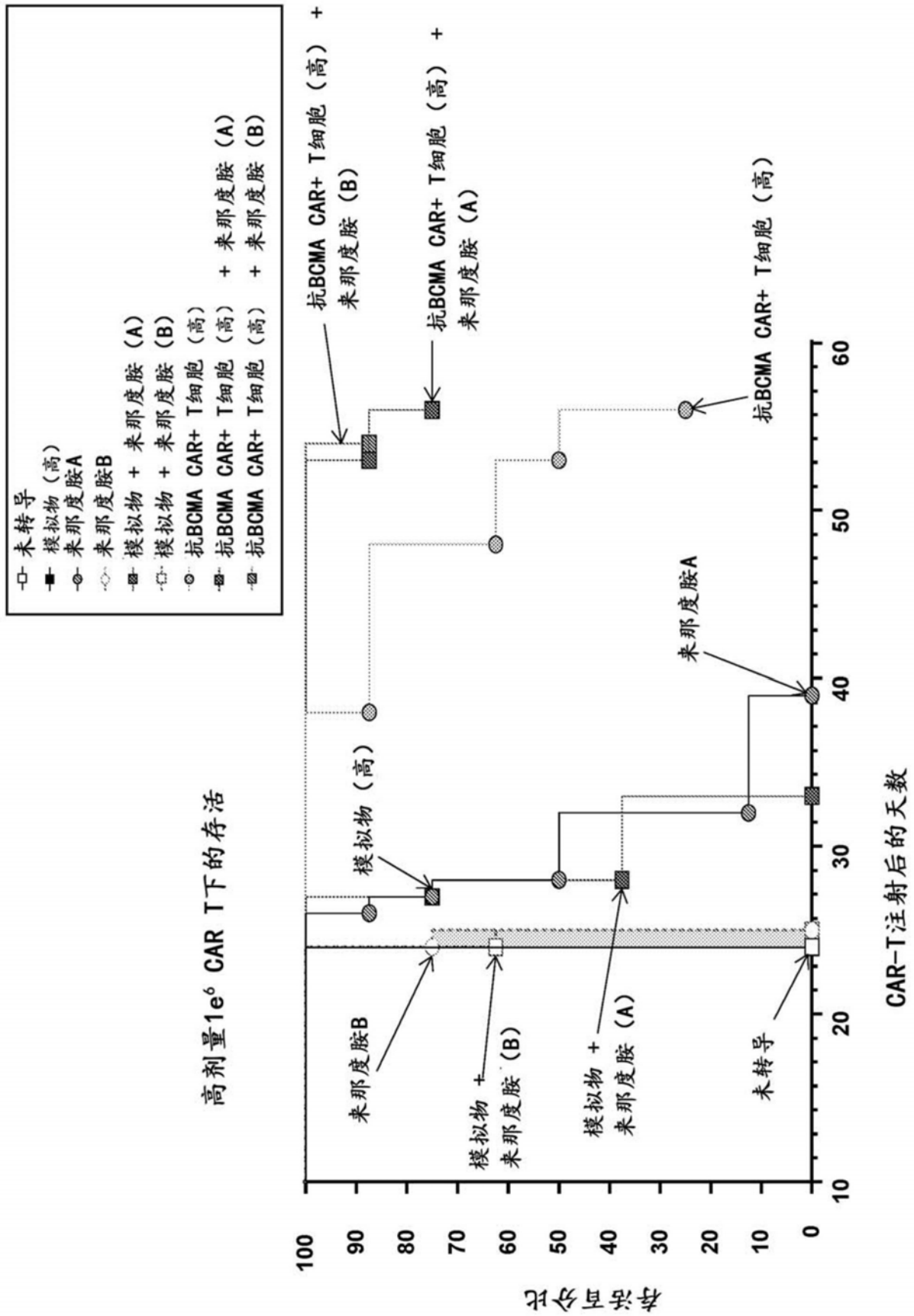

未转导
模拟物（高）
来那度胺A
来那度胺B
模拟物 + 来那度胺（A）
模拟物 + 来那度胺（B）
抗BCMA CAR+ T细胞（高）
抗BCMA CAR+ T细胞（高） + 来那度胺（A）
抗BCMA CAR+ T细胞（高） + 来那度胺（B）
高剂量1e6 CAR T下的存活
存活百分比
CAR-T注射后的天数
抗BCMA CAR+ T细胞（高） + 来那度胺（B）
抗BCMA CAR+ T细胞（高） + 来那度胺（A）
抗BCMA CAR+ T细胞（高）
模拟物（高）
来那度胺A
来那度胺B
模拟物 + 来那度胺（B）
模拟物 + 来那度胺（A）
未转导

图.10D

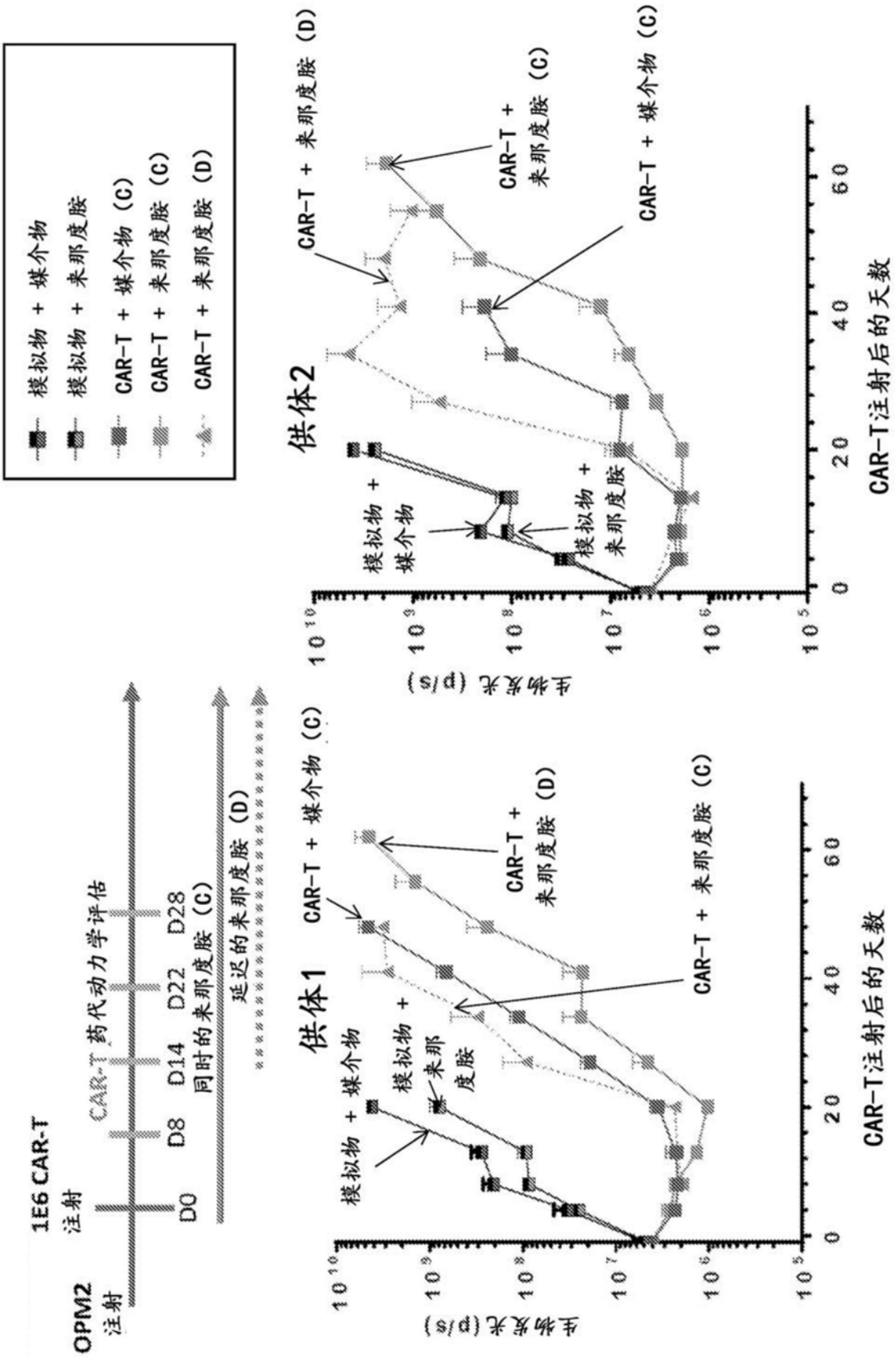

模拟物 + 媒介物
模拟物 + 来那度胺
CAR-T + 媒介物 (C)
CAR-T + 来那度胺 (C)
CAR-T + 来那度胺 (D)
1E6 CAR-T
注射
OPM2
注射
CAR-T 药代动力学评估
D0
D8
D14
D22
D28
同时的来那度胺 (C)
延迟的来那度胺 (D)
供体1
供体2
模拟物 + 媒介物
模拟物 + 来那度胺
CAR-T + 媒介物 (C)
CAR-T + 来那度胺 (C)
CAR-T + 来那度胺 (D)
生物发光 (p/s)
CAR-T注射后的天数

图.10E

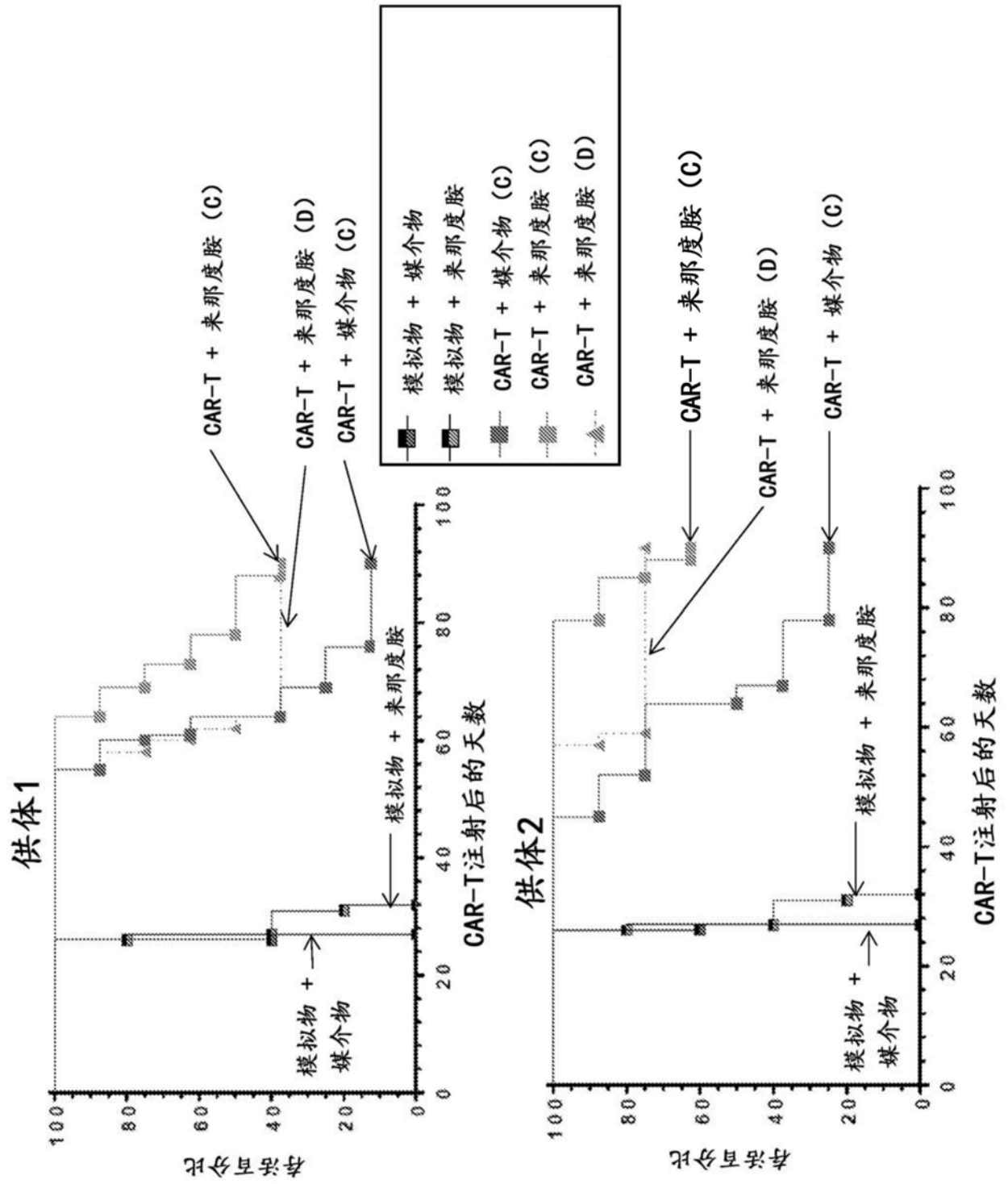

模拟物 + 媒介物
模拟物 + 来那度胺
CAR-T + 来那度胺（C）
CAR-T + 来那度胺（D）
CAR-T + 媒介物（C）
存活百分比
CAR-T注射后的天数
供体1
供体2
模拟物 + 媒介物
模拟物 + 来那度胺
CAR-T + 来那度胺（C）
CAR-T + 来那度胺（D）
CAR-T + 媒介物（C）

图.10F

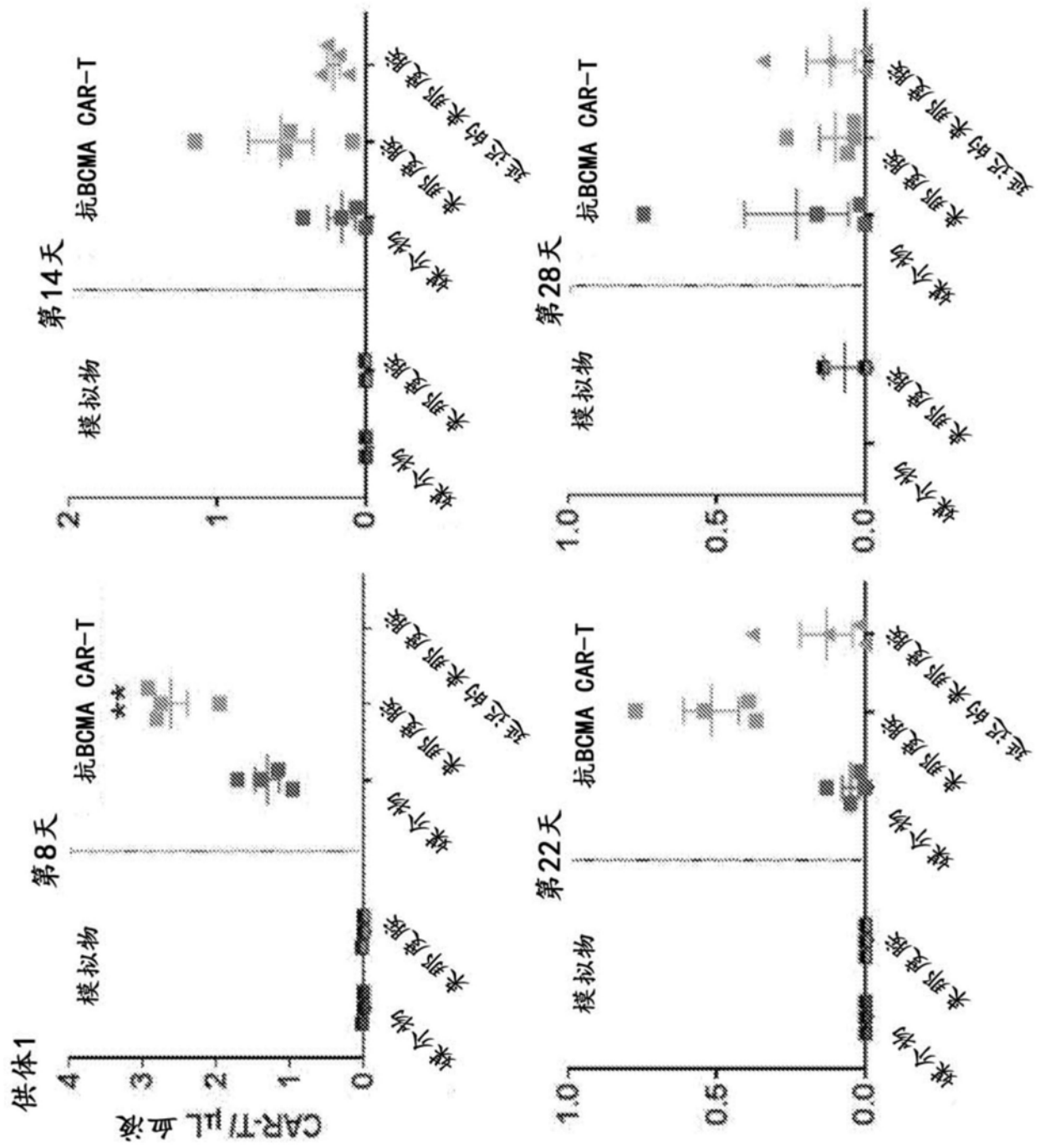

供体1
第8天
第14天
第22天
第28天
模拟物
抗BCMA CAR-T
CAR-T细胞数
4
3
2
1
0
1.0
0.5
0.0
***
静止的未刺激的
未刺激的
静止的

图.10G

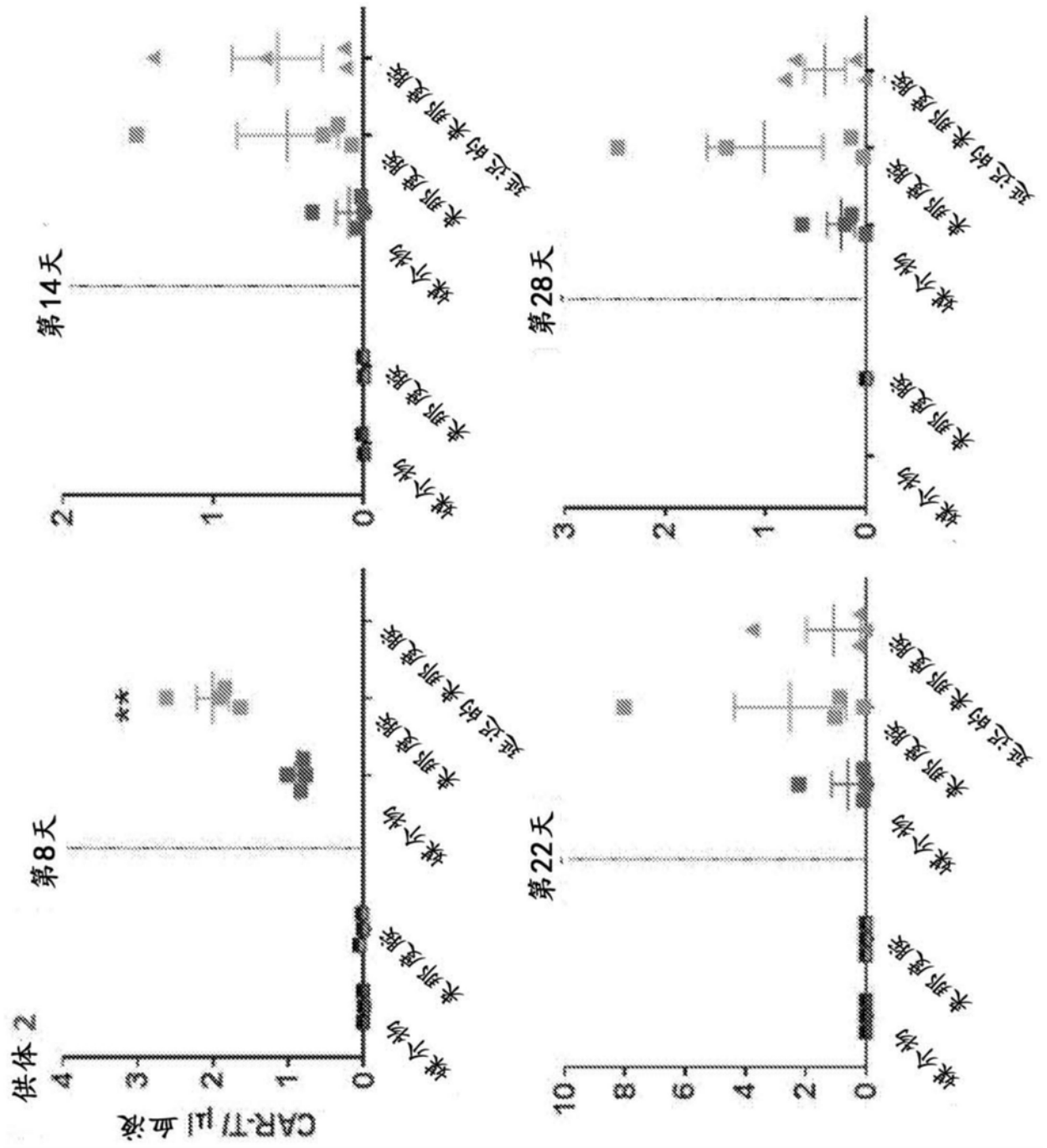


图.10H

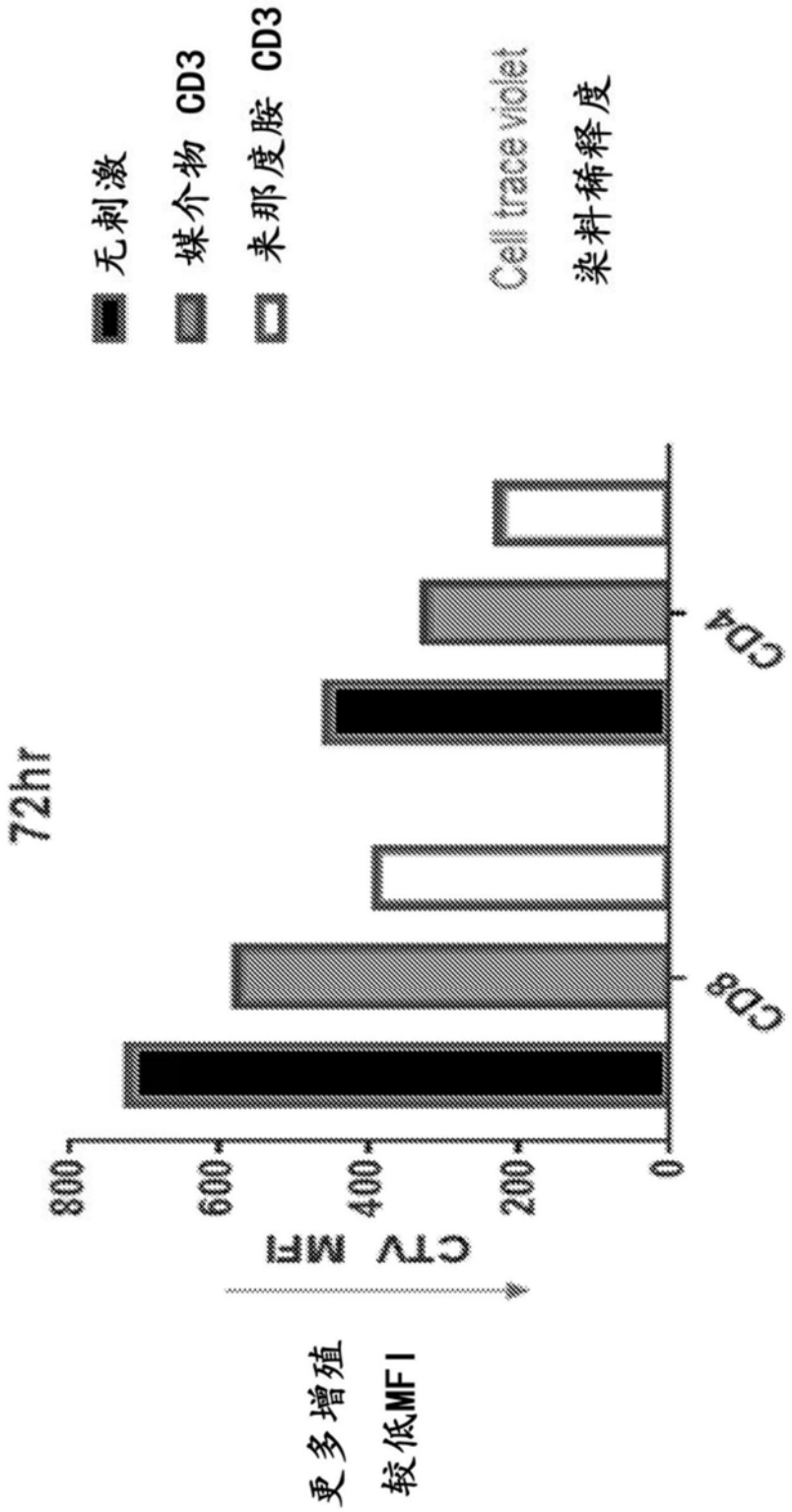

无刺激
媒介物 CD3
来那度胺 CD3
Cell trace violet
染料稀释度
72hr
CD4
CD8
800
600
400
200
0
CTV MFI
更多增殖
较低MFI

图.11

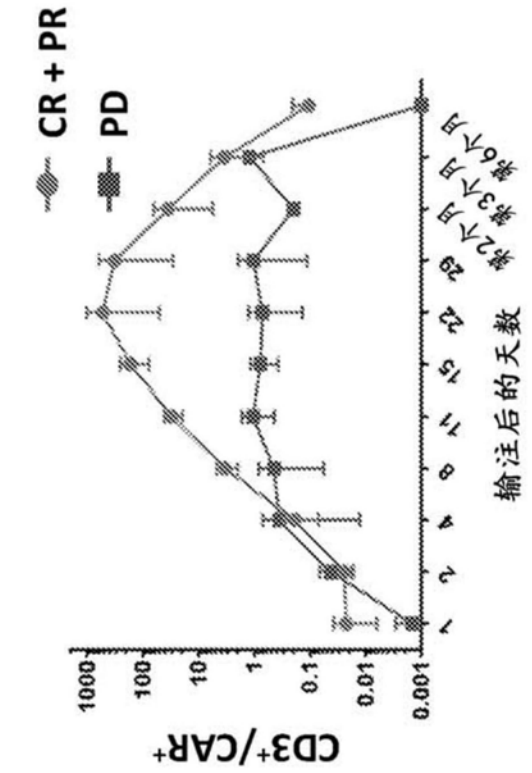

CR + PR
PD
CD3+/CAR+
1000
100
10
1
0.1
0.01
0.001
1
2
4
6
9
11
15
22
29
第2次给药
第3次给药
第6次给药
输注后的天数

图.12A

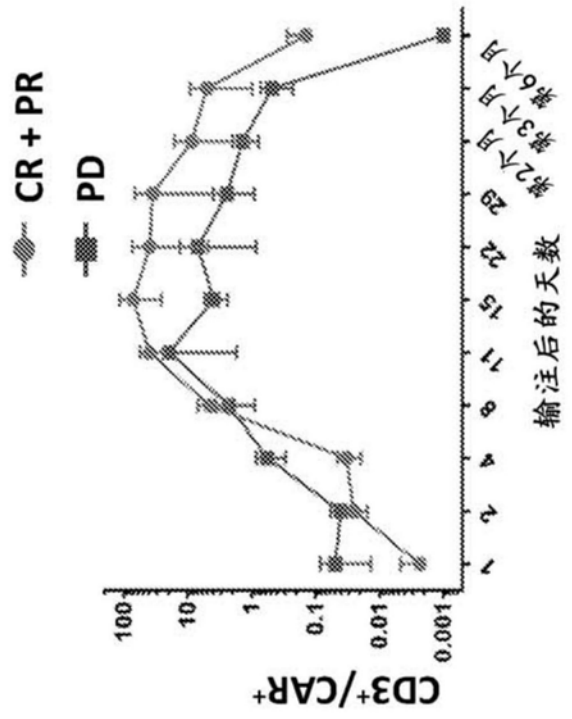

CR + PR
PD
CD3+/CAR+
100
10
1
0.1
0.01
0.001
1
2
4
6
9
11
15
22
29
第2次给药
第3次给药
第6次给药
输注后的天数

图.12B

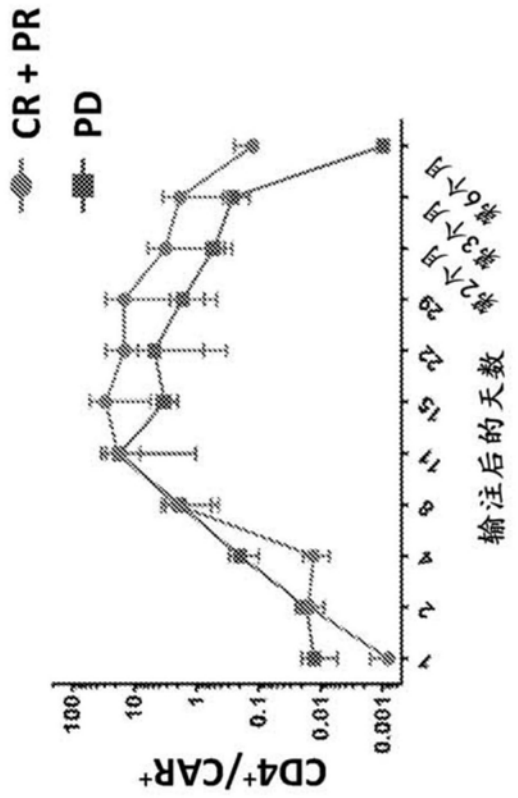

CR + PR
PD
CD4+/CAR+
100
10
1
0.1
0.01
0.001
1
2
4
8
11
15
22
29
第2次给药
第3次给药
第6次给药
输注后的天数

图.12C

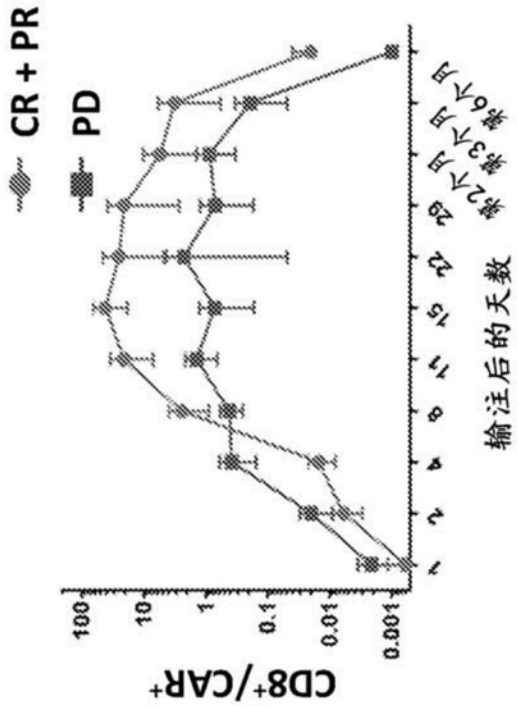

CR + PR
PD
CD8+/CAR+
100
10
1
0.1
0.01
0.001
1
2
4
8
11
15
22
29
第2次给药
第3次给药
第6次给药
输注后的天数

图.12D

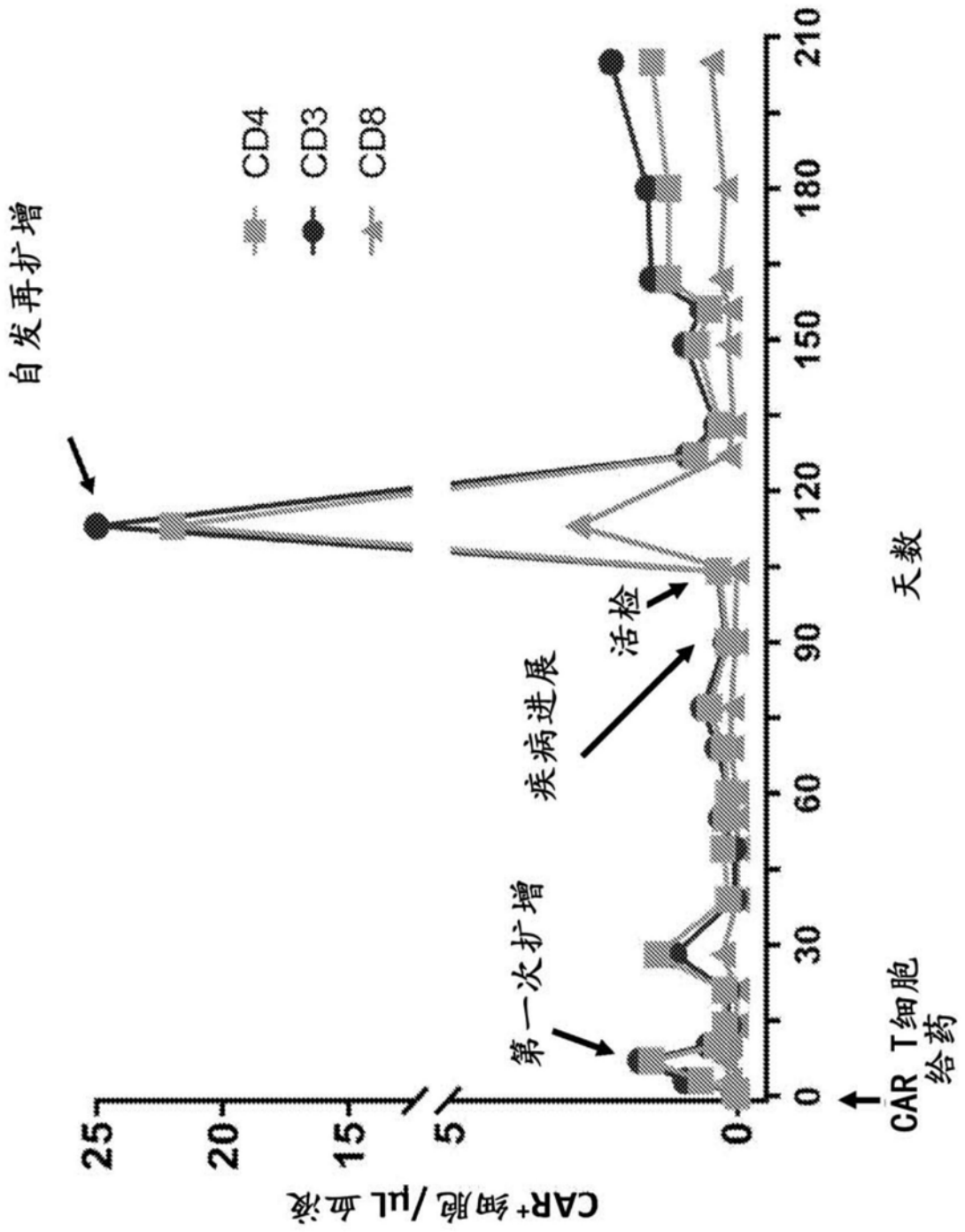

CD4
CD3
CD8
自发再扩增
第一次扩增
疾病进展
活检
CAR T细胞
给药
天数
CAR+细胞/μL血液
25
20
15
5
0
0
30
60
90
120
150
180
210

图.13A

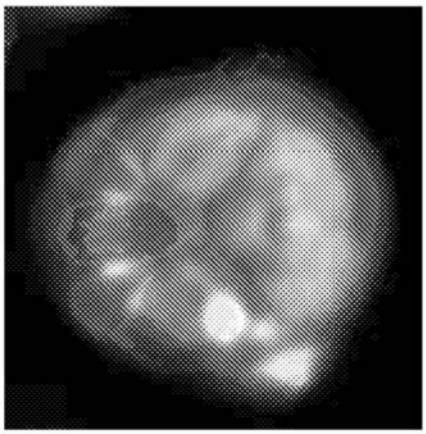


图.13B

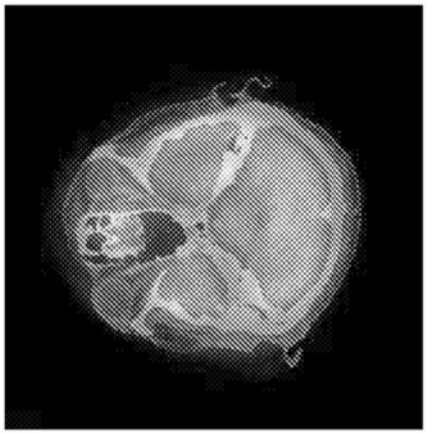


图.13C

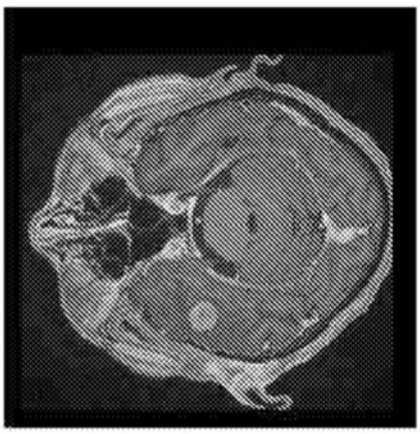


图.13D



图.13E

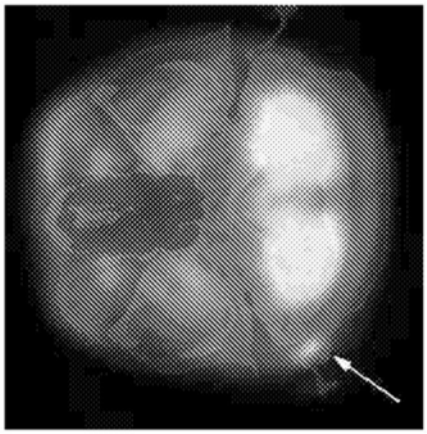


图.13F

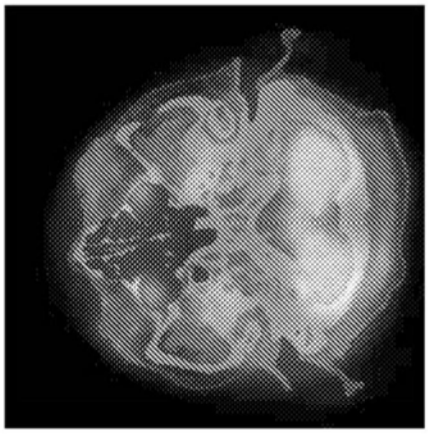


图.13G

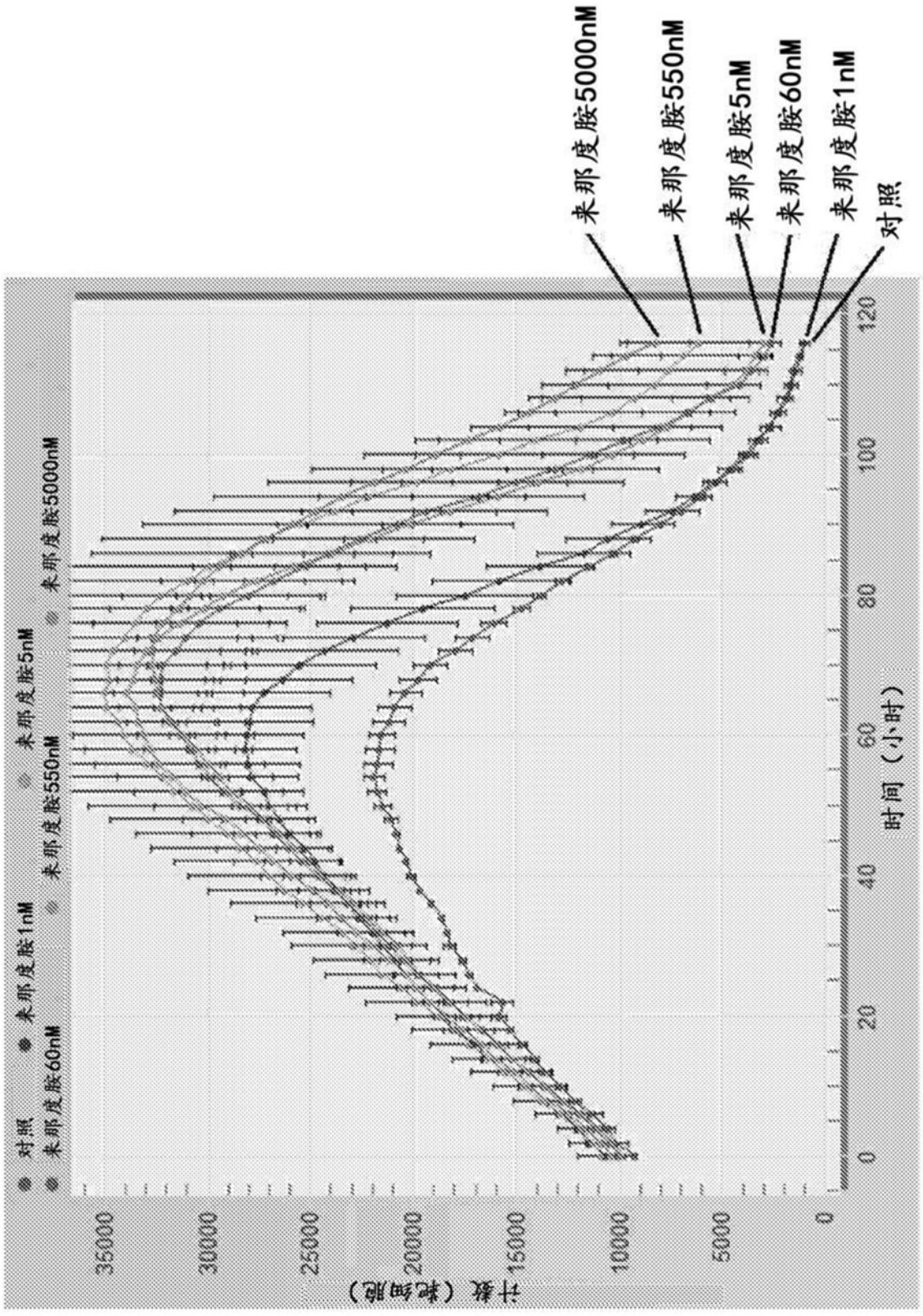

来那度胺5000nM
来那度胺550nM
来那度胺5nM
来那度胺60nM
来那度胺1nM
对照
时间（小时）
0
20
40
60
80
100
120
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
35000

图.14

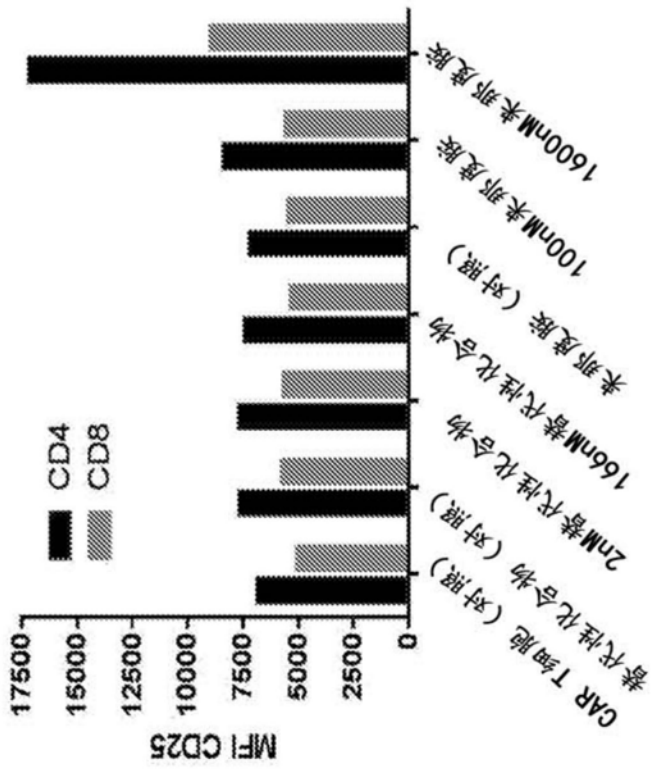

MFI CD25
17500
15000
12500
10000
7500
5000
2500
0
CD4
CD8
CAR T细胞（对照）
赛代维化合物（对照）
2nM赛代维化合物
166nM赛代维化合物
来那度胺（对照）
100nM来那度胺
1600nM来那度胺

图.15A

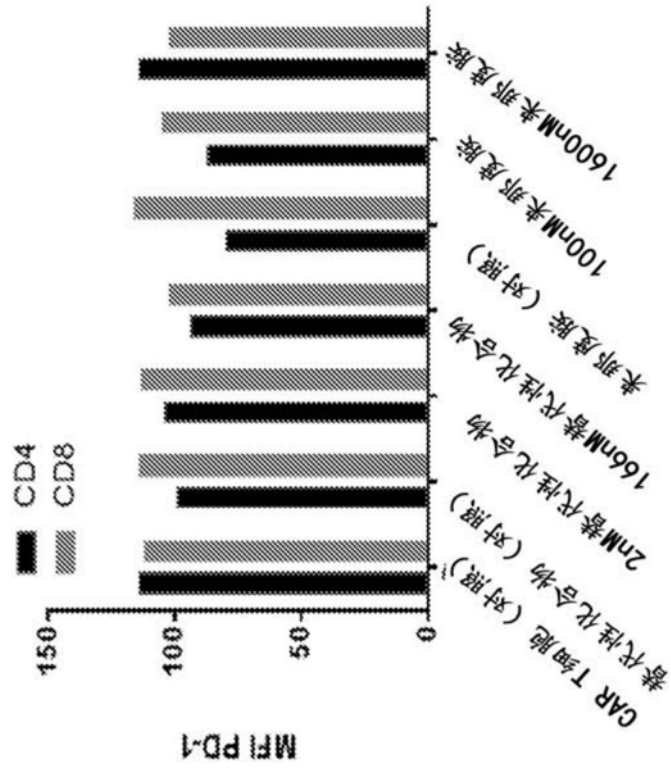

MFI PD-1
150
100
50
0
CD4
CD8
CAR T细胞（对照）
赛代维化合物（对照）
2nM赛代维化合物
166nM赛代维化合物
来那度胺（对照）
100nM来那度胺
1600nM来那度胺

图.15B

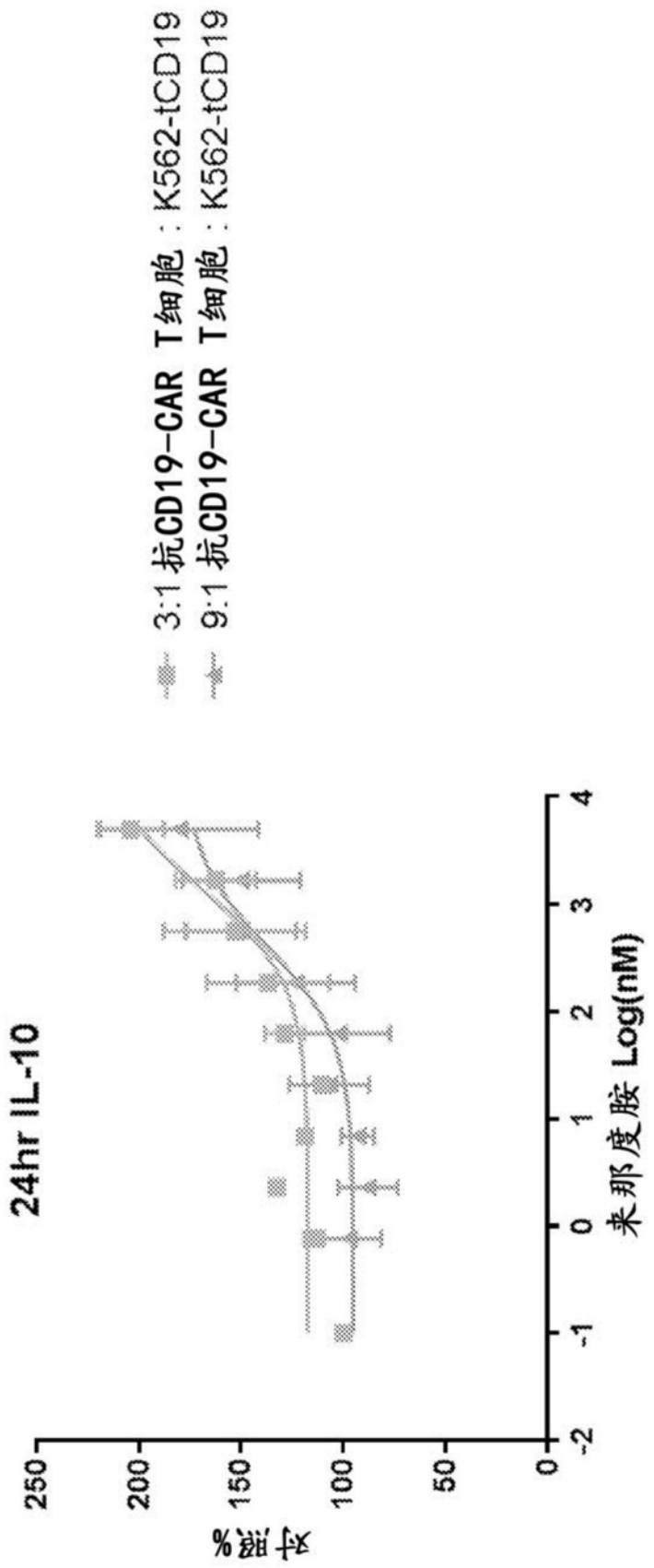

3:1 抗CD19-CAR T细胞 : K562-tCD19
9:1 抗CD19-CAR T细胞 : K562-tCD19
24hr IL-10
对照%
250
200
150
100
50
0
-2
-1
0
1
2
3
4
来那度胺 Log(nM)

图.16

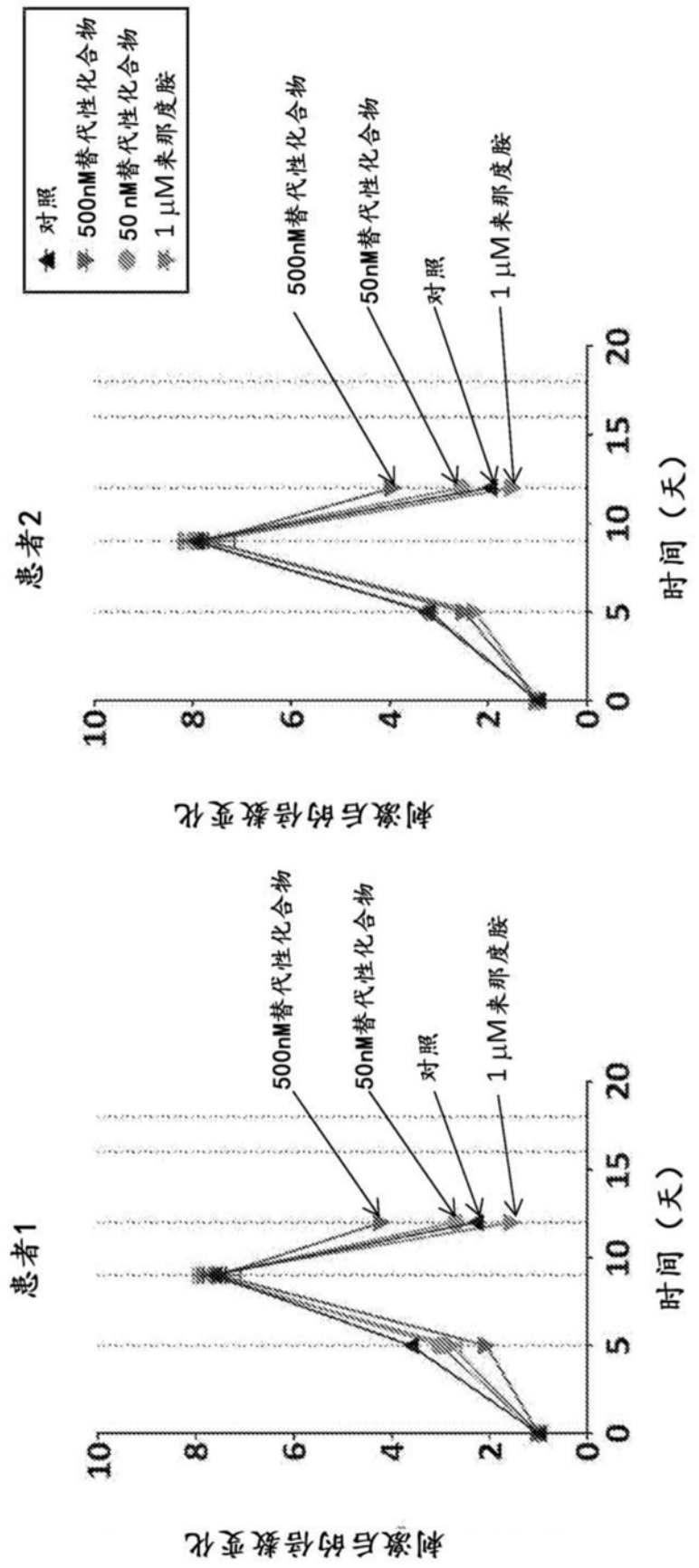

对照
500nM替代性化合物
50 nM替代性化合物
1 μM来那度胺
患者1
患者2
刺激后的倍数变化
时间（天）
0
5
10
15
20
2
4
6
8
10

图.17A

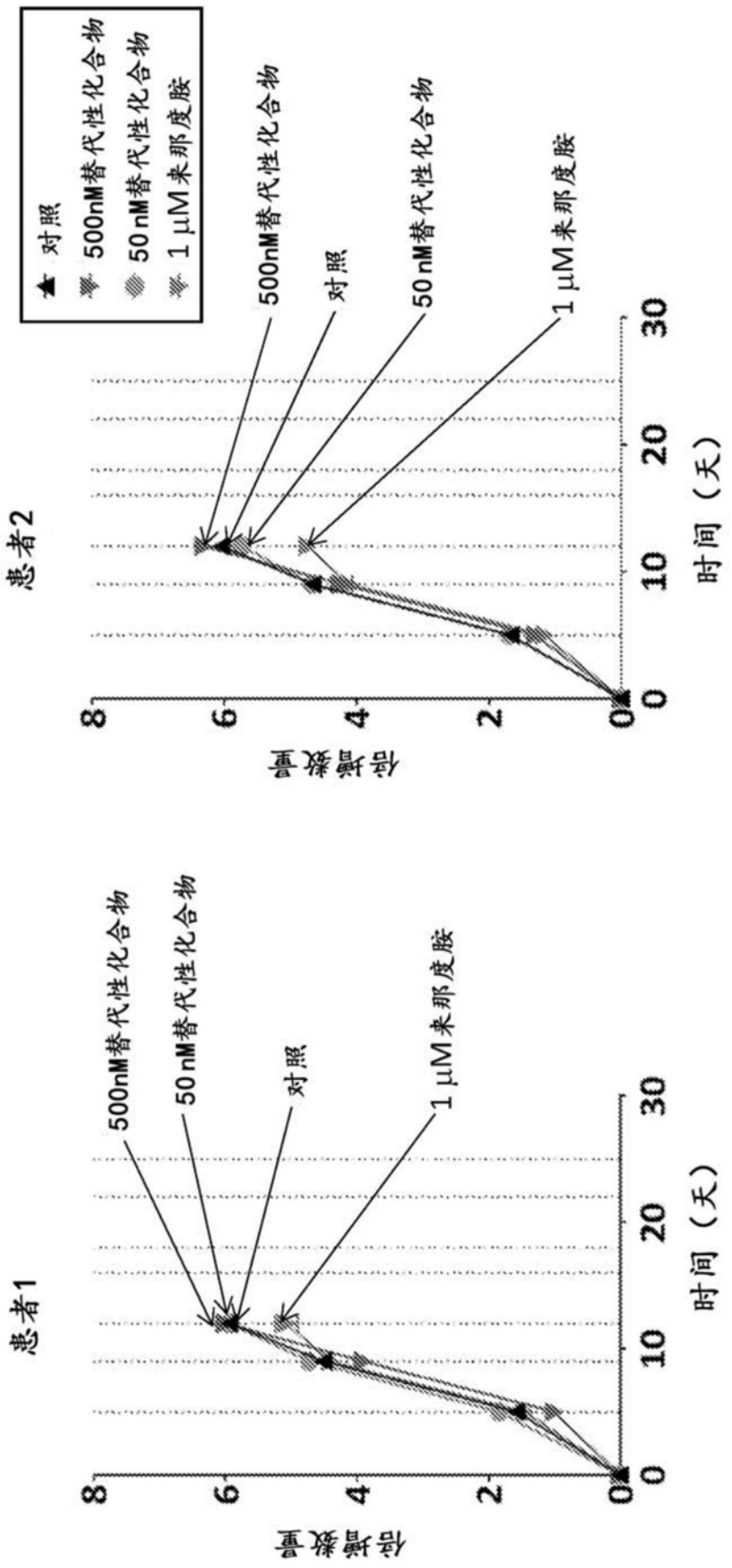

患者2
对照
500nM替代性化合物
50 nM替代性化合物
1 μM来那度胺
倍增数量
时间（天）
0
2
4
6
8
0
10
20
30
患者1
500nM替代性化合物
50 nM替代性化合物
对照
1 μM来那度胺
倍增数量
时间（天）

图.17B

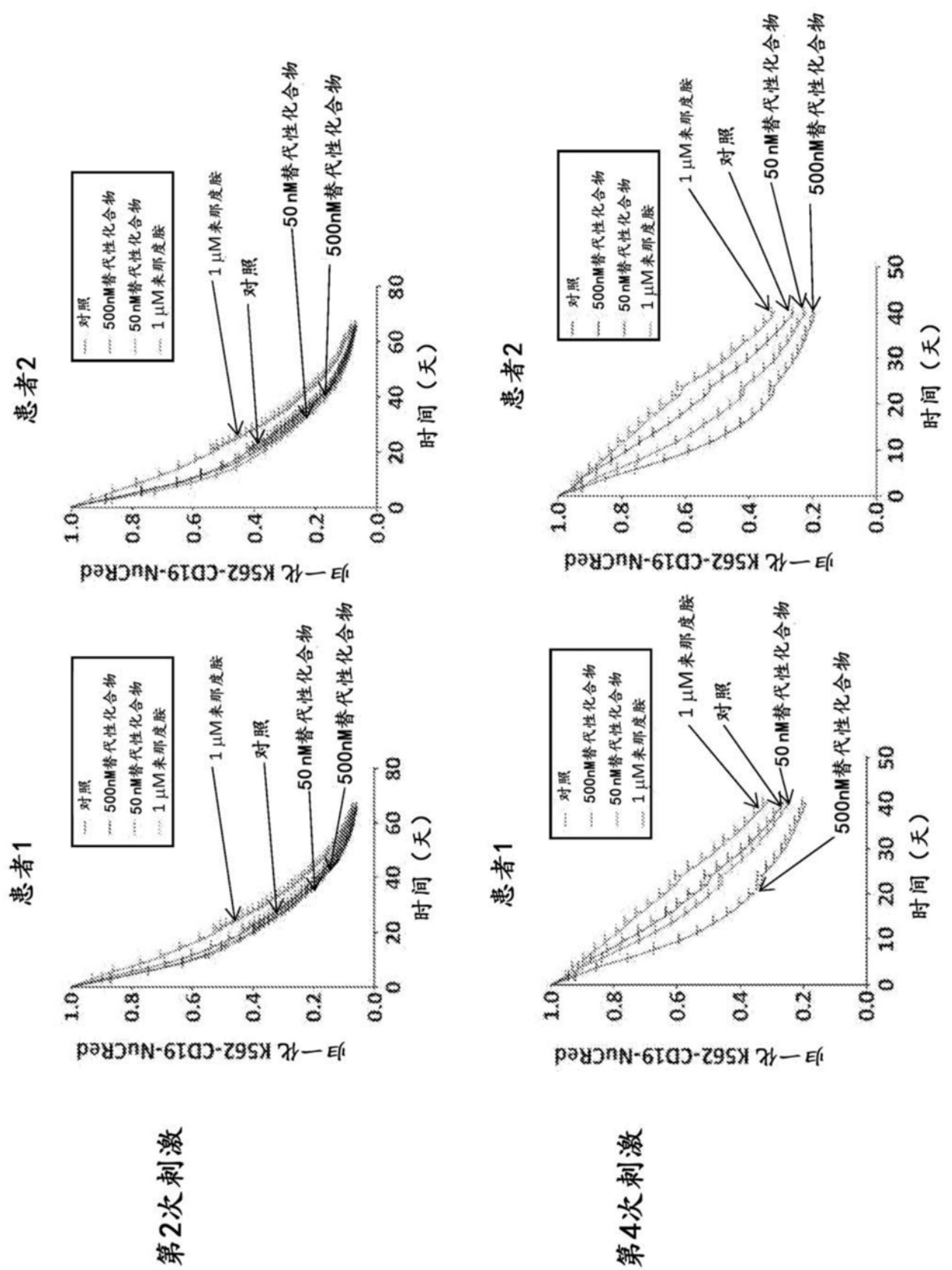

患者2
患者1
患者2
患者1
对照
500nM替代性化合物
50 nM替代性化合物
1 μM来那度胺
1 μM来那度胺
对照
50 nM替代性化合物
500nM替代性化合物
归一化 K562-CD19-NucRed
时间（天）
第2次刺激
第4次刺激

图.18A

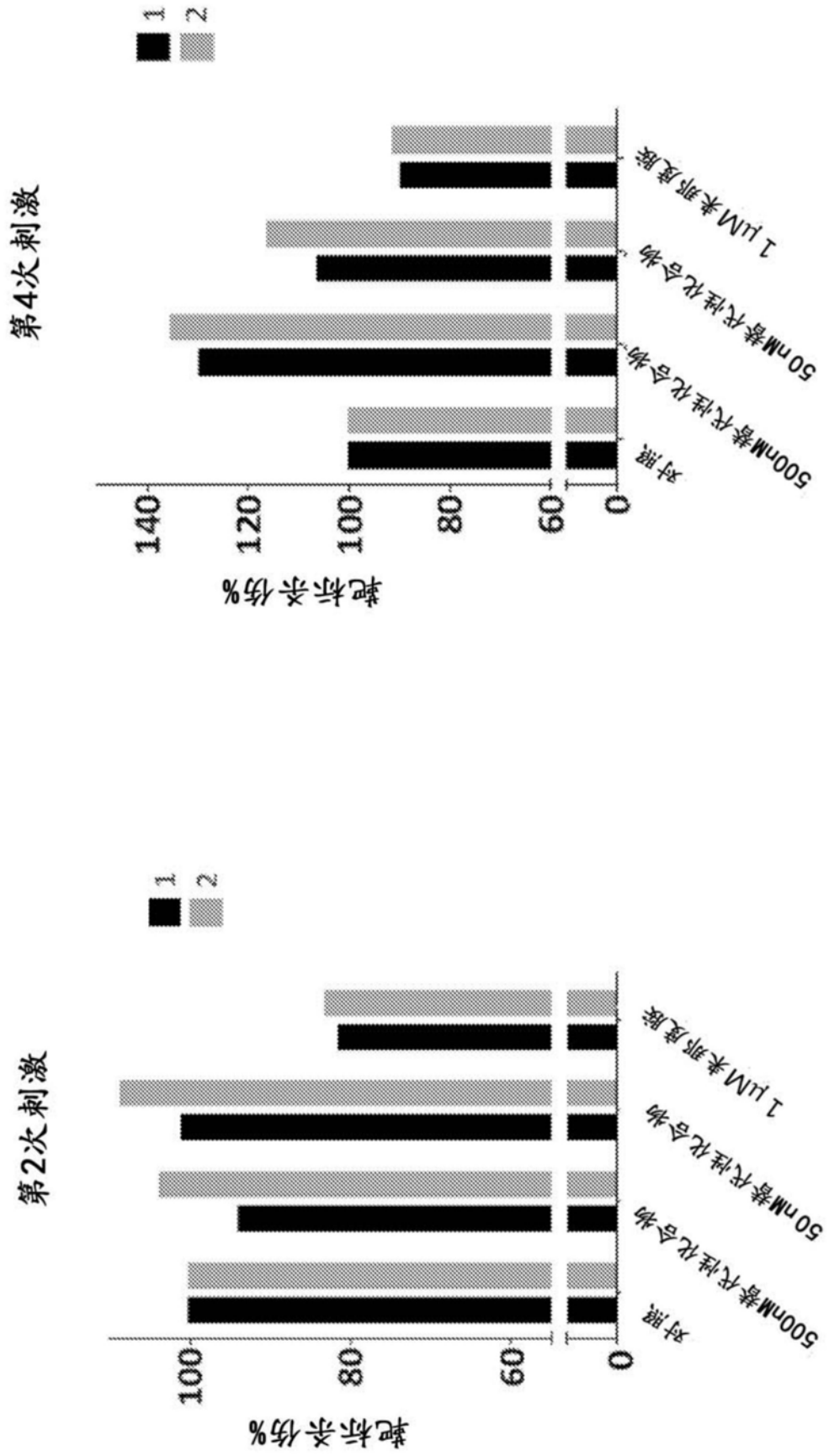

第4次刺激
靶标杀伤%
140
120
100
80
60
0
1
2
对照
500nM恭代维化合物
50nM恭代维化合物
1 μM未那度斯
第2次刺激
靶标杀伤%
100
80
60
0
1
2
对照
500nM恭代维化合物
50nM恭代维化合物
1 μM未那度斯

图.18B

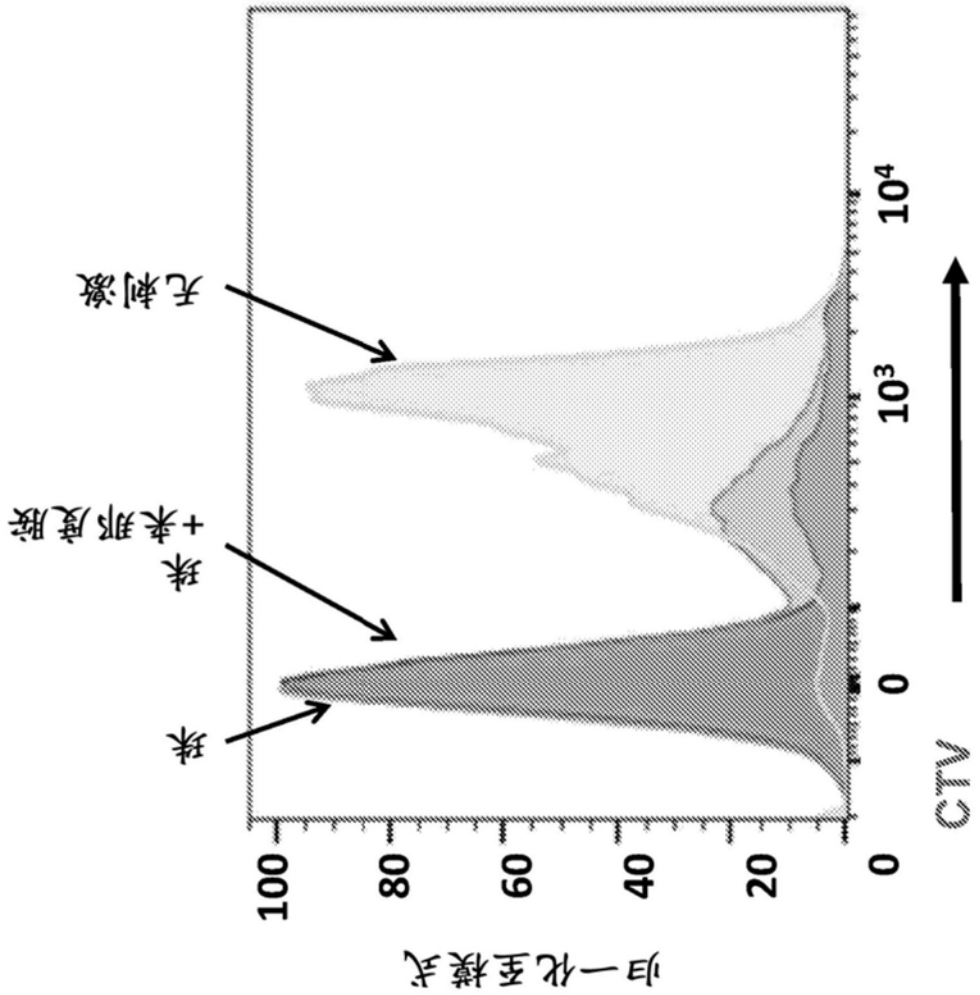


图.19A

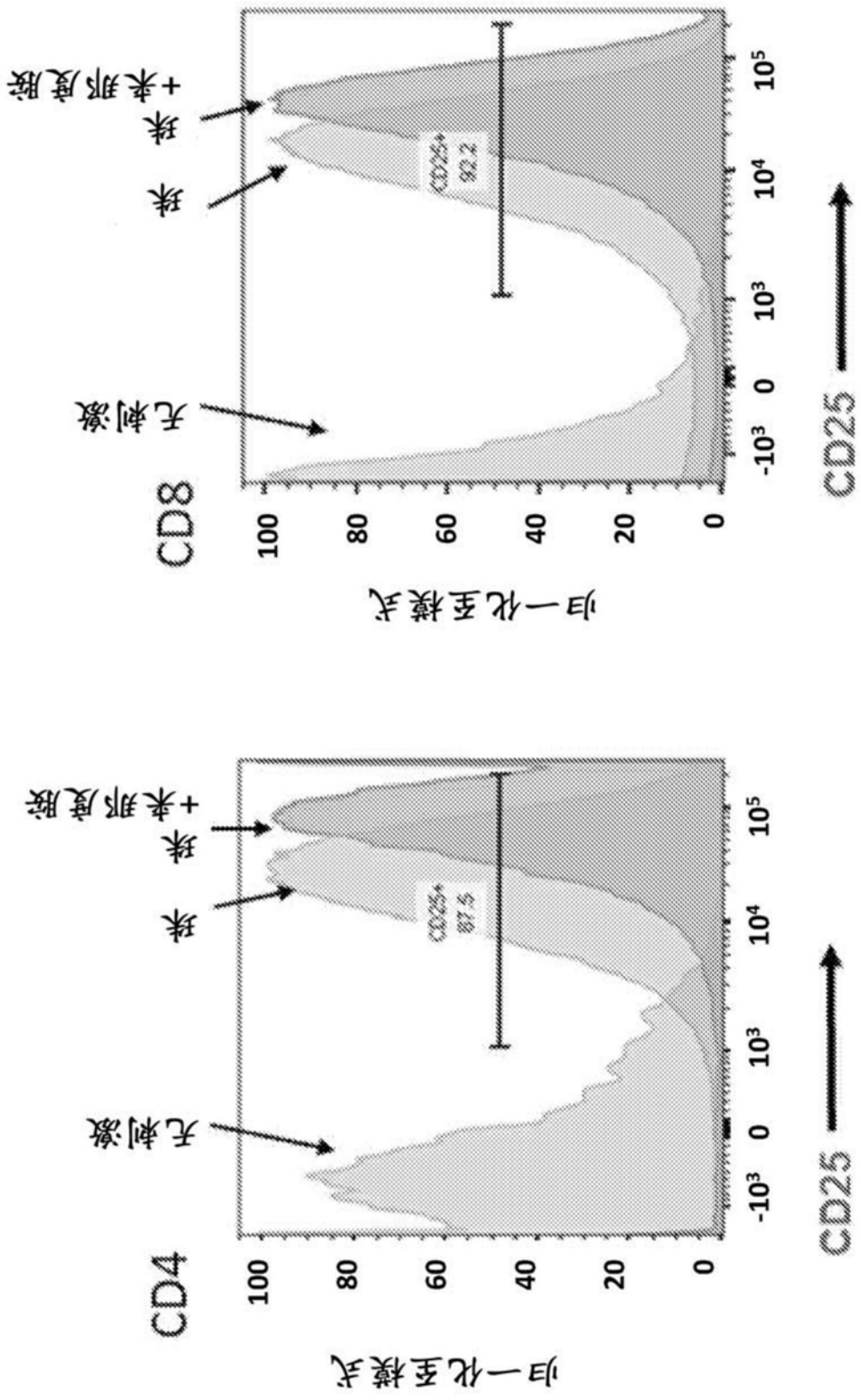

CD8
CD4
归一化至模式
100
80
60
40
20
0
无刺激
珠
+来那度胺
CD25+
92.2
87.5
-10³
0
10³
10⁴
10⁵
CD25

图.19B

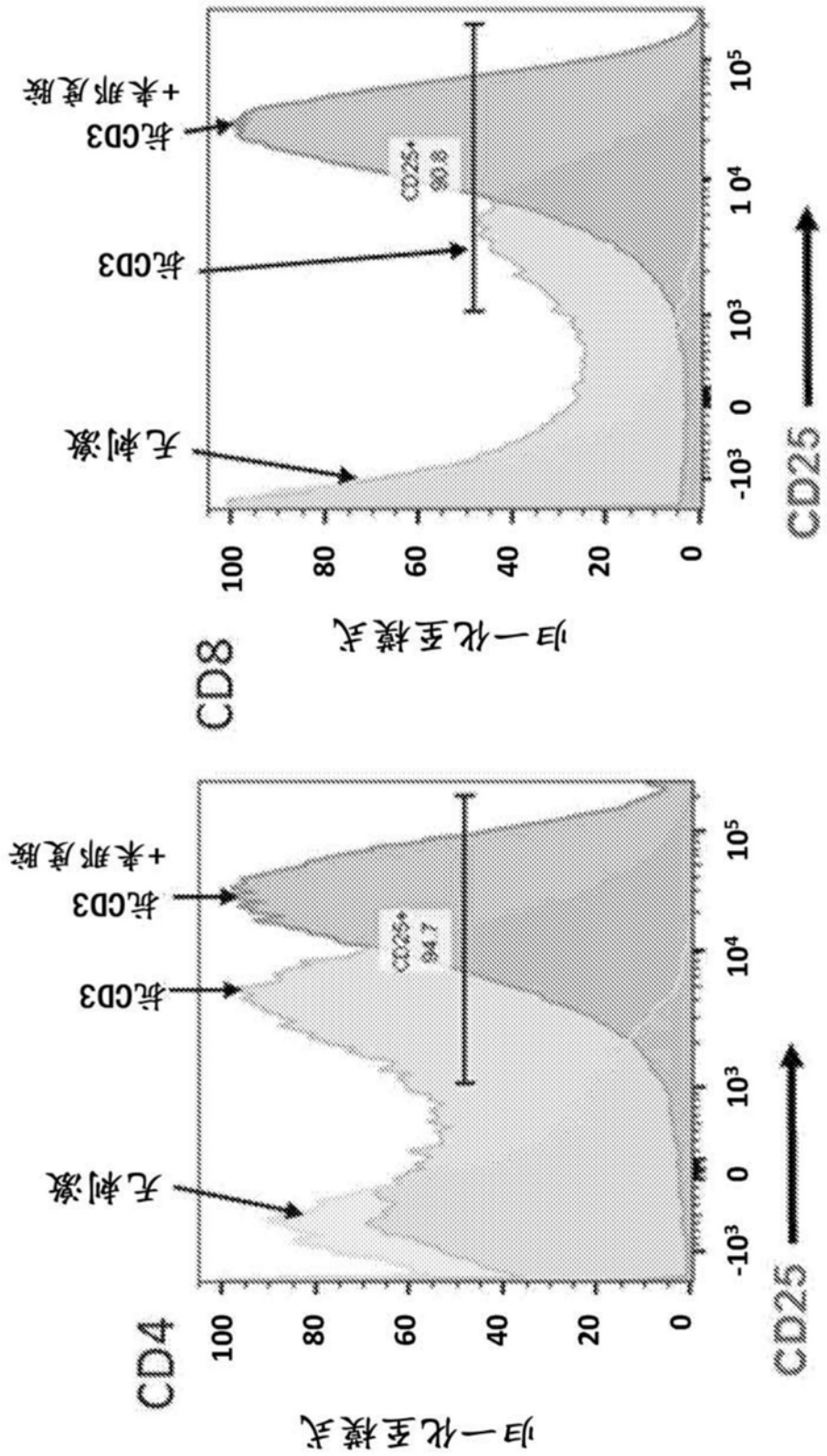

CD4
归一化至模式
100
80
60
40
20
0
-10³
0
10³
10⁴
10⁵
CD25
无刺激
抗CD3
抗CD3
+来那度胺
CD25+
84.7
CD8
归一化至模式
100
80
60
40
20
0
-10³
0
10³
10⁴
10⁵
CD25
无刺激
抗CD3
抗CD3
+来那度胺
CD25+
90.8

图.19C

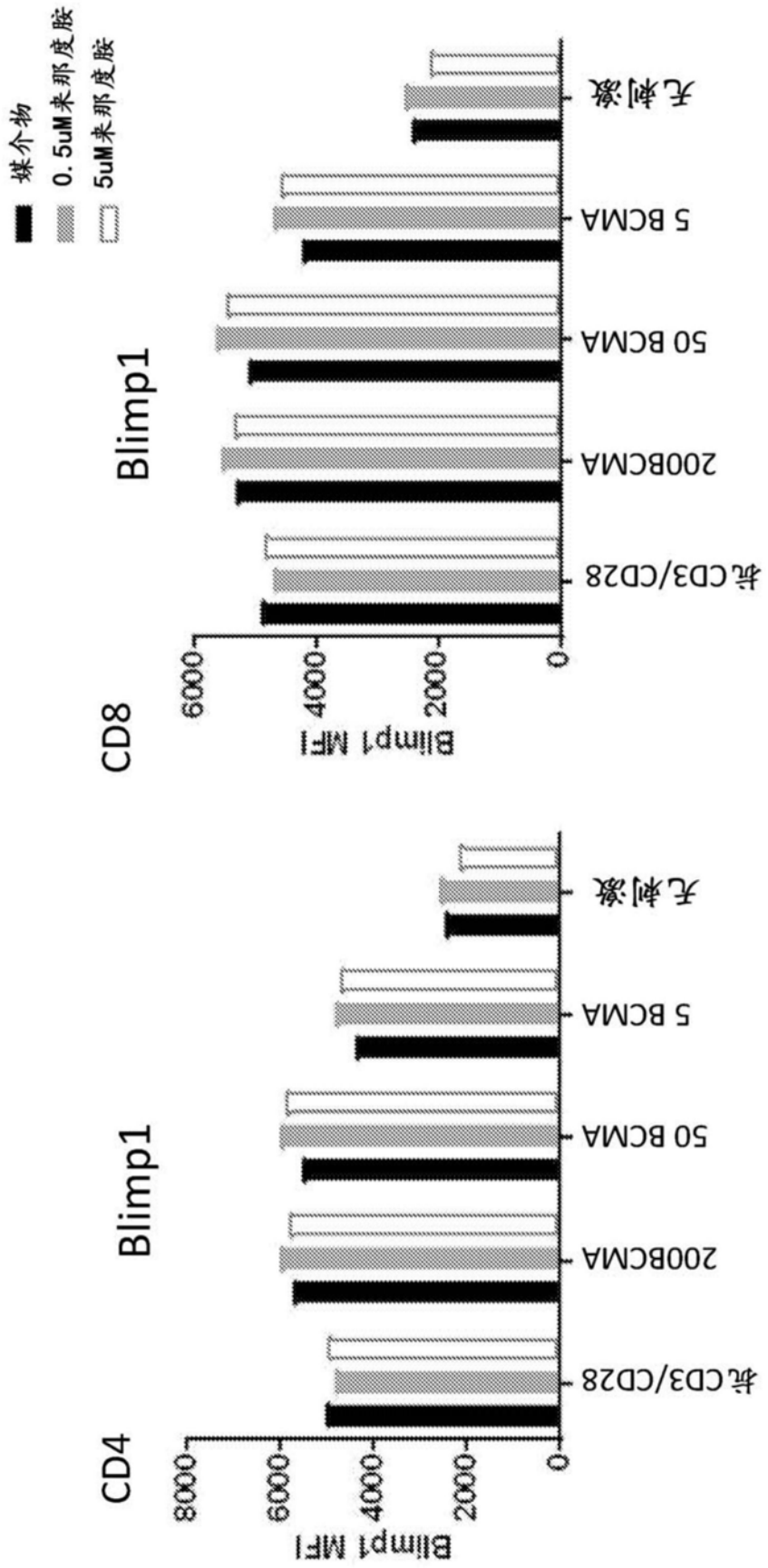

CD4
Blimp1
Blimp1 MFI
8000
6000
4000
2000
0
抗CD3/CD28
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激
CD8
Blimp1
Blimp1 MFI
6000
4000
2000
0
抗CD3/CD28
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激
媒介物
0.5uM来那度胺
5uM来那度胺

图.20A

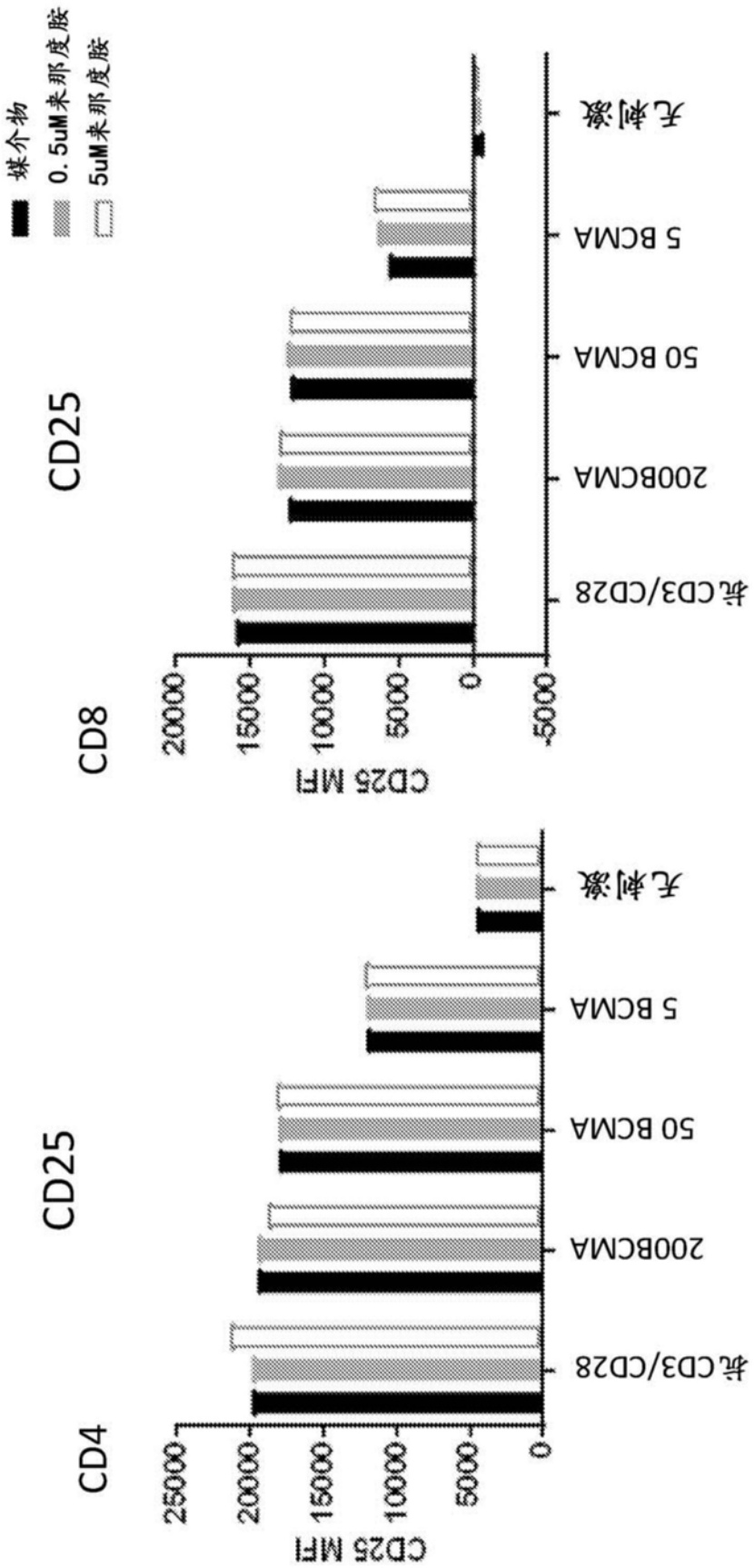

媒介物
0.5uM来那度胺
5uM来那度胺
CD25
CD8
CD25 MFI
20000
15000
10000
5000
0
-5000
抗CD3/CD28
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激
CD25
CD4
CD25 MFI
25000
20000
15000
10000
5000
0
抗CD3/CD28
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激

图.20B

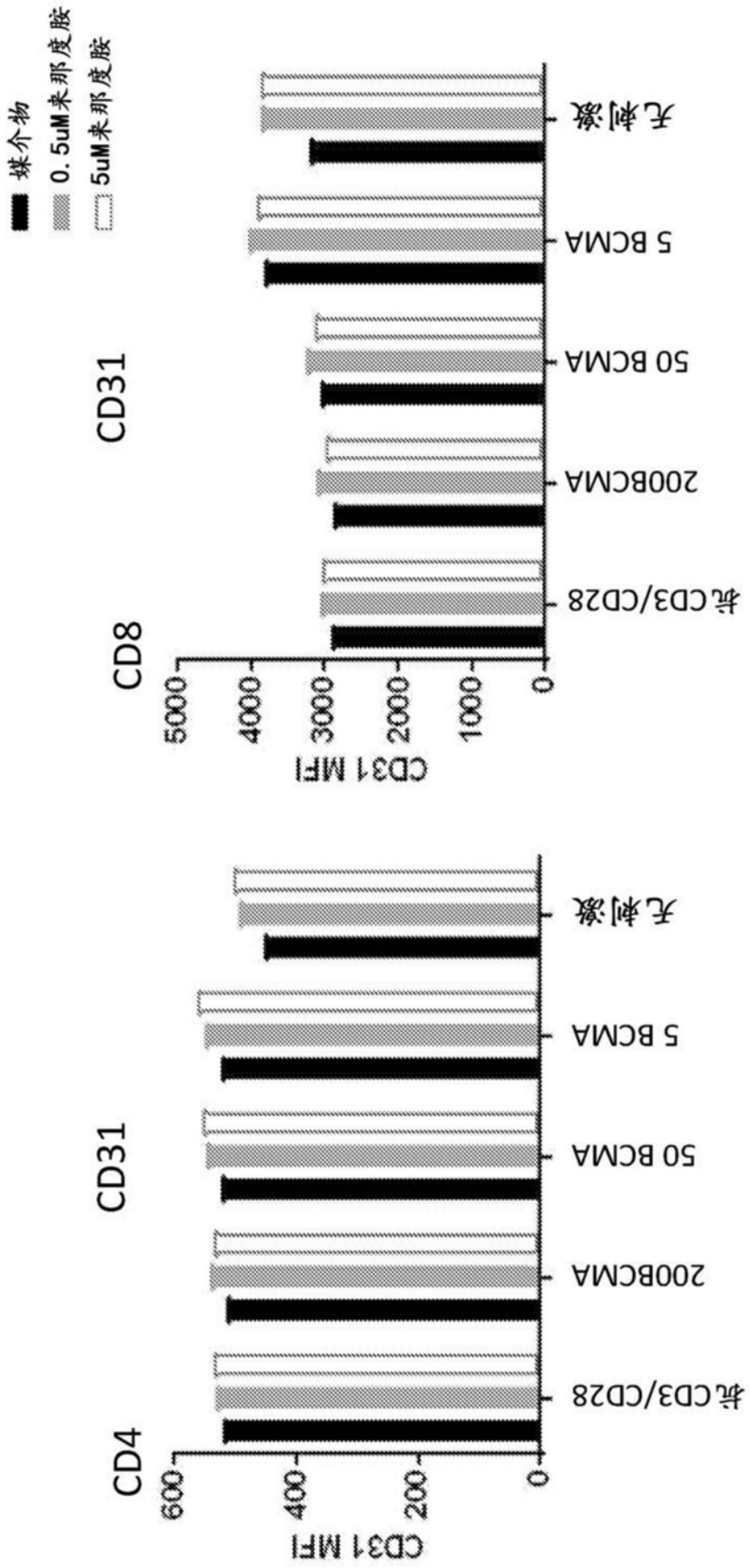

媒介物
0.5uM来那度胺
5uM来那度胺
CD8
CD31
CD31 MFI
5000
4000
3000
2000
1000
0
抗CD3/CD28
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激
CD4
CD31
CD31 MFI
600
400
200
0
抗CD3/CD28
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激

图.20C

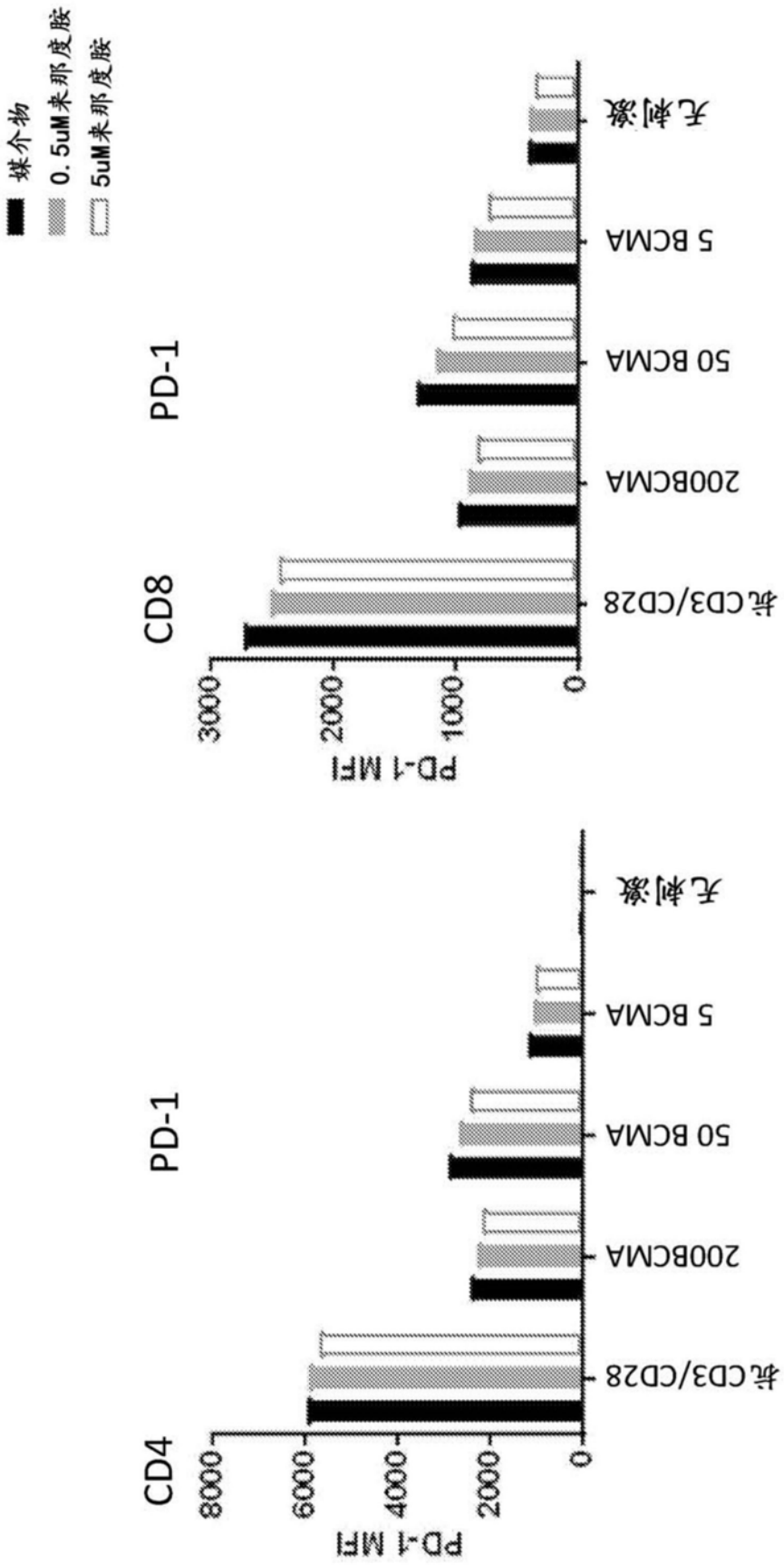

媒介物
0.5uM来那度胺
5uM来那度胺
CD8
PD-1
PD-1 MFI
3000
2000
1000
0
抗CD3/CD28
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激
CD4
PD-1
PD-1 MFI
8000
6000
4000
2000
0
抗CD3/CD28
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激

图.20D

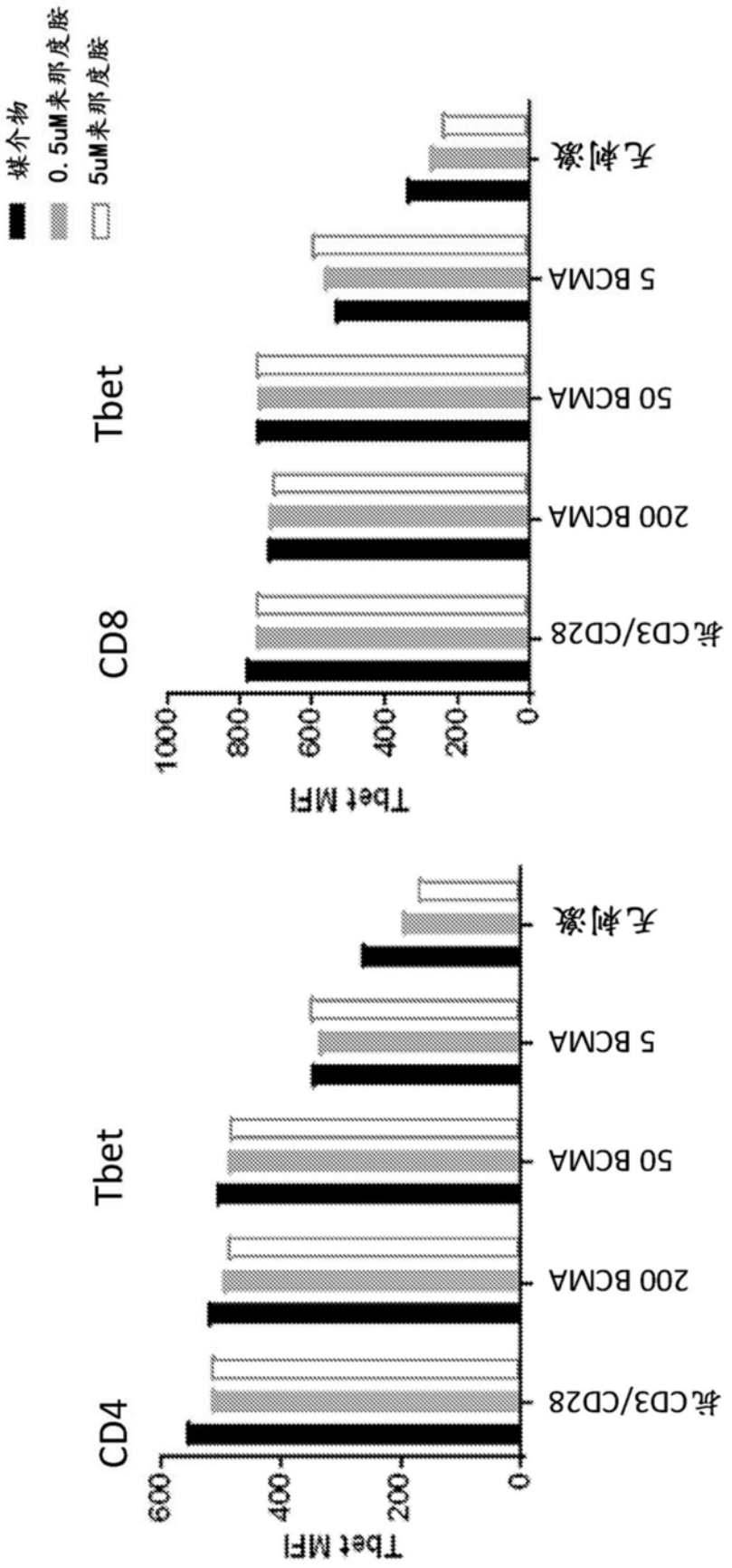

媒介物
0.5uM来那度胺
5uM来那度胺
CD8
Tbet
Tbet MFI
1000
800
600
400
200
0
抗CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激
CD4
Tbet
Tbet MFI
600
400
200
0
抗CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激

图.20E

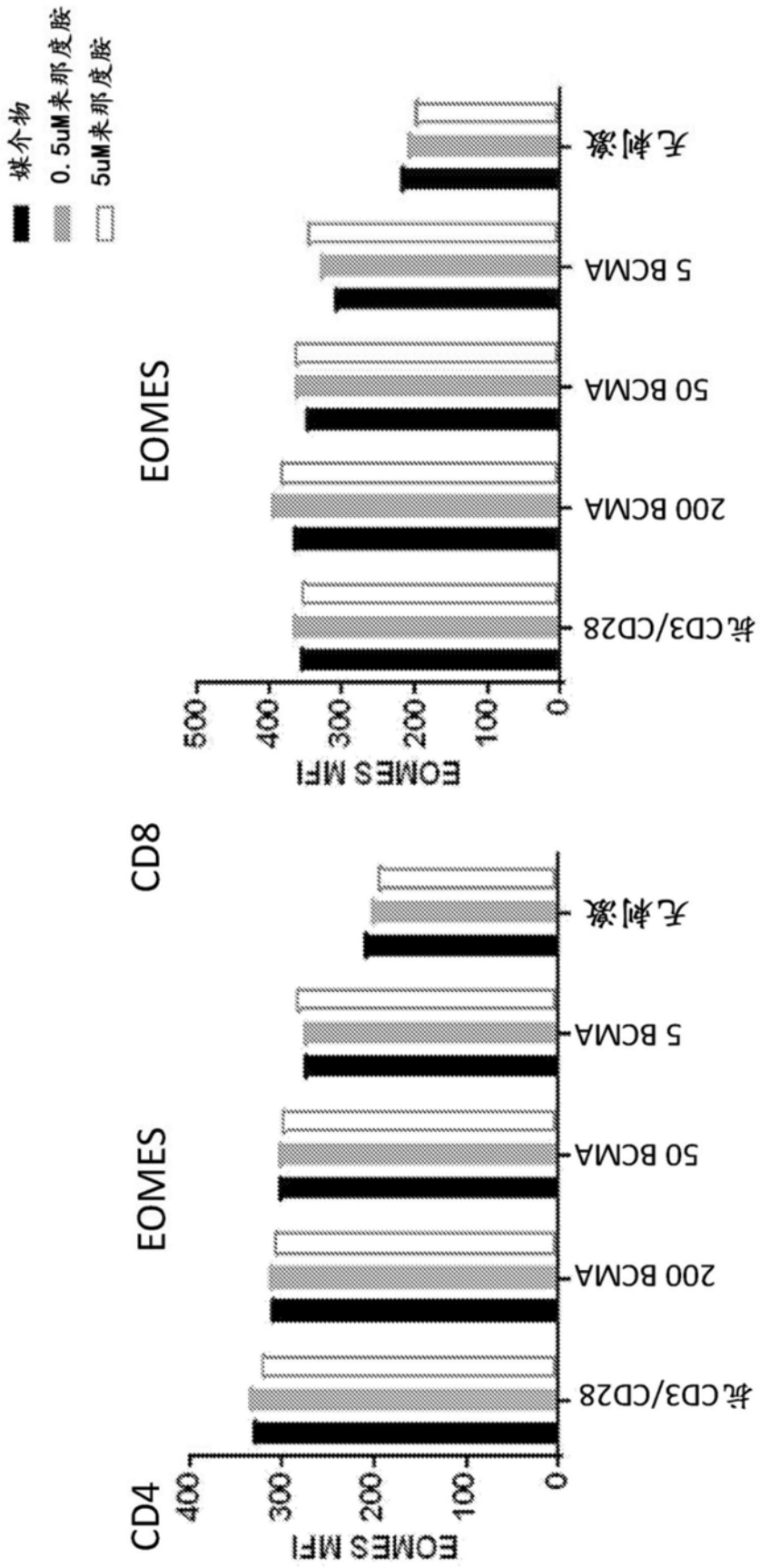

媒介物
0.5uM来那度胺
5uM来那度胺
CD4
EOMES
EOMES MFI
0
100
200
300
400
抗CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激
CD8
EOMES
EOMES MFI
0
100
200
300
400
500
抗CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激

图.20F

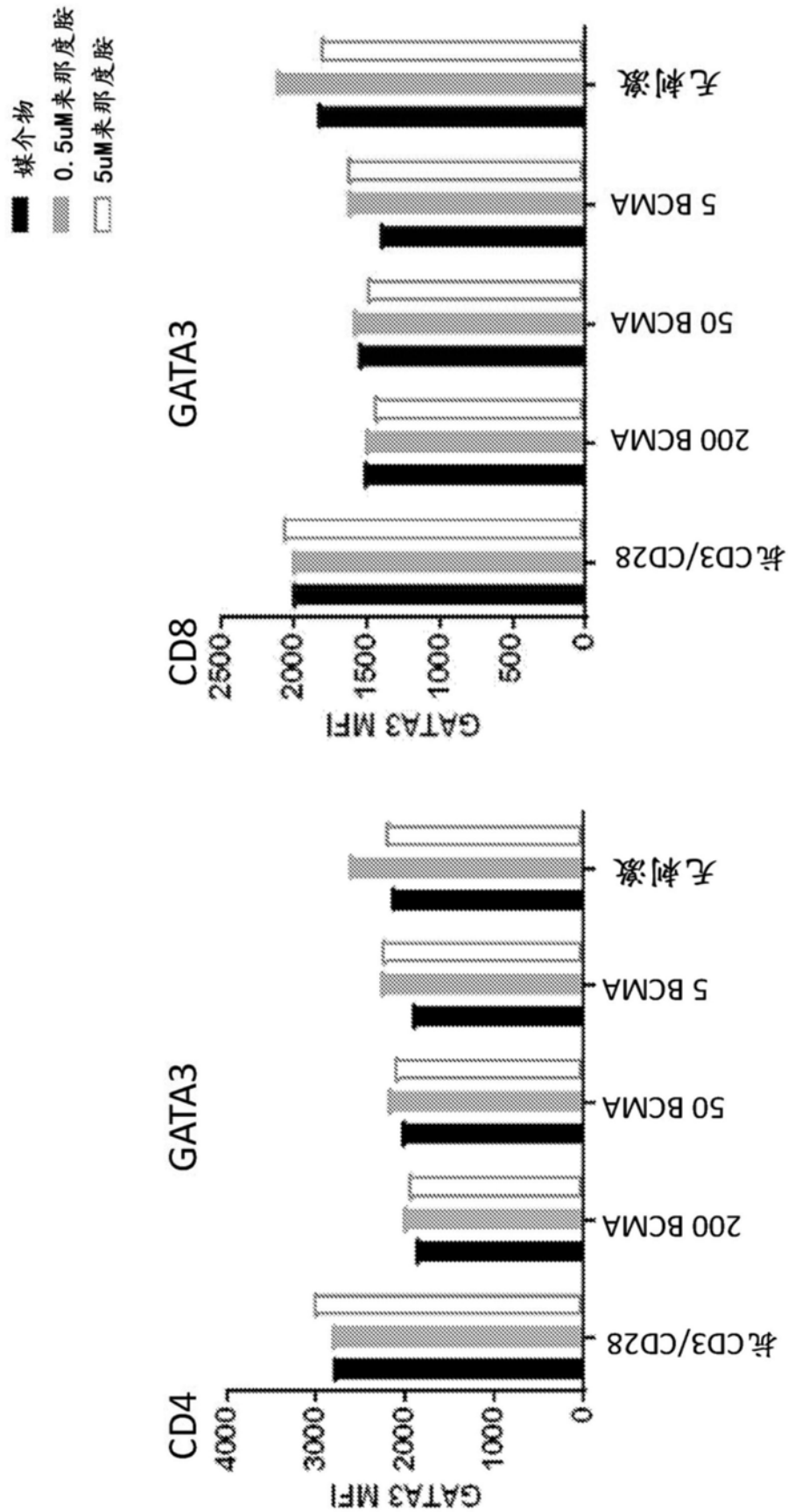

媒介物
0.5uM来那度胺
5uM来那度胺
CD8
GATA3
GATA3 MFI
2500
2000
1500
1000
500
0
抗CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激
CD4
GATA3
GATA3 MFI
4000
3000
2000
1000
0
抗CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激

图.20G

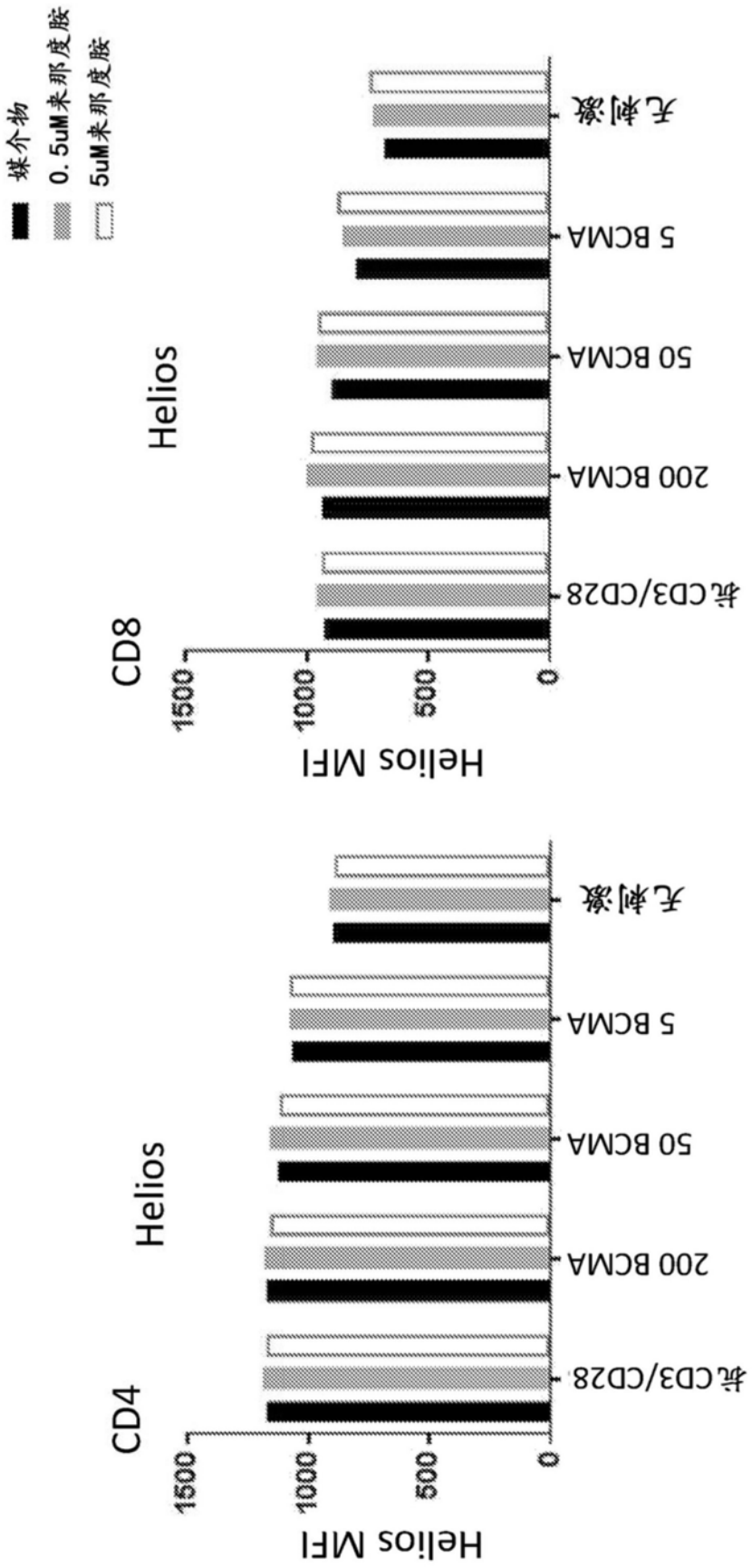

媒介物
0.5uM来那度胺
5uM来那度胺
CD8
Helios
Helios MFI
1500
1000
500
0
抗CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激
CD4
Helios
Helios MFI
1500
1000
500
0
抗CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激

图.20H

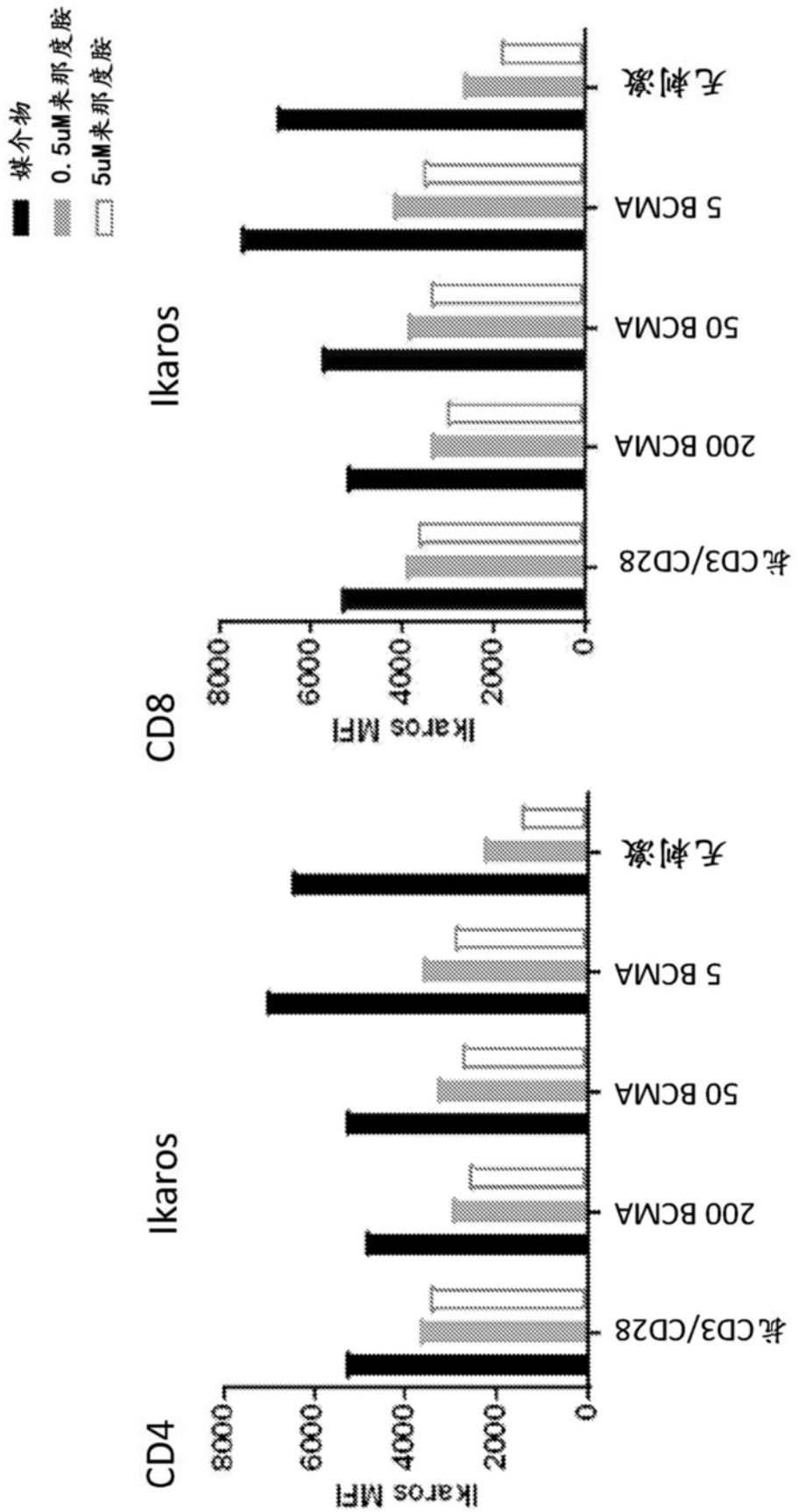

媒介物
0.5uM来那度胺
5uM来那度胺
CD4
Ikaros
Ikaros MFI
8000
6000
4000
2000
0
抗CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激
CD8
Ikaros
Ikaros MFI
8000
6000
4000
2000
0
抗CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
无刺激

图.20I

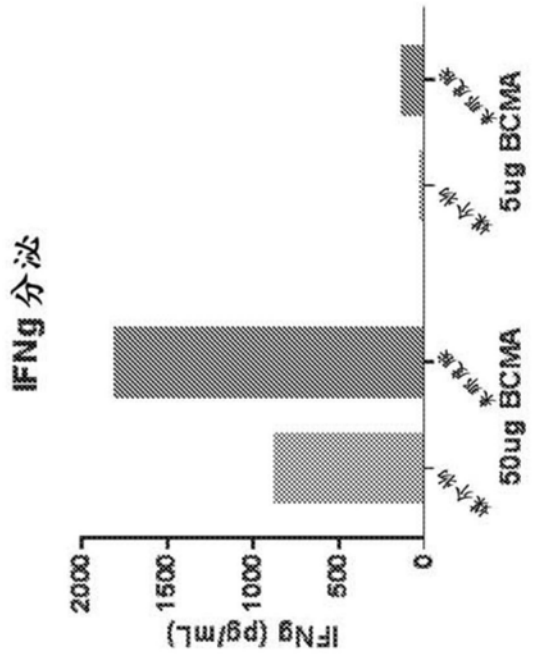

IFNg 分泌
IFNg (pg/mL)
2000
1500
1000
500
0
未刺激
50ug BCMA
未刺激
50ug BCMA
未刺激
5ug BCMA

图.21A

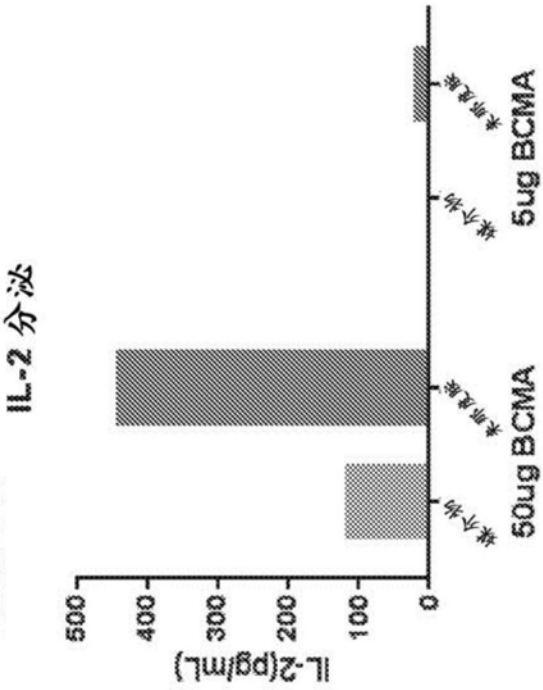

IL-2 分泌
IL-2(pg/mL)
500
400
300
200
100
0
未刺激
50ug BCMA
未刺激
50ug BCMA
未刺激
5ug BCMA

图.21B

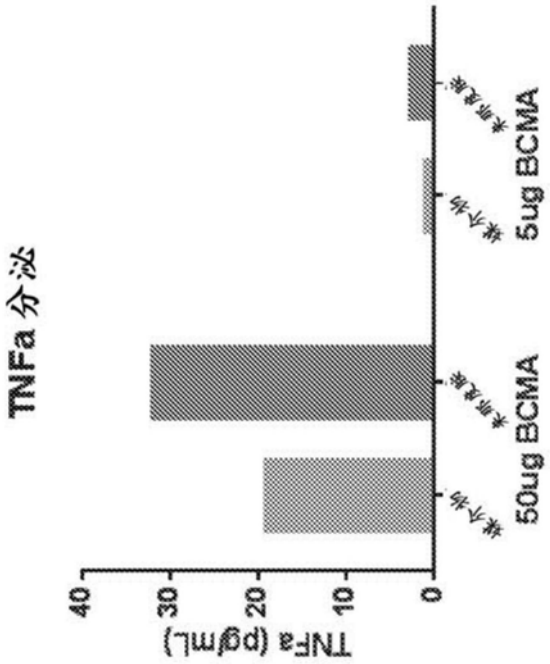

TNFa 分泌
TNFa (pg/mL)
0
10
20
30
40
未刺激
未刺激
50ug BCMA
未刺激
未刺激
5ug BCMA

图.21C

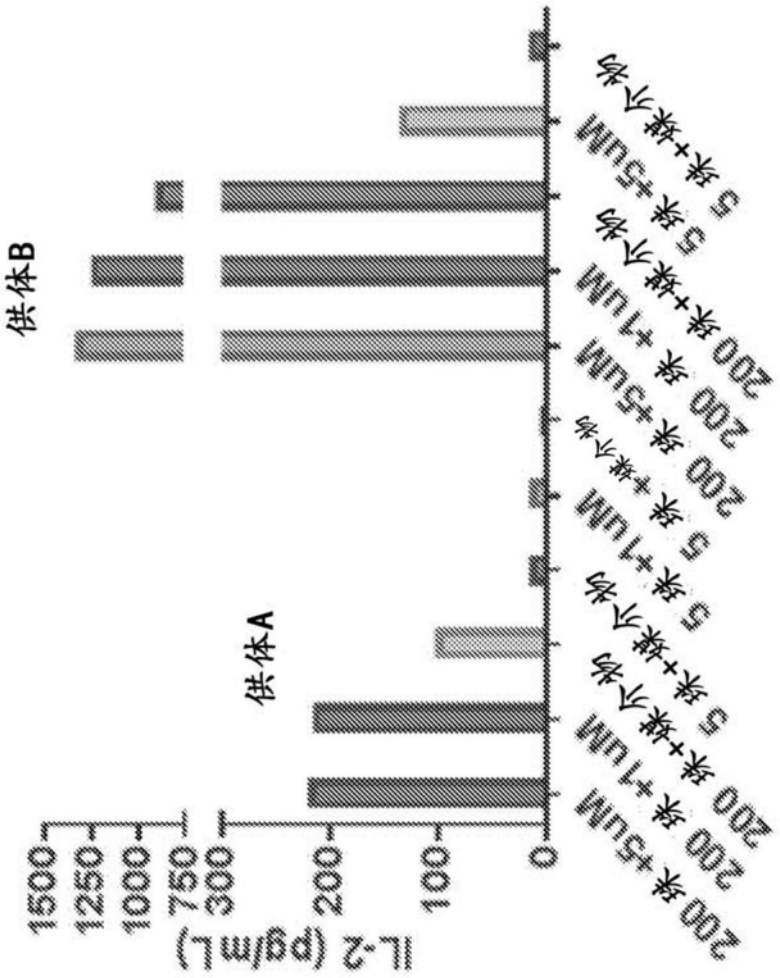

供体B
供体A
IL-2 (pg/mL)
1500
1250
1000
750
300
200
100
0
5 朵+抗CD3
5 朵+5uM
200 朵+抗CD3
200 朵+1uM
200 朵+5uM
5 朵+抗CD3
5 朵+1uM
200 朵+抗CD3
200 朵+1uM
200 朵+5uM

图.21D

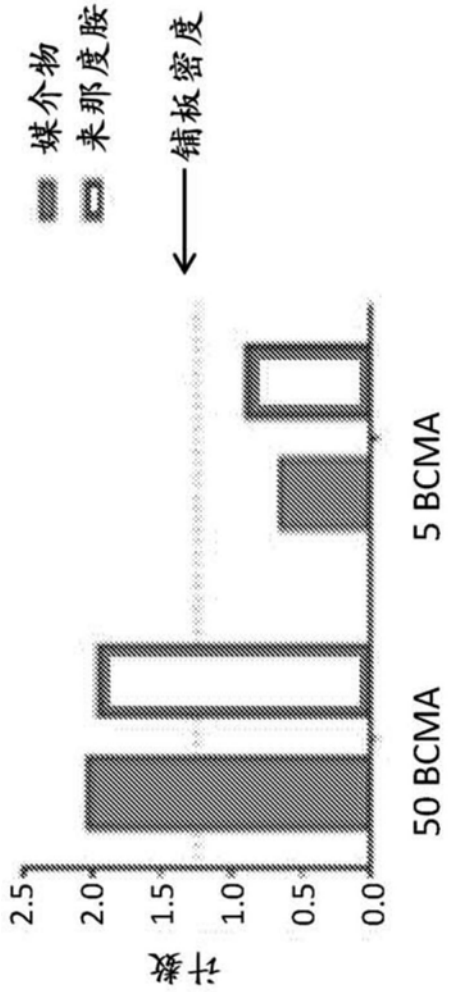


图.21E

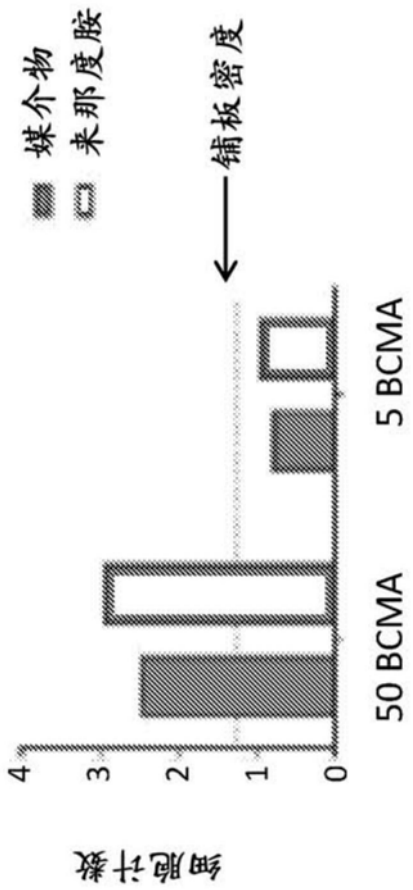


图.21F

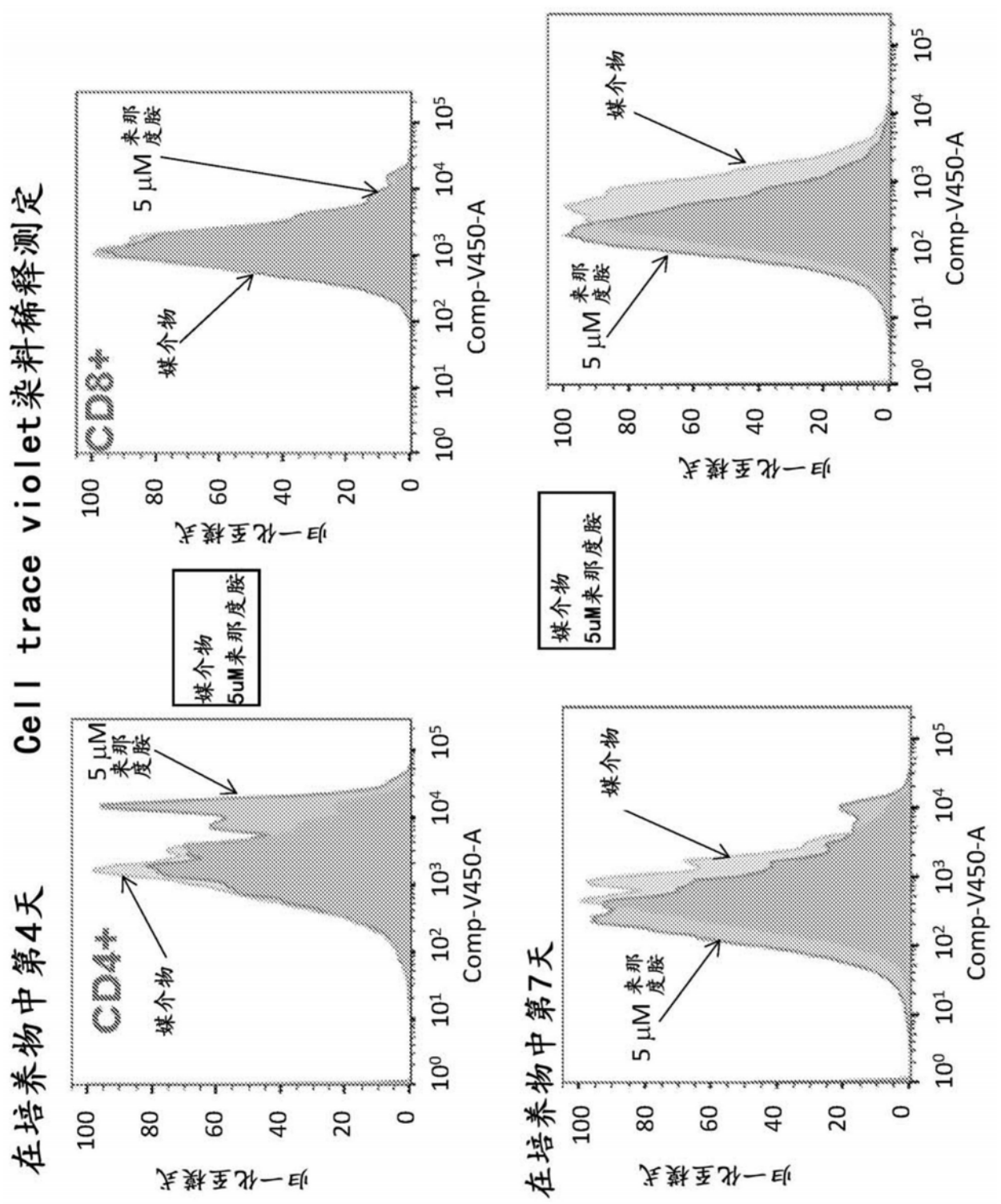

在培养物中第4天
Cell trace violet染料稀释测定
CD4+
CD8+
5 μM 来那度胺
媒介物
媒介物 5uM来那度胺
当一化的模式
Comp-V450-A
在培养物中第7天

图.21G

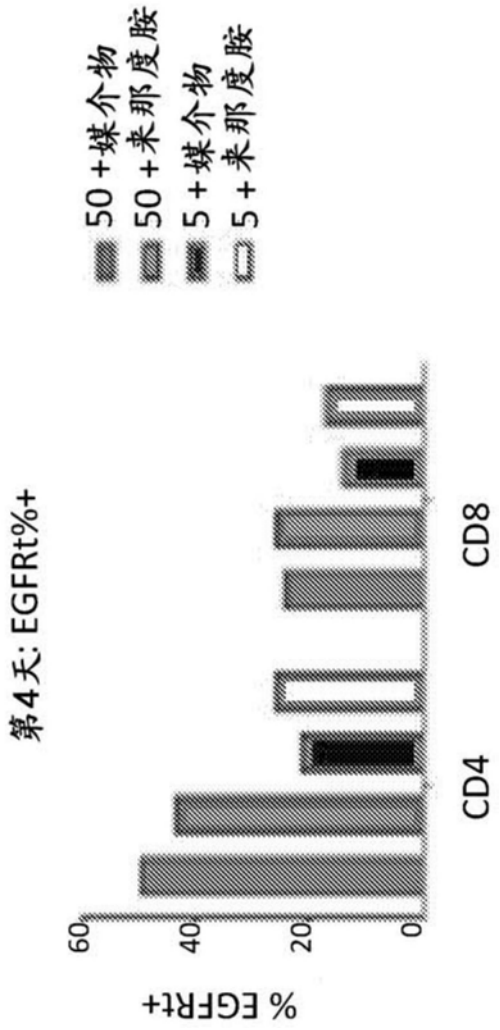


图.21H

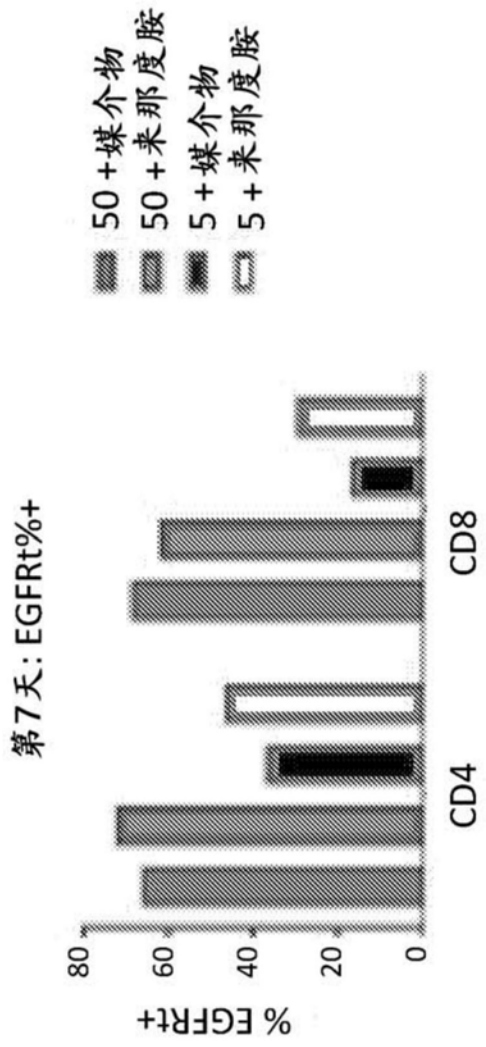


图.21I

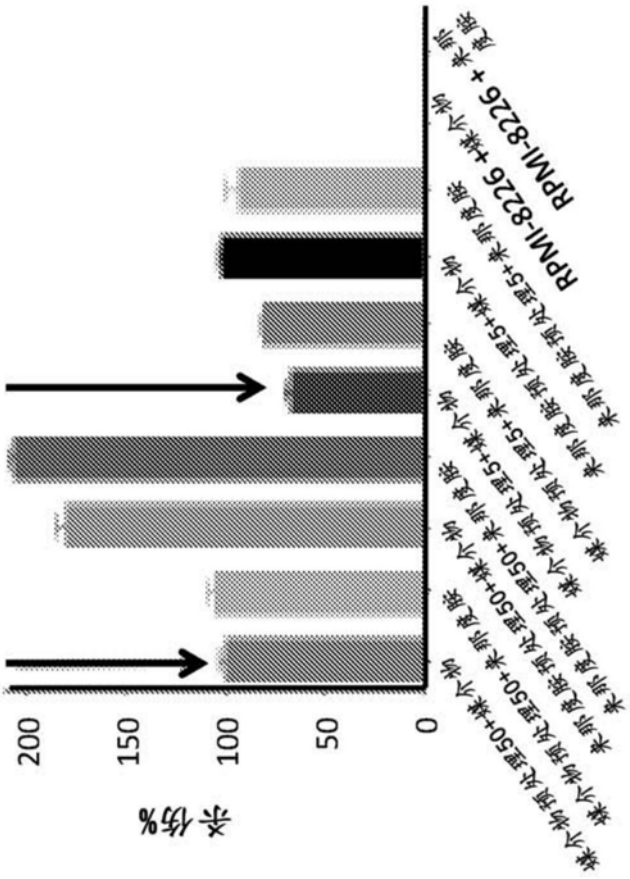

杀伤%
200
150
100
50
0
RPMI-8226
RPMI-8226 + 未处理
未处理预处理5+未处理
未处理预处理5+未处理
未处理预处理50+未处理
未处理预处理50+未处理
未处理预处理50+未处理

图.21J

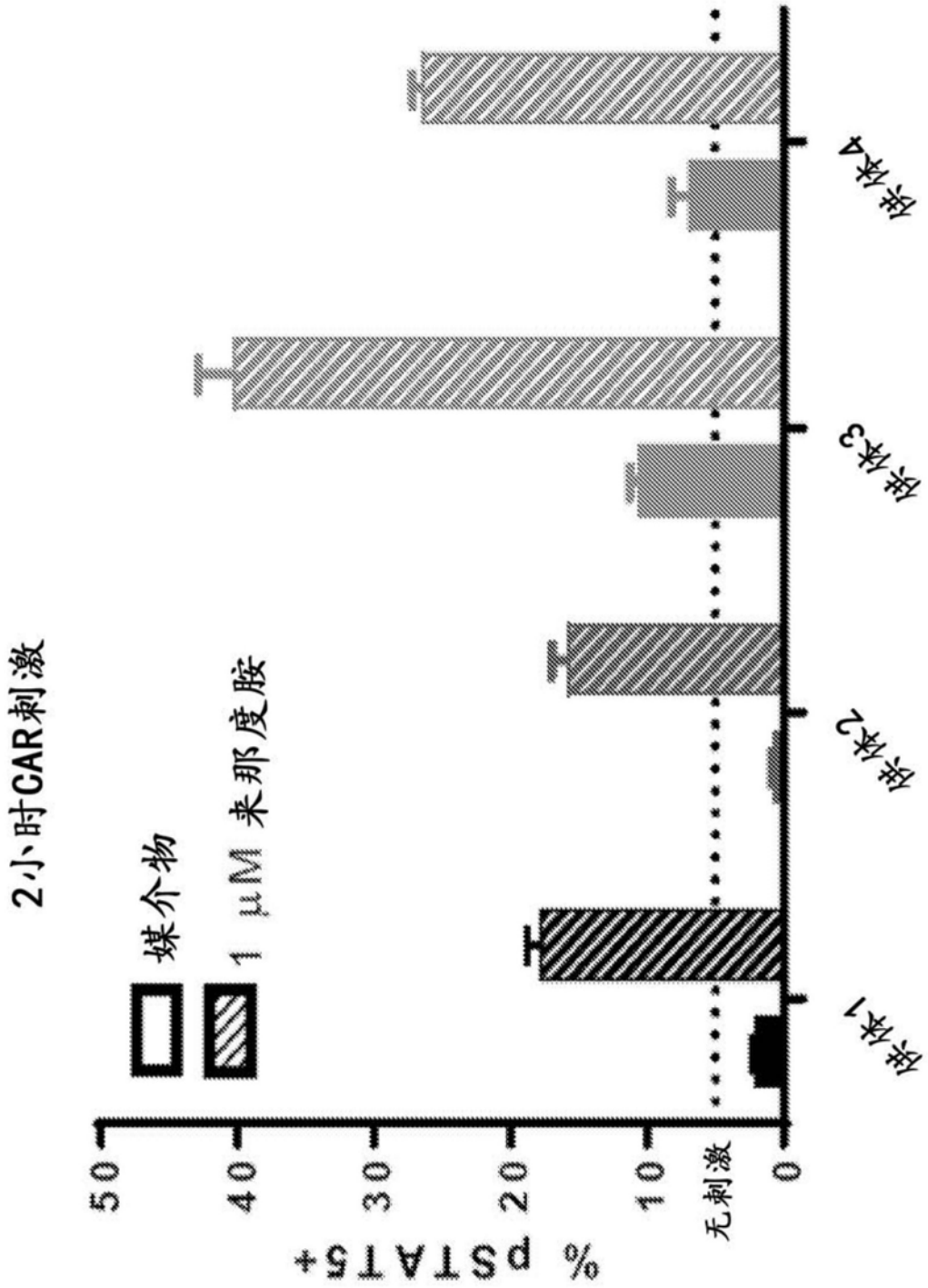

2小时CAR刺激
媒介物
1 μM 来那度胺
% pSTAT5+
50
40
30
20
10
0
无刺激
来来1
来来2
来来3
来来4

图.22A

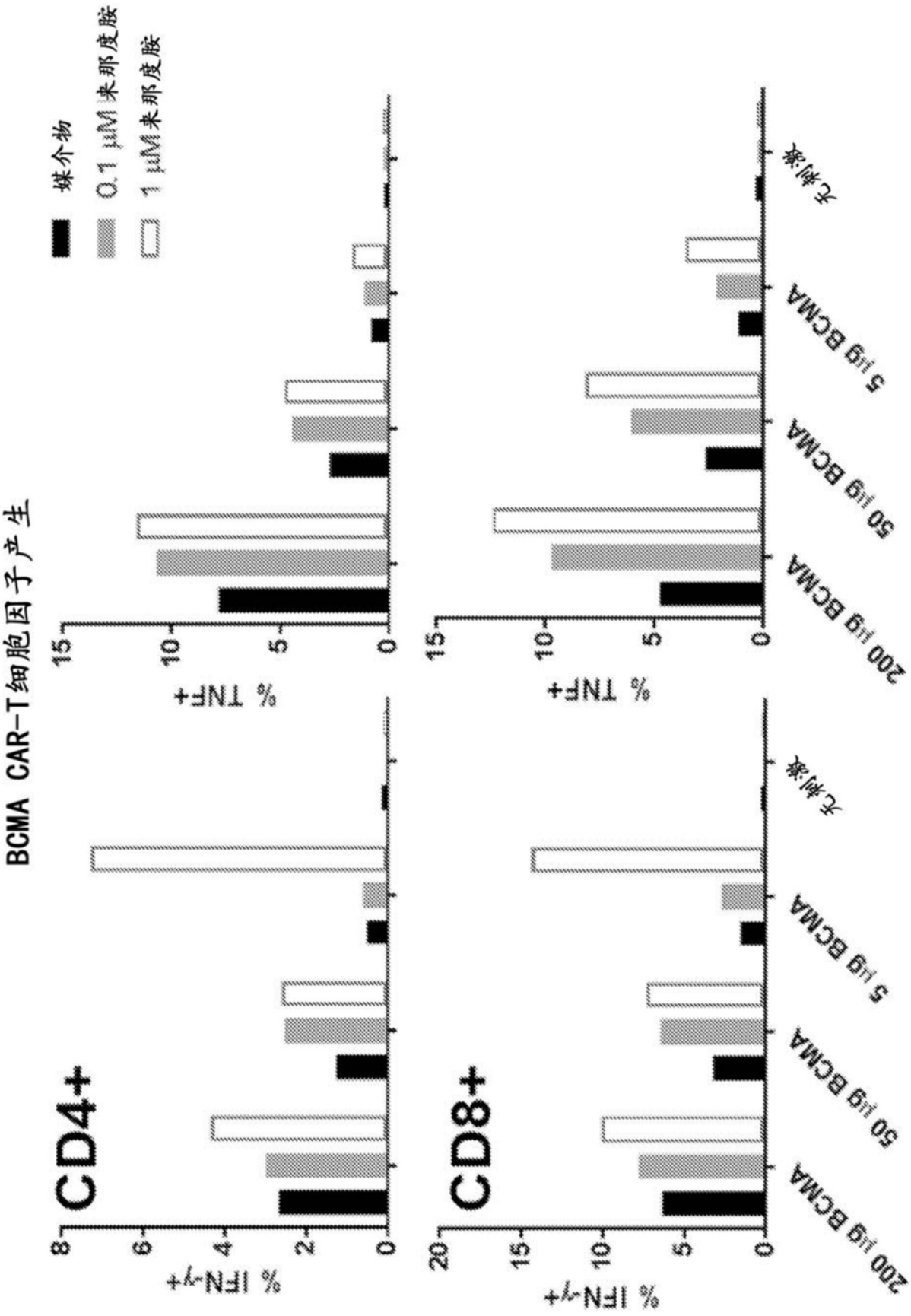

BCMA CAR-T细胞因子产生
媒介物
0.1 μM 来那度胺
1 μM 来那度胺
CD4+
CD8+
% IFNγ+
% TNF+
无刺激
5 μg BCMA
50 μg BCMA
200 μg BCMA

图.22B

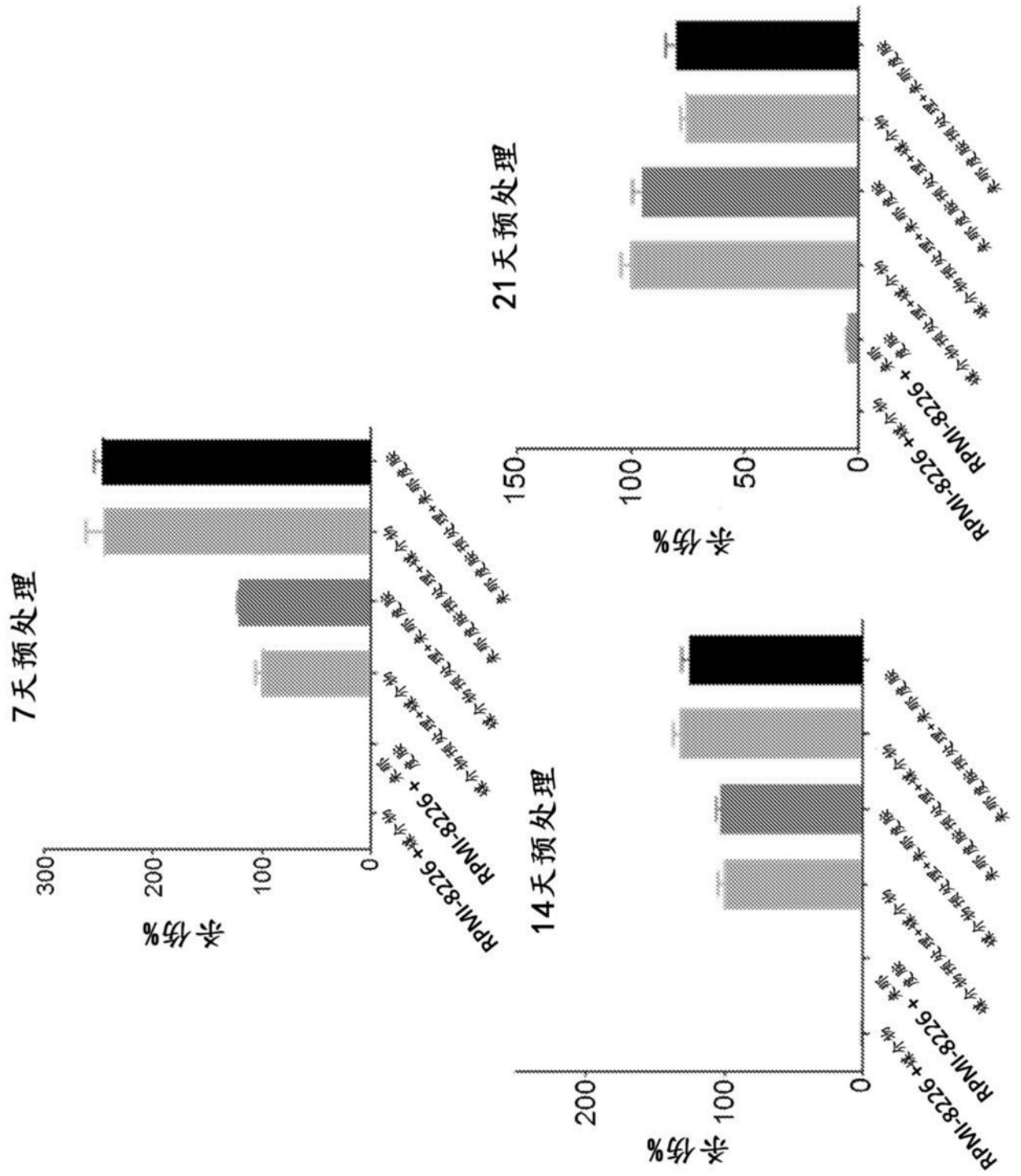

7天预处理
14天预处理
21天预处理
杀伤%
RPMI-8226 + 单独
RPMI-8226 +单独小鸡
单独小鸡预处置+单独小鸡
单独小鸡预处置+单独鸡蛋
单独鸡蛋预处置+单独小鸡
单独鸡蛋预处置+单独鸡蛋

图.23A

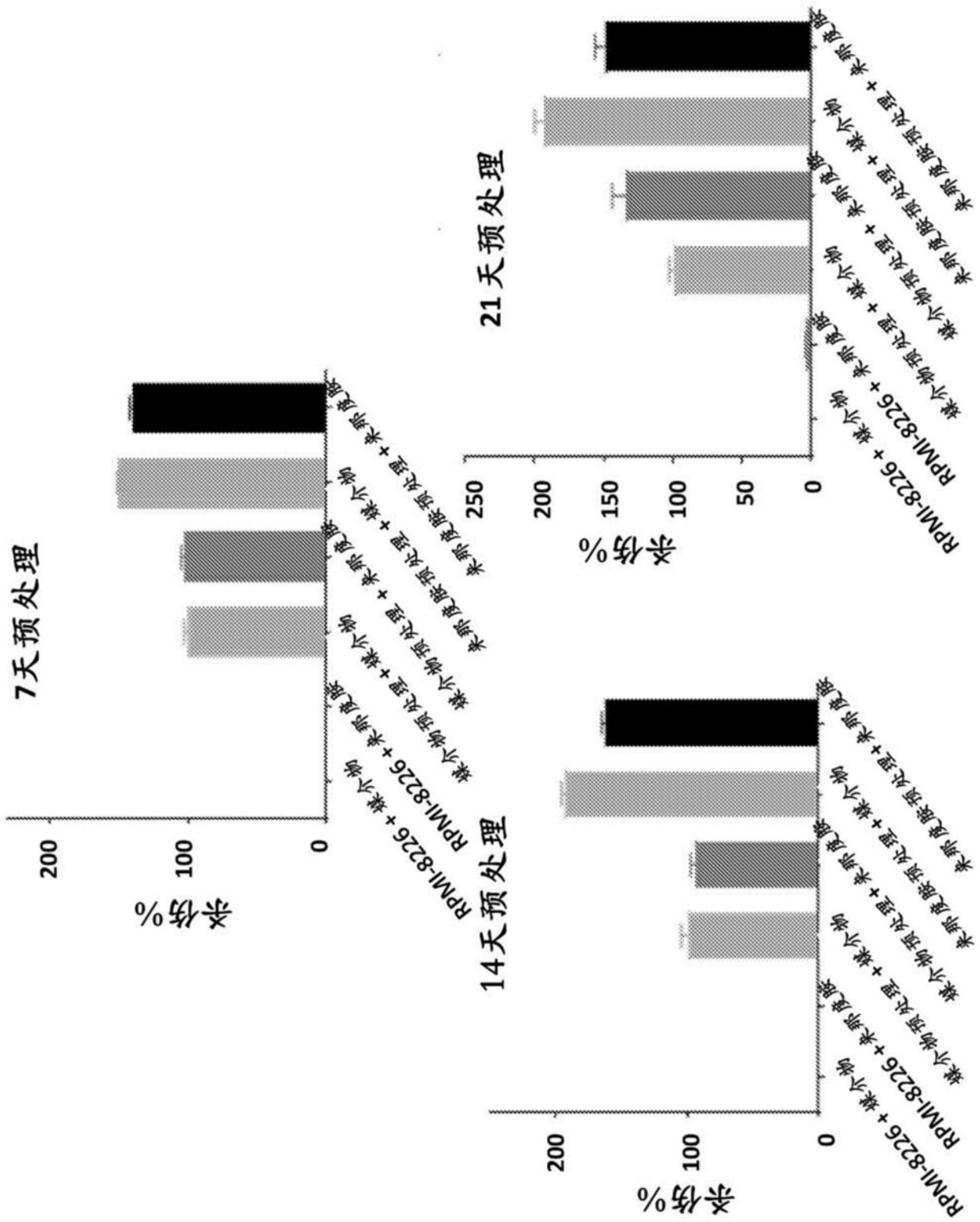

7天预处理
14天预处理
21天预处理
杀伤%
0
50
100
150
200
250
RPMI-8226 + 来那度胺
RPMI-8226 + 来那度胺 + 索尔帕西普
RPMI-8226 + 来那度胺 + 索尔帕西普 + 来那度胺
RPMI-8226 + 索尔帕西普
RPMI-8226 + 索尔帕西普 + 来那度胺

图.23B

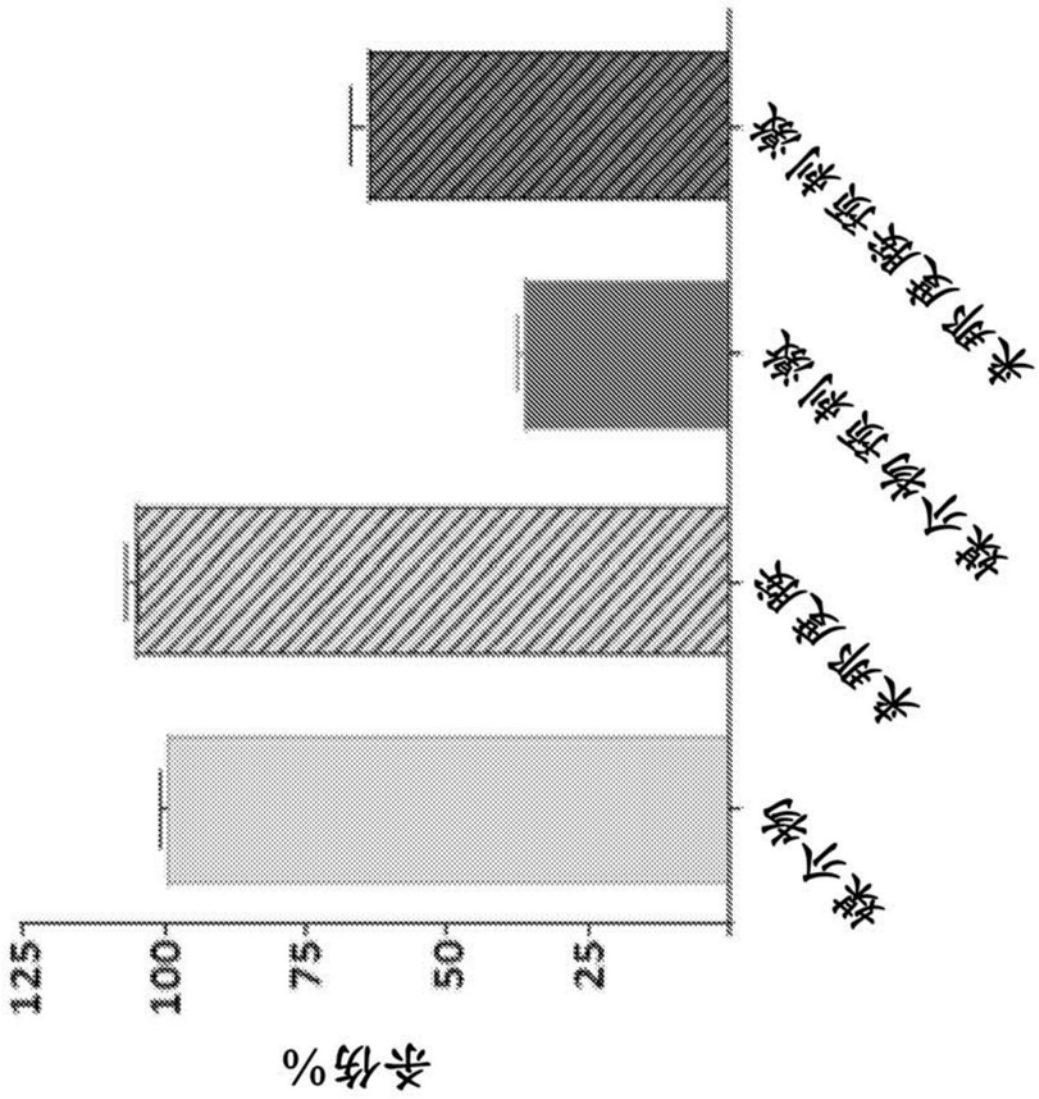


图.24A

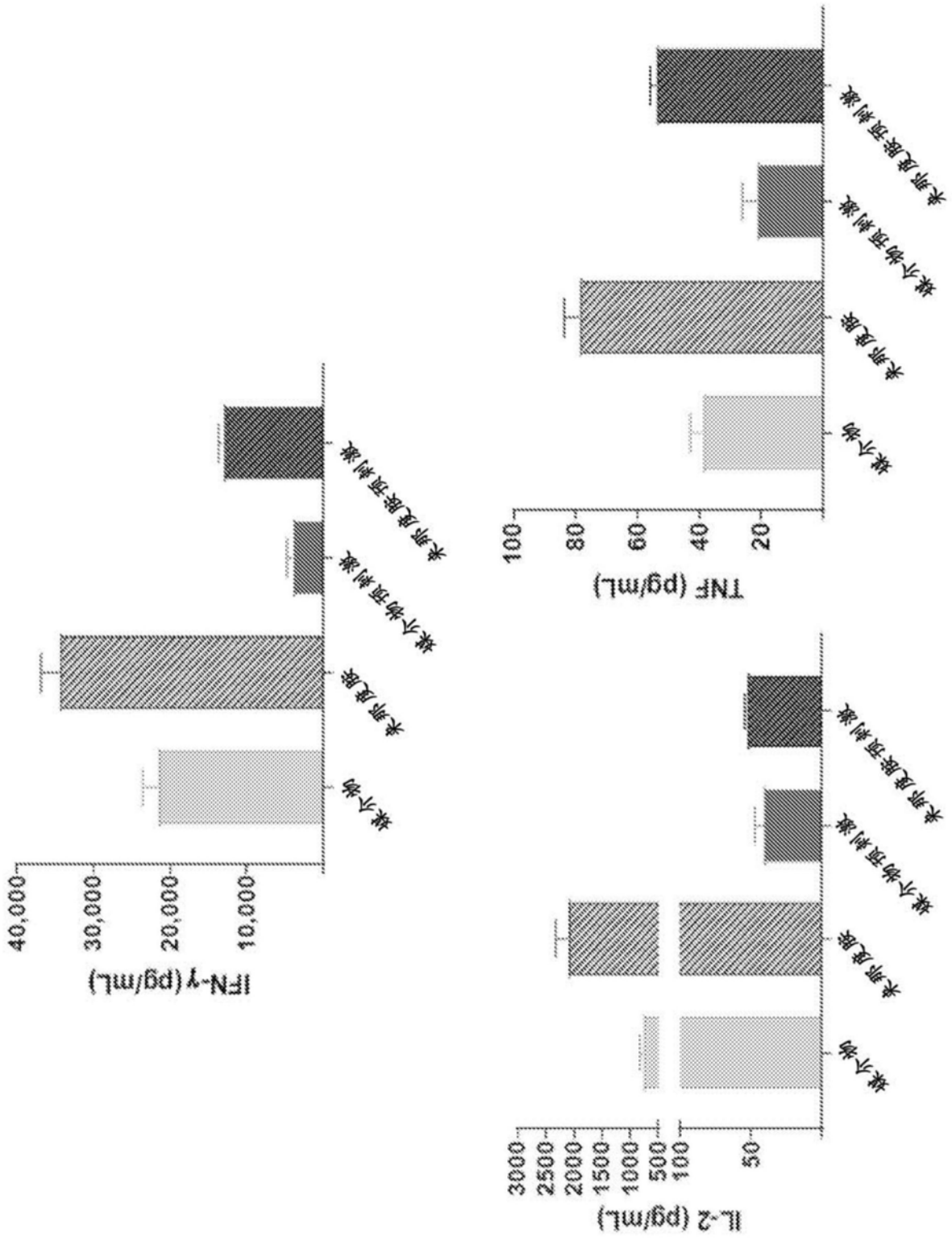

IFN-γ (pg/mL)
40,000
30,000
20,000
10,000
TNF (pg/mL)
100
80
60
40
20
IL-2 (pg/mL)
3000
2500
2000
1500
1000
500
100
50
未刺激
未异源
未异源同刺激
未异源异刺激

图.24B

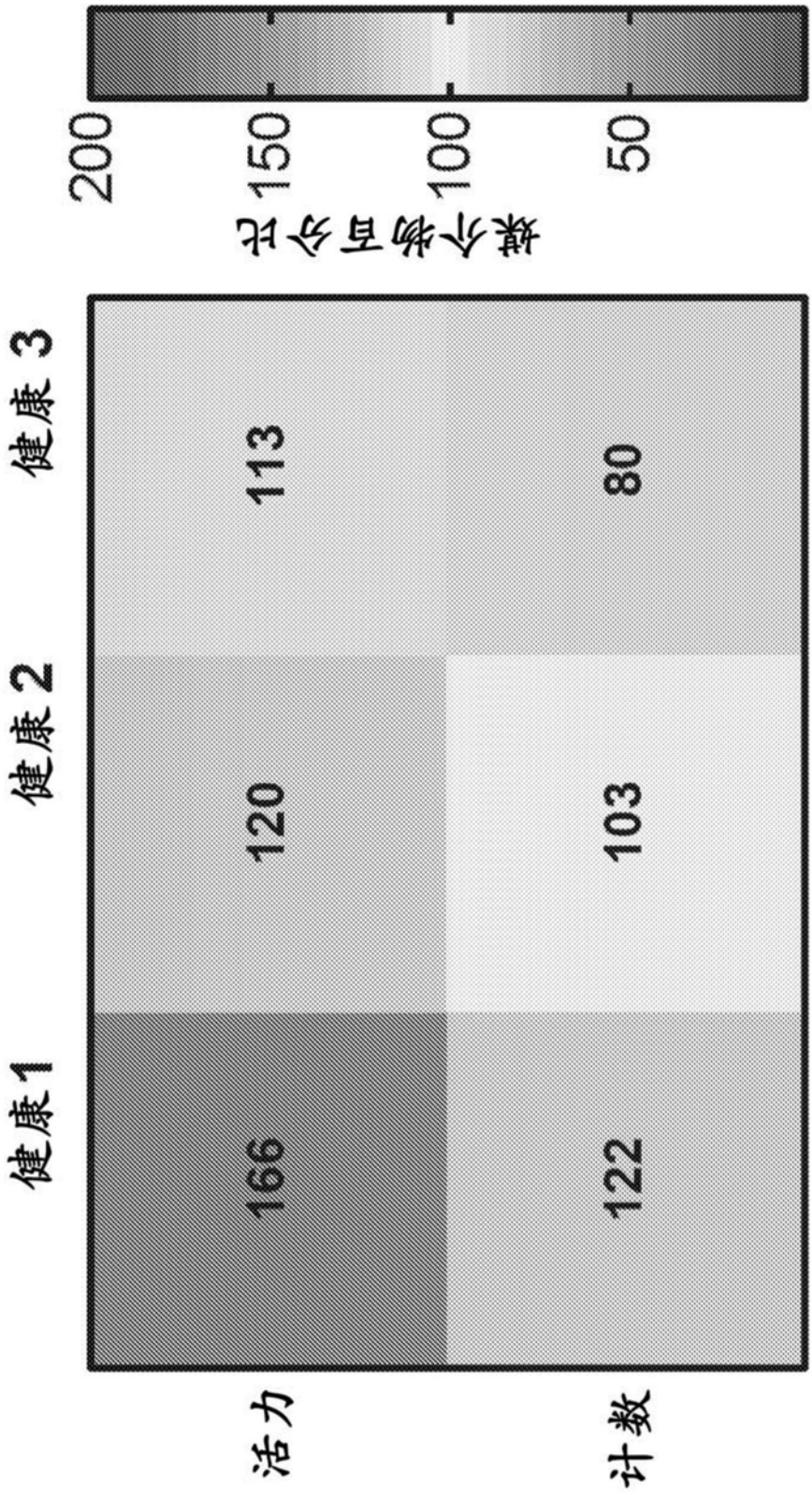


图.24C

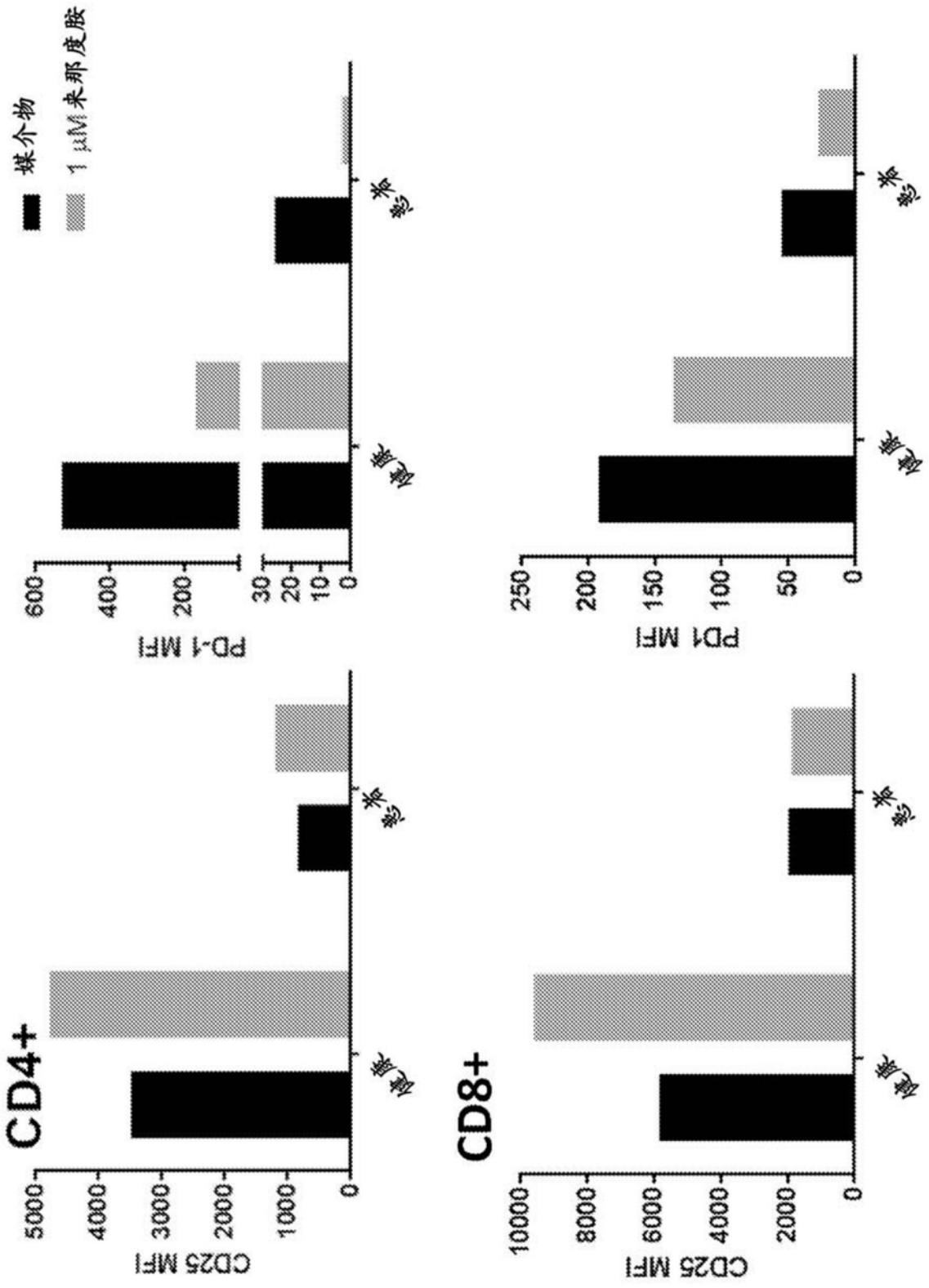

媒介物
1 μM来那度胺
CD4+
CD8+
CD25 MFI
PD-1 MFI
PD1 MFI
5000
4000
3000
2000
1000
0
600
400
200
30
20
10
250
200
150
100
50
10000
8000
6000
4000
2000

图.24D

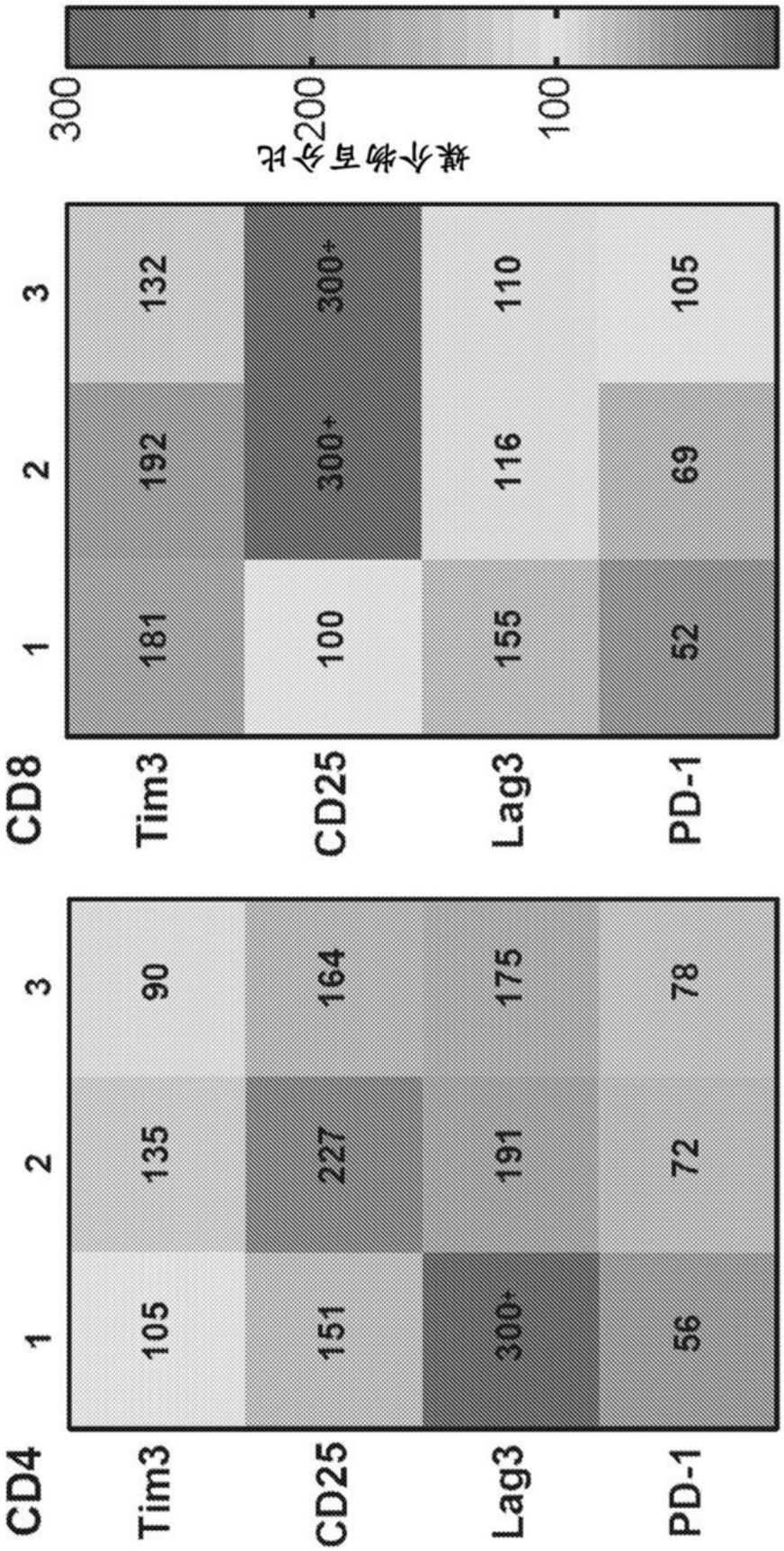

CD4
1
2
3
Tim3
105
135
90
CD25
151
227
164
Lag3
300+
191
175
PD-1
56
72
78
CD8
1
2
3
Tim3
181
192
132
CD25
100
300+
300+
Lag3
155
116
110
PD-1
52
69
105
细胞百分比
300
200
100

图.24E

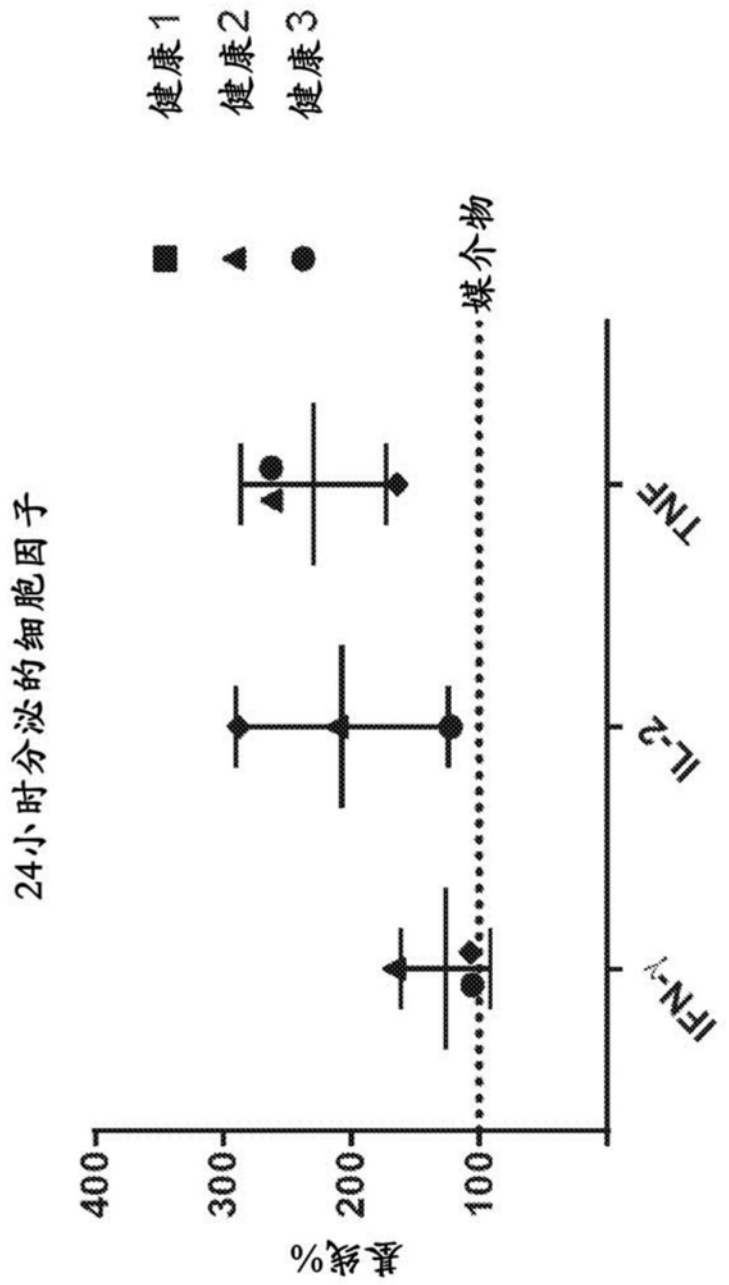


图.25A

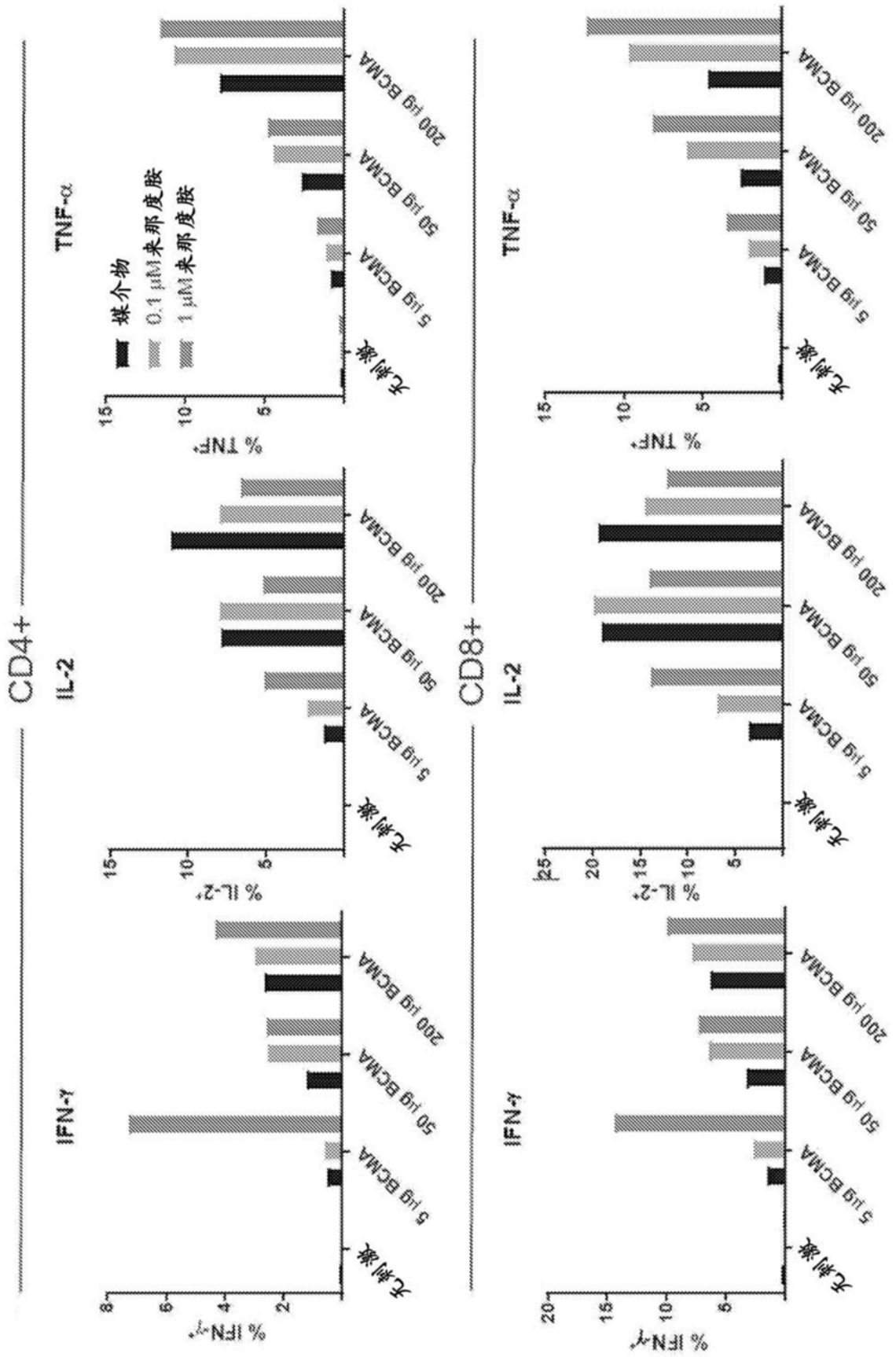

CD4+
CD8+
TNF-α
IL-2
IFN-γ
% TNF+
% IL-2+
% IFNγ+
无刺激
5 μg BCMA
50 μg BCMA
200 μg BCMA
媒介物
0.1 μM来那度胺
1 μM来那度胺

图.25B

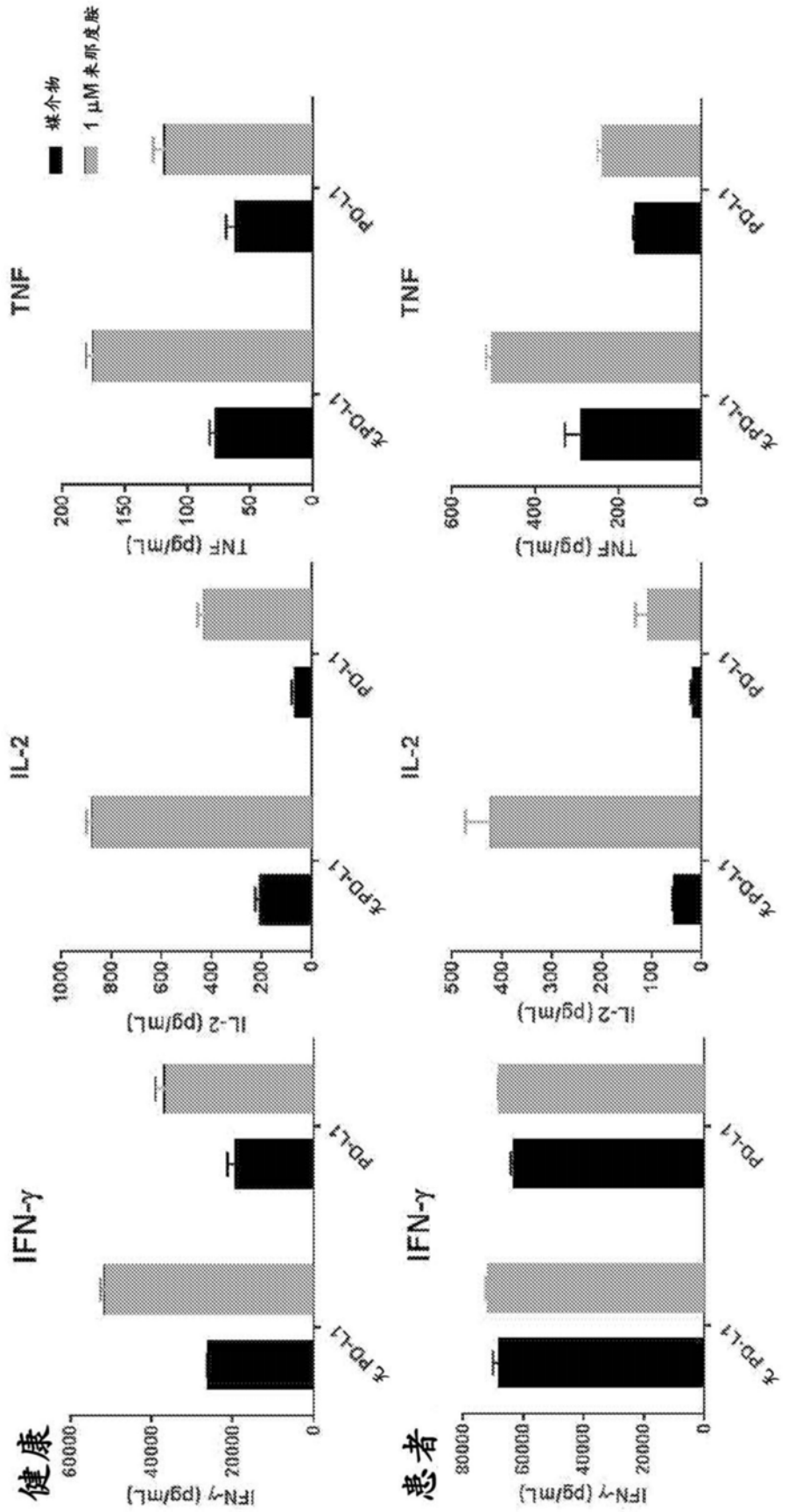

健康
患者
IFN-γ
IL-2
TNF
IFN-γ (pg/mL)
IL-2 (pg/mL)
TNF (pg/mL)
PD-L1
抗PD-L1
媒介物
1 μM来那度胺

图.25C

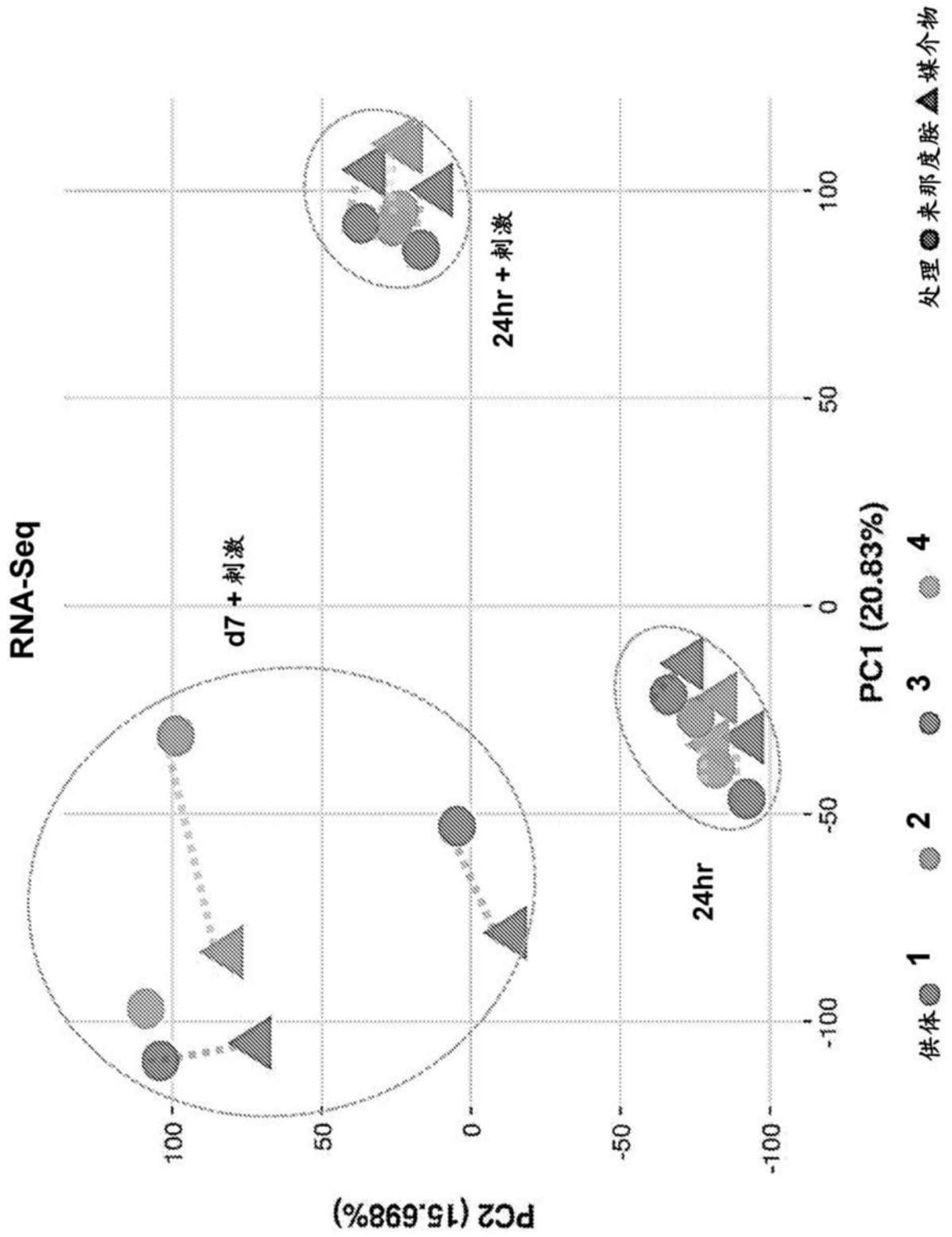

RNA-Seq
d7 + 刺激
24hr + 刺激
24hr
PC1 (20.83%)
PC2 (15.698%)
处理 来那度胺 媒介物
供体 1 2 3 4
100
50
0
-50
-100

图.26A

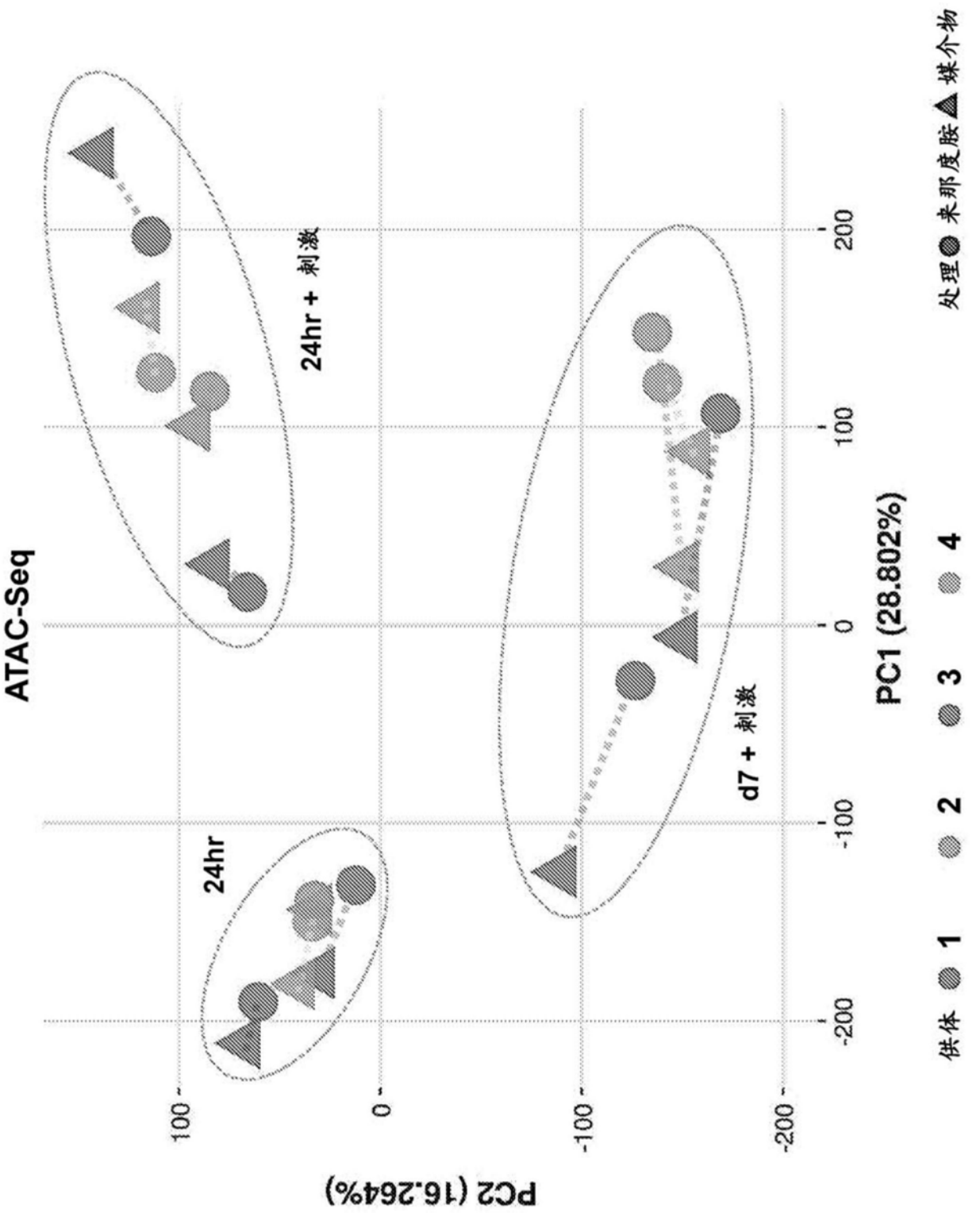

ATAC-Seq
24hr
24hr + 刺激
d7 + 刺激
PC1 (28.802%)
PC2 (16.264%)
100
0
-100
-200
200
100
0
-100
-200
供体 1 2 3 4
处理 未那度胺 媒介物

图.26B

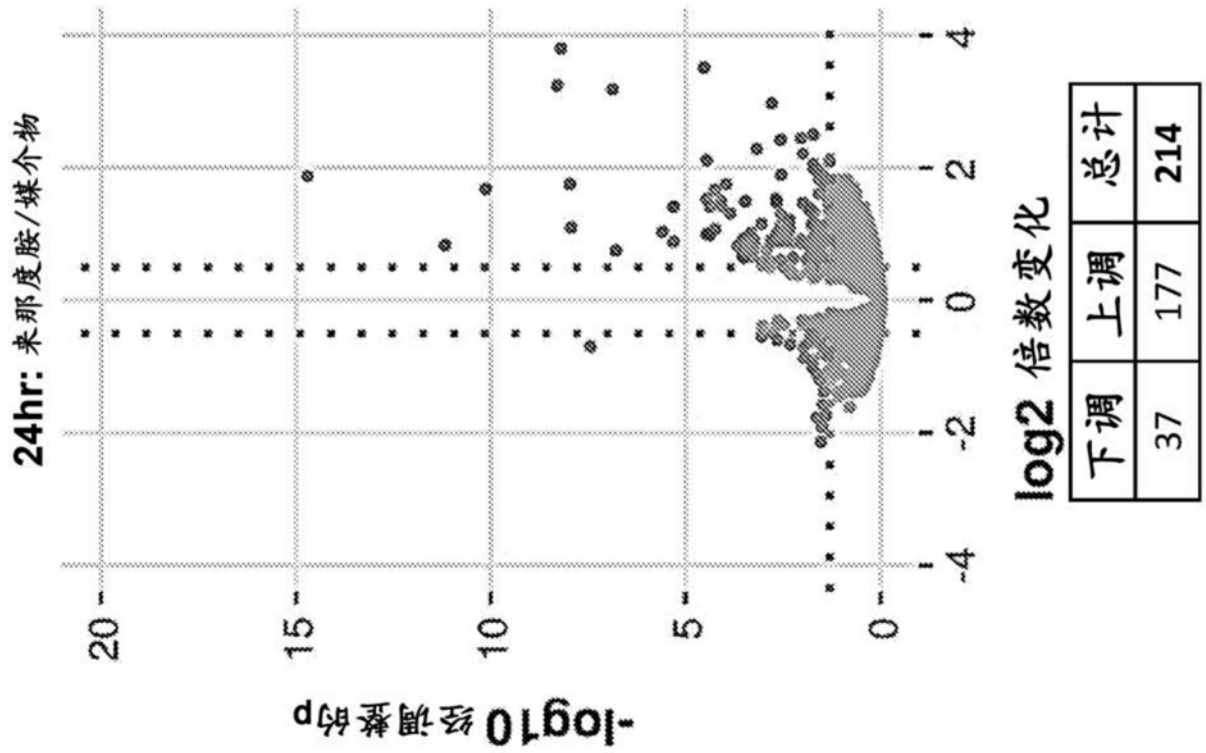

24hr: 来那度胺/媒介物
-log10 经调整的p
20
15
10
5
0
-4
-2
0
2
4
log2 倍数变化
下调 上调 总计
37 177 214

图.27A

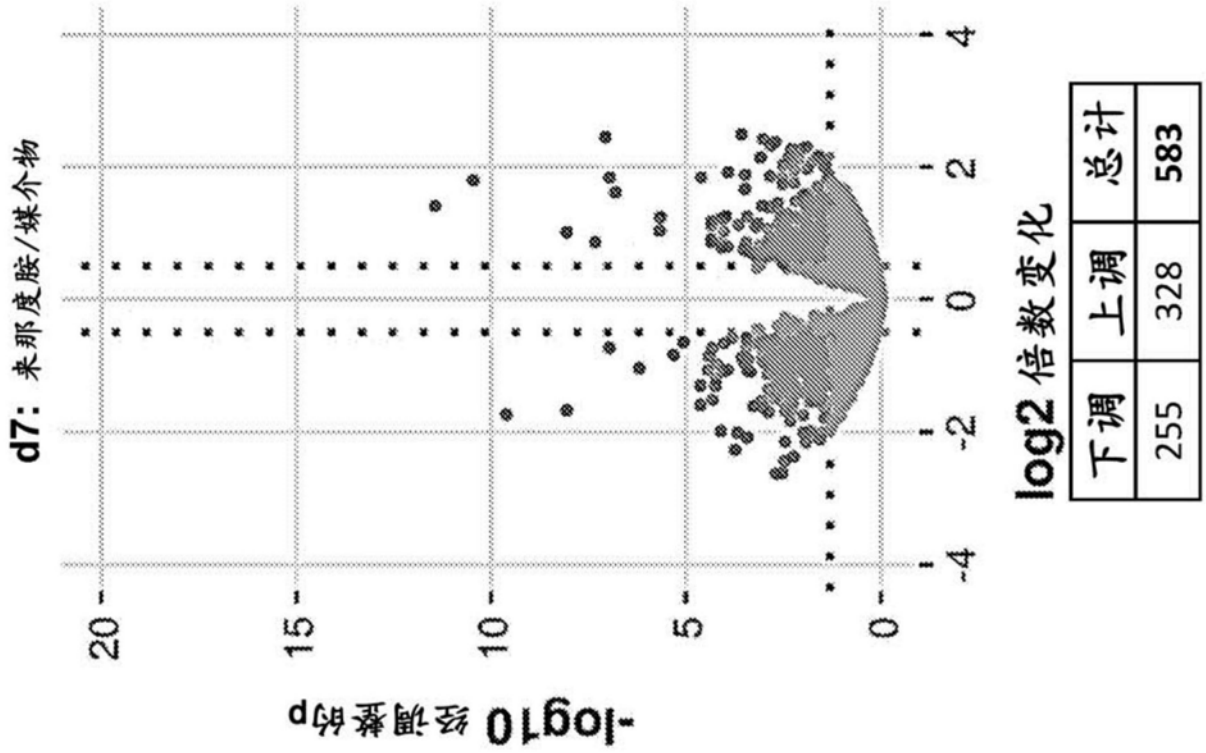
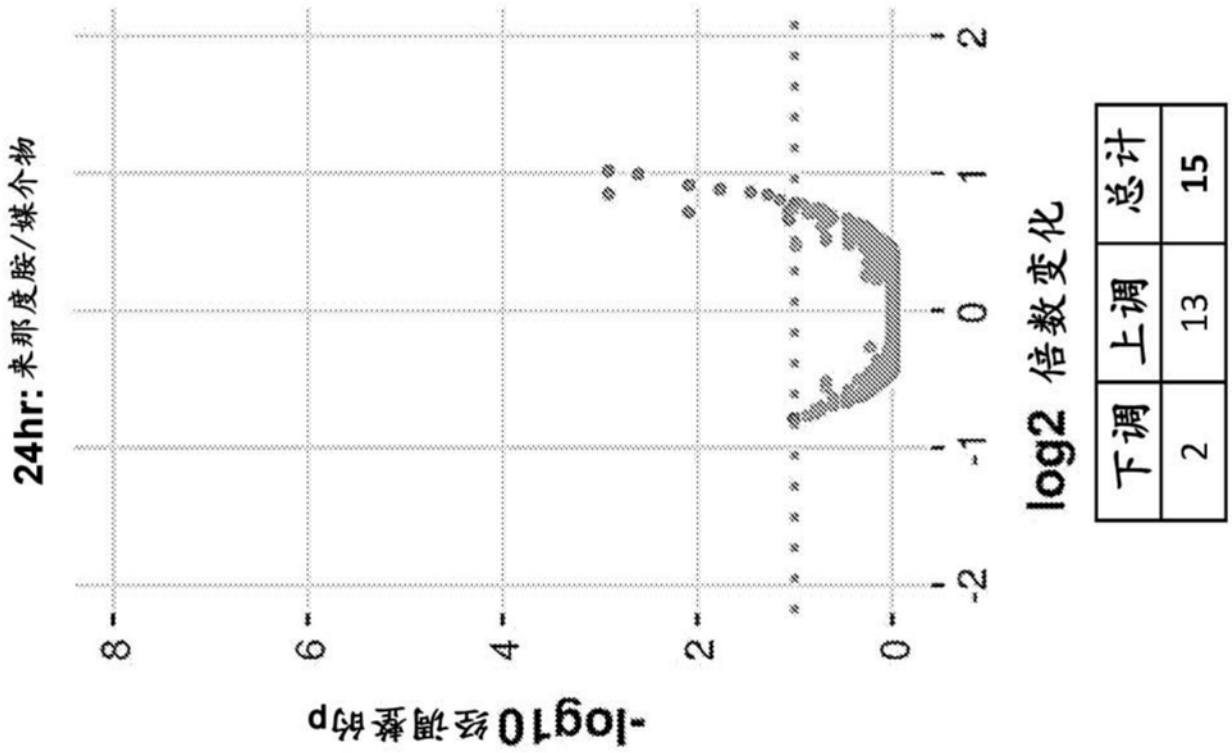
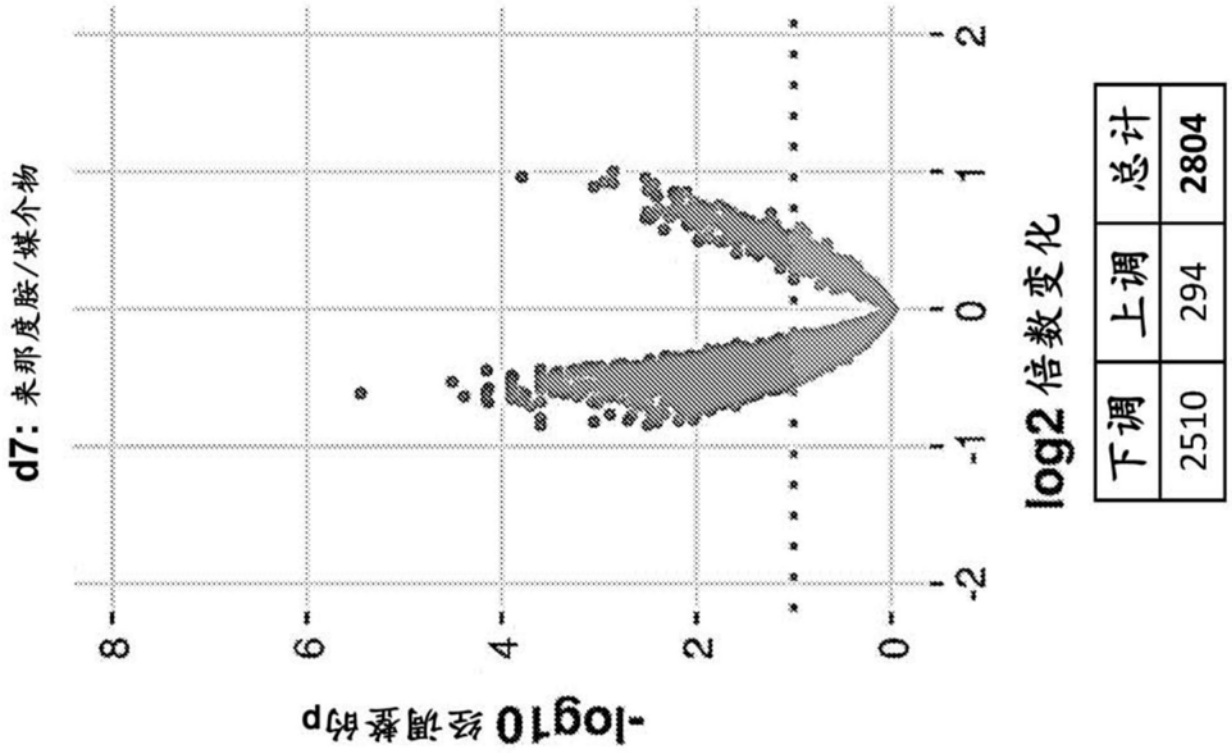

d7: 来那度胺/媒介物
-log10 经调整的p
20
15
10
5
0
-4
-2
0
2
4
log2 倍数变化
下调 上调 总计
255 328 583

图.27B



下调	上调	总计
2	13	15

图.27C



下调	上调	总计
2510	294	2804

图.27D

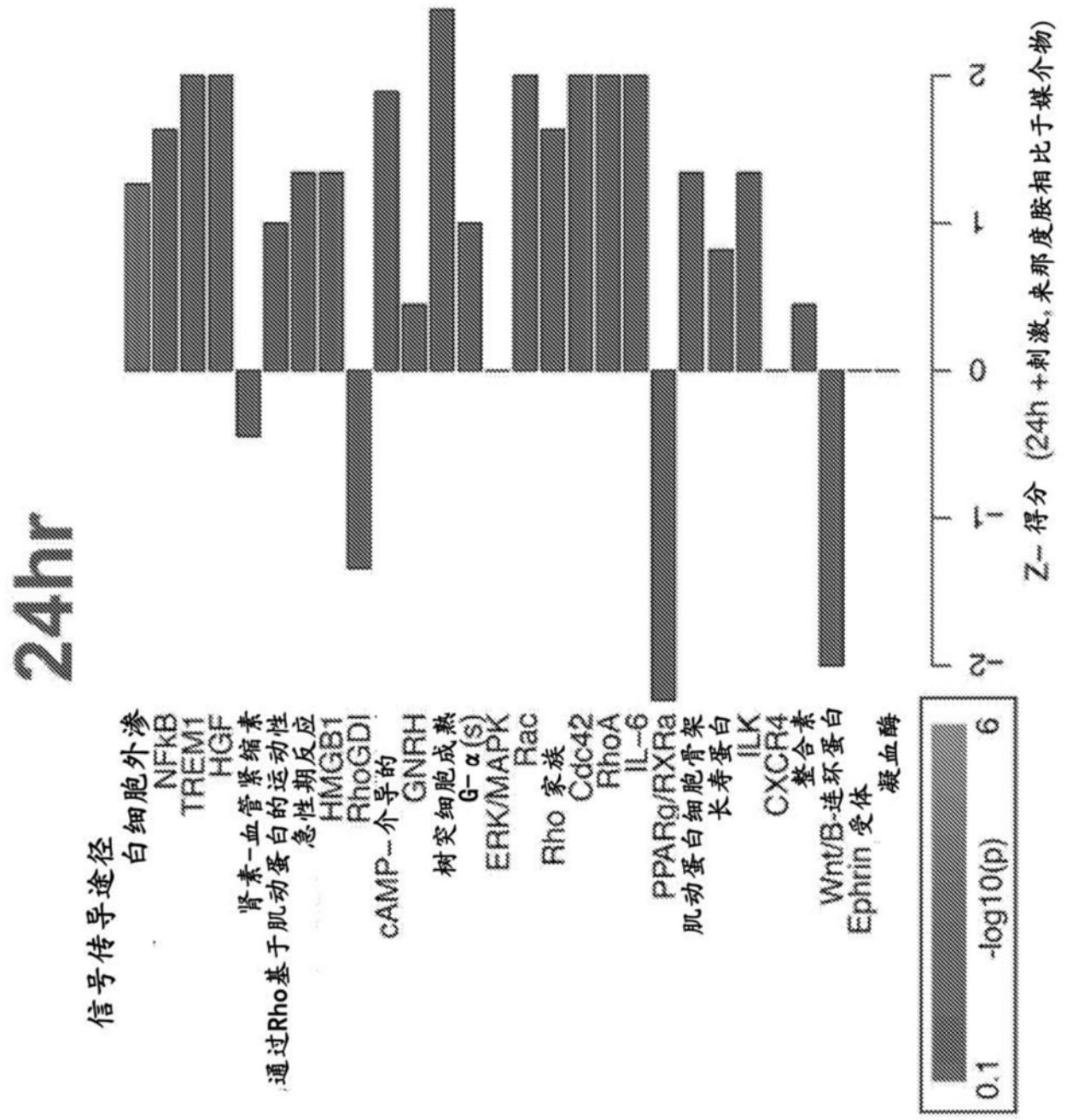

24hr
信号传导途径
白细胞外渗
NFkB
TREM1
HGF
肾素-血管紧缩素
通过Rho基于肌动蛋白的运动性
急性期反应
HMGB1
RhoGDI
cAMP-介导的
GNRH
树突细胞成熟
G-α(s)
ERK/MAPK
Rac
Rho 家族
Cdc42
RhoA
IL-6
PPARg/RXRa
肌动蛋白细胞骨架
长寿蛋白
ILK
CXCR4
整合素
Wnt/B-连环蛋白
Ephrin 受体
凝血酶
0.1
-log10(p)
6
-2
-1
0
1
2
Z- 得分 (24h +刺激, 来那度胺相比于媒介物)

图.28A

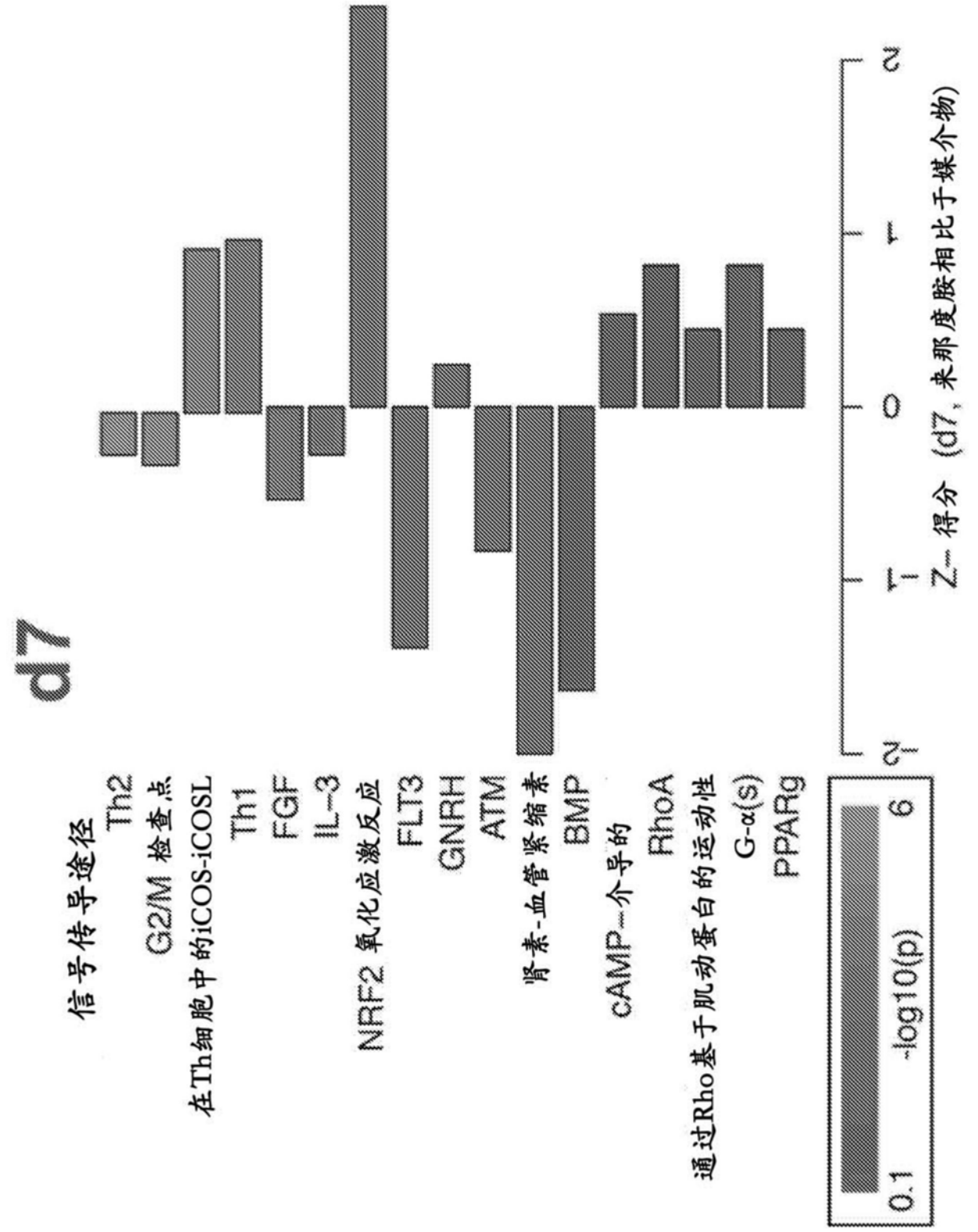

d7
信号传导途径
Th2
G2/M 检查点
在Th细胞中的iCOS-iCOSL
Th1
FGF
IL-3
NRF2 氧化应激反应
FLT3
GNRH
ATM
肾素-血管紧缩素
BMP
cAMP-介导的
RhoA
通过Rho基于肌动蛋白的运动性
G-α(s)
PPARg
-log10(p)
0.1
6
Z- 得分 (d7, 来那度胺相比于媒介物)
-1
0
1
2

图.28B

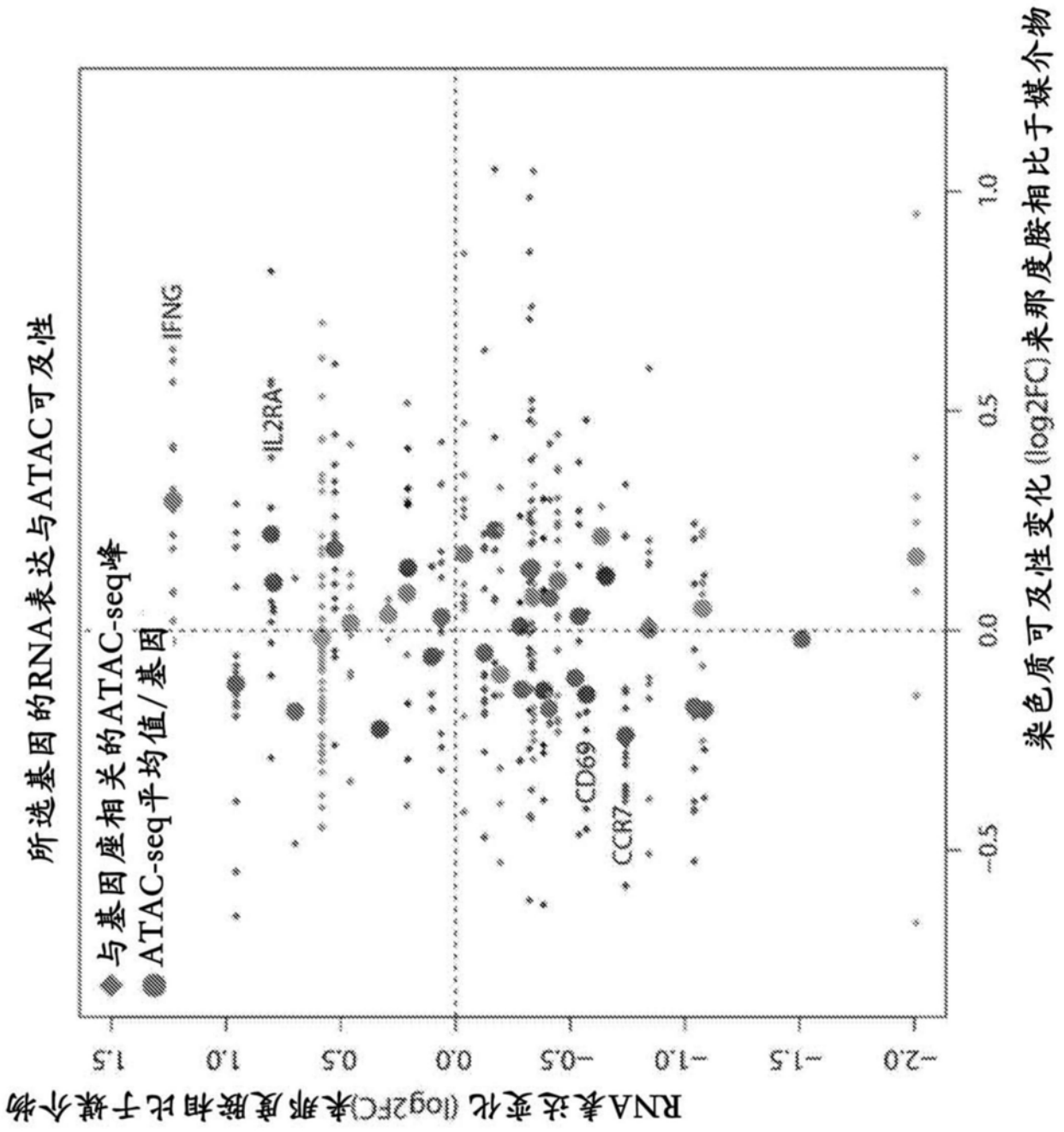

所选基因的RNA表达与ATAC可及性
◆与基因座相关的ATAC-seq峰
●ATAC-seq平均值/基因
IFNG
IL2RA
CD69
CCR7
RNA表达变化 (log2FC)来那度胺相比于媒介物
染色质可及性变化 (log2FC)来那度胺相比于媒介物
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0

图.29

基序名称
基序
Log P-值
具有基序的靶序列的%
Atf3(bZIP)/GBM-ATF3
-7.66E+01
61.90%
BATF(bZIP)/Th17-BATF
-7.54E+01
61.56%
Fra1(bZIP)/BT549-Fra1
-7.39E+01
58.50%
AP-1(bZIP)/ThioMac-PU.1
-7.33E+01
62.24%
JunB(bZIP)/树突细胞-Junb
-7.17E+01
58.16%
Fosl2(bZIP)/3T3L1-Fosl2
-6.18E+01
46.94%
Jun-AP1(bZIP)/K562-cJun
-5.14E+01
39.12%
Smad3(MAD)/NPC-Smad3
-4.50E+01
56.46%
NFkB-p65(RHD)/GM12787-p65
-4.41E+01
29.59%
RUNX1(Runt)/Jurkat-RUNX1
-4.04E+01
50.00%
RUNX(Runt)/HPC7-Runx1
-3.77E+01
41.16%
Bach2(bZIP)/OCILy7-Bach2
-3.62E+01
26.53%

图.30

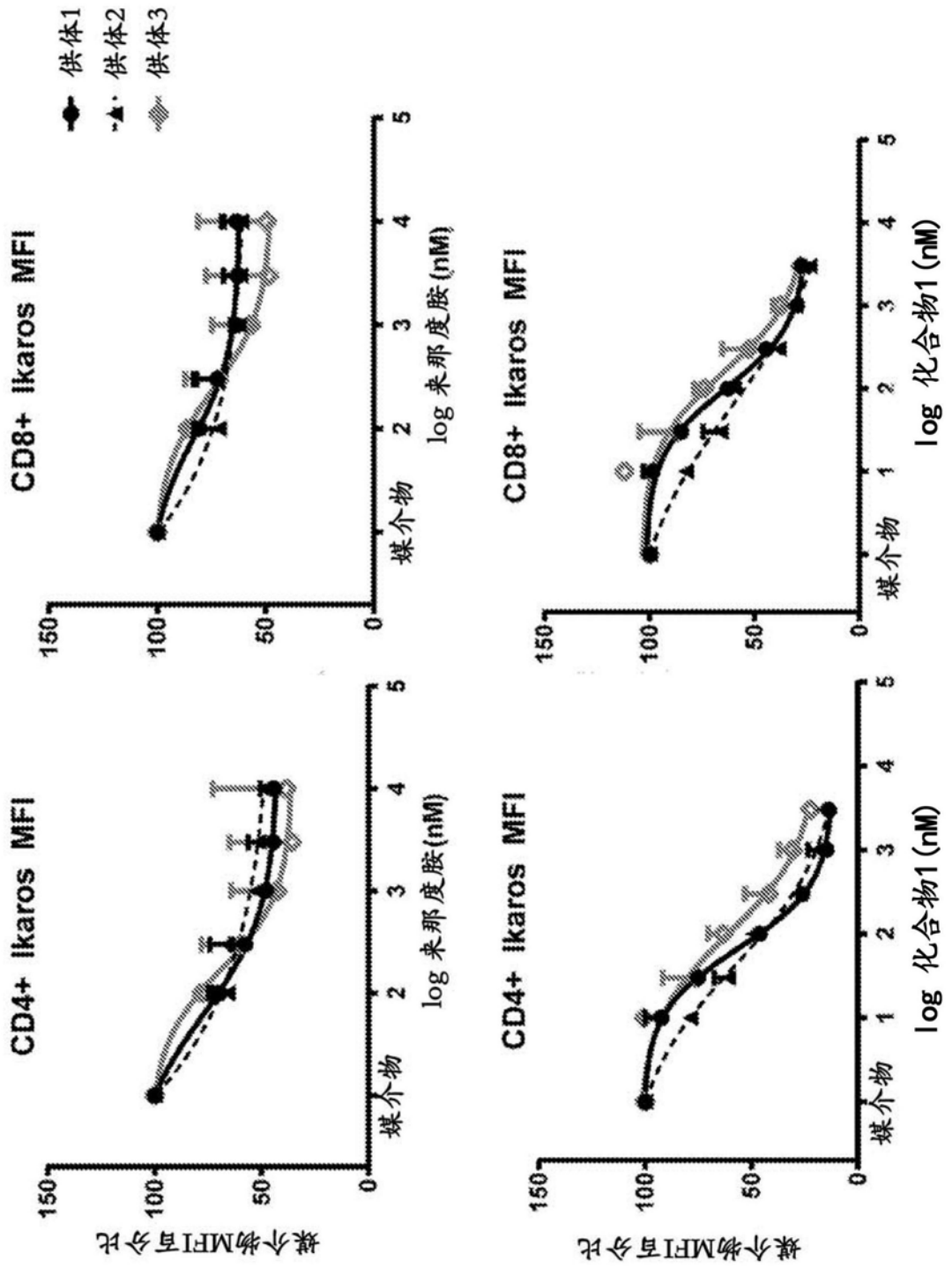
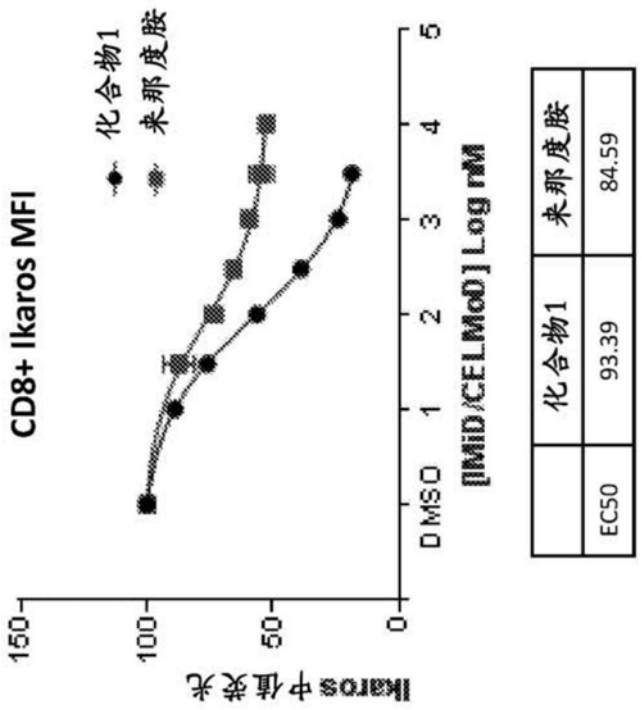

供体1
供体2
供体3
CD8+ Ikaros MFI
CD4+ Ikaros MFI
媒介物MFI百分比
log 来那度胺(nM)
log 化合物1(nM)
媒介物

图.31A


CD8+ Ikaros MFI
化合物1
来那度胺
Ikaros中值荧光
150
100
50
0
DMSO
1
2
3
4
5
[IMiD/CELMoD] Log nM
化合物1
来那度胺
EC50
93.39
84.59

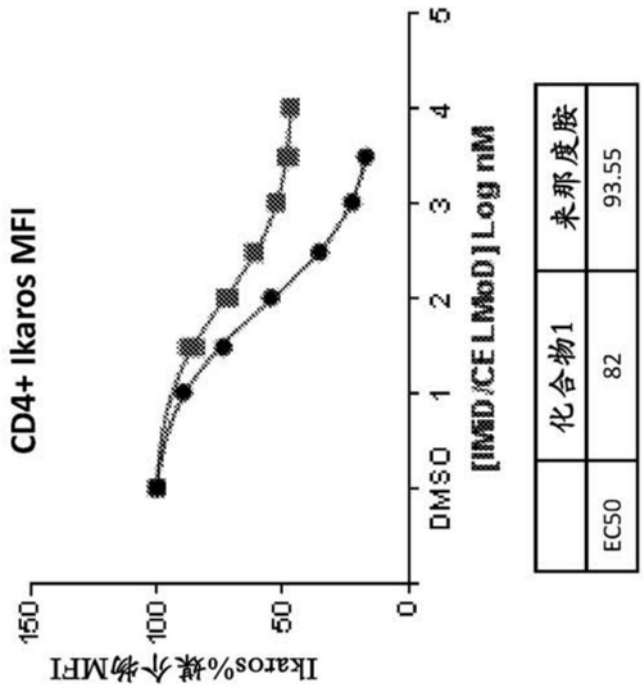

CD4+ Ikaros MFI
Ikaros%媒介物MFI
150
100
50
0
DMSO
1
2
3
4
5
[IMiD/CELMoD] Log nM
化合物1
来那度胺
EC50
82
93.55

图.31B

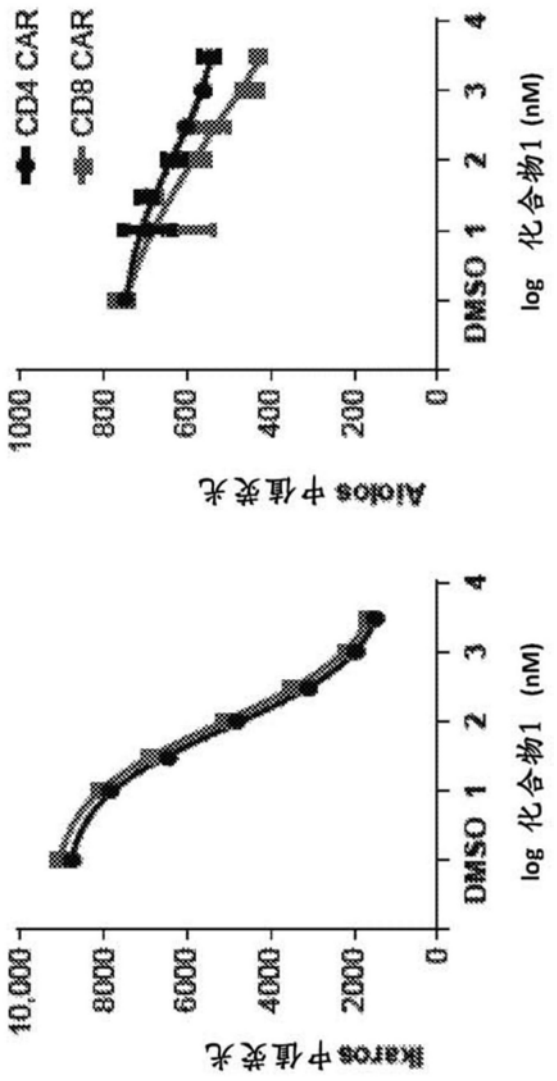

CD4 CAR
CD8 CAR
Aiolos 中值荧光
1000
800
600
400
200
0
DMSO
1
2
3
4
log 化合物1 (nM)
Ikaros 中值荧光
10,000
8000
6000
4000
2000
0
DMSO
1
2
3
4
log 化合物1 (nM)

图.31C

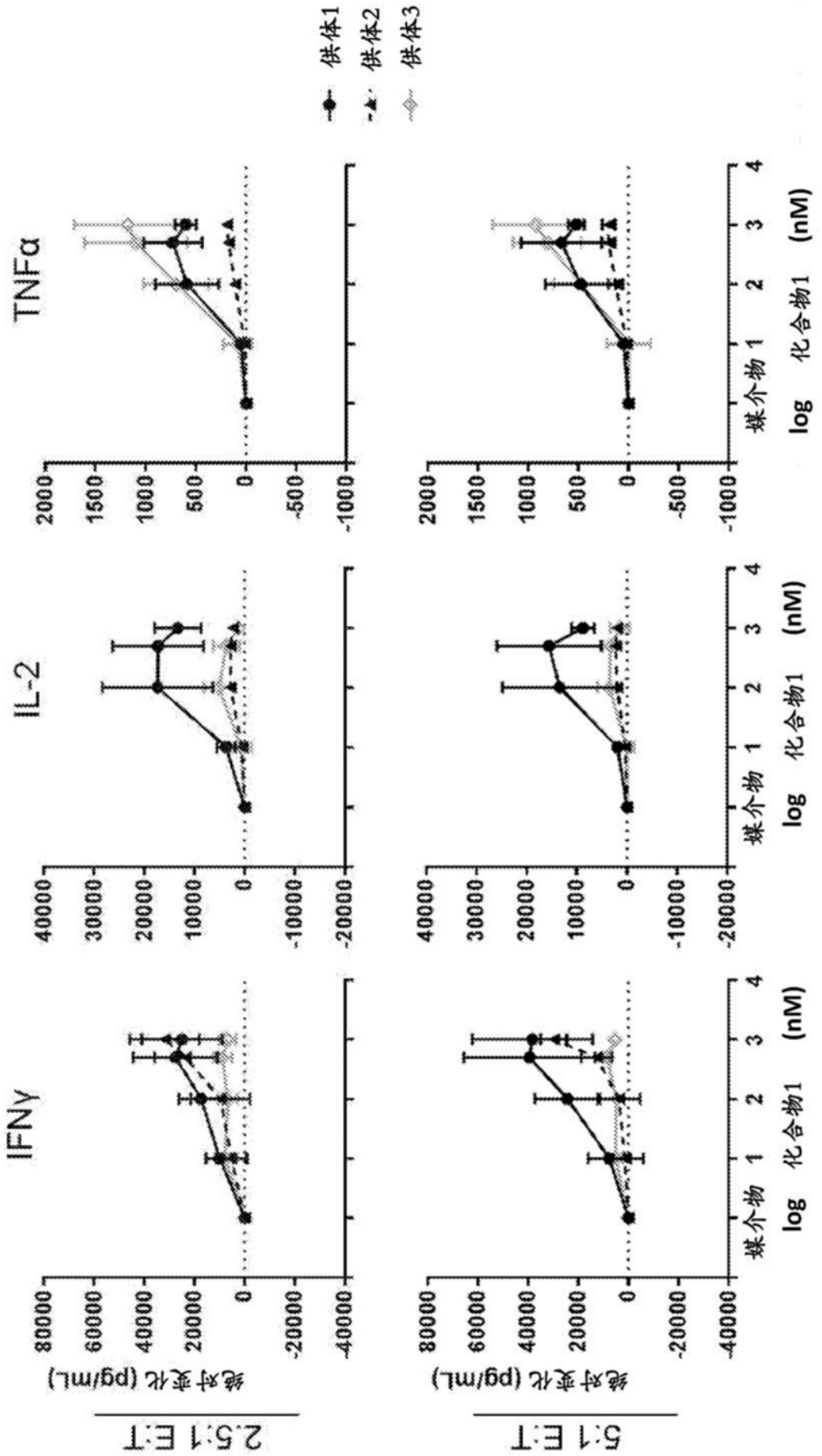


图.32A

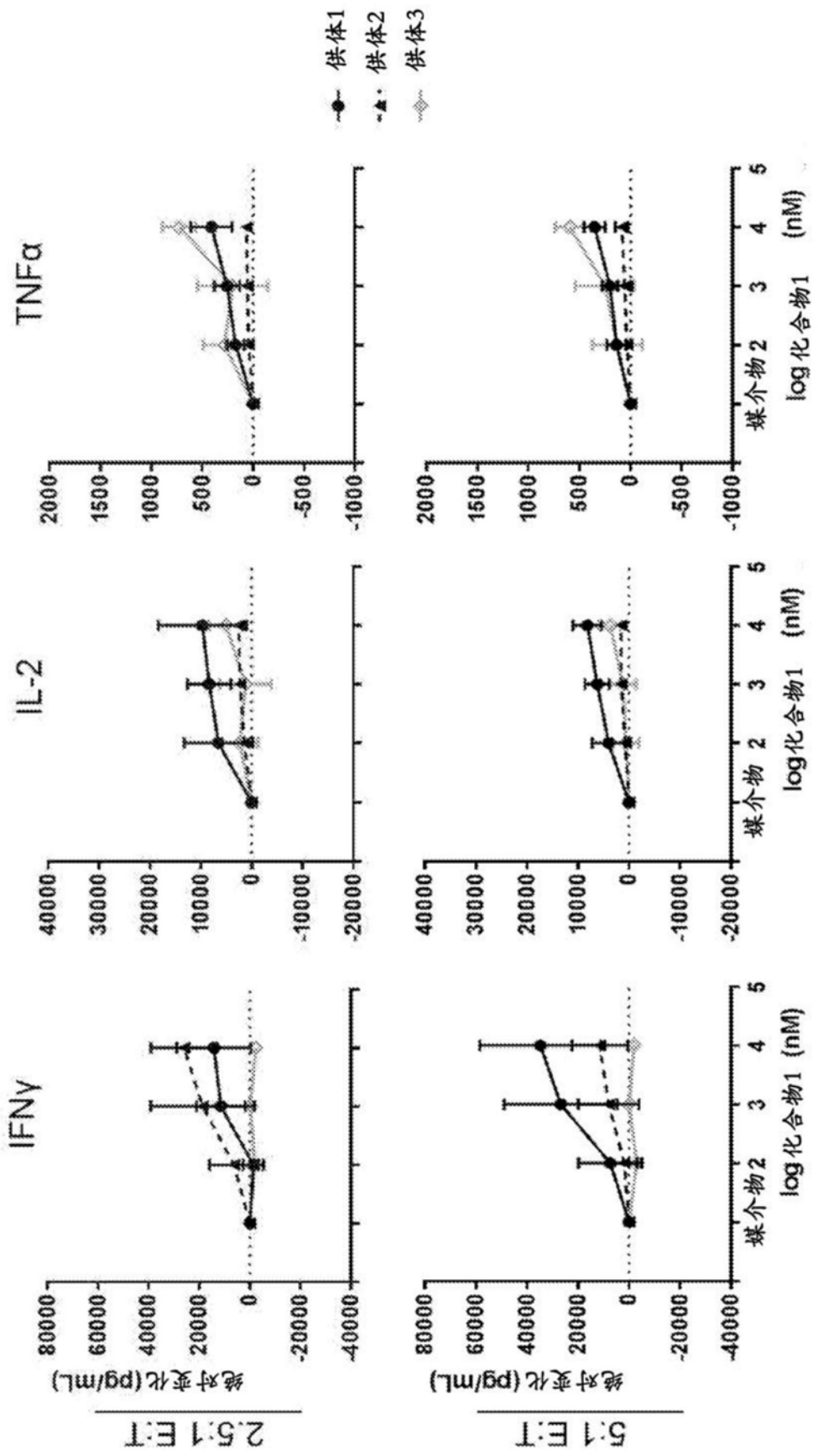

供体1
供体2
供体3
TNFα
IL-2
IFNγ
2.5:1 E:T
5:1 E:T
绝对变化(pg/mL)
媒介物 2
log化合物1 (nM)

图.32B

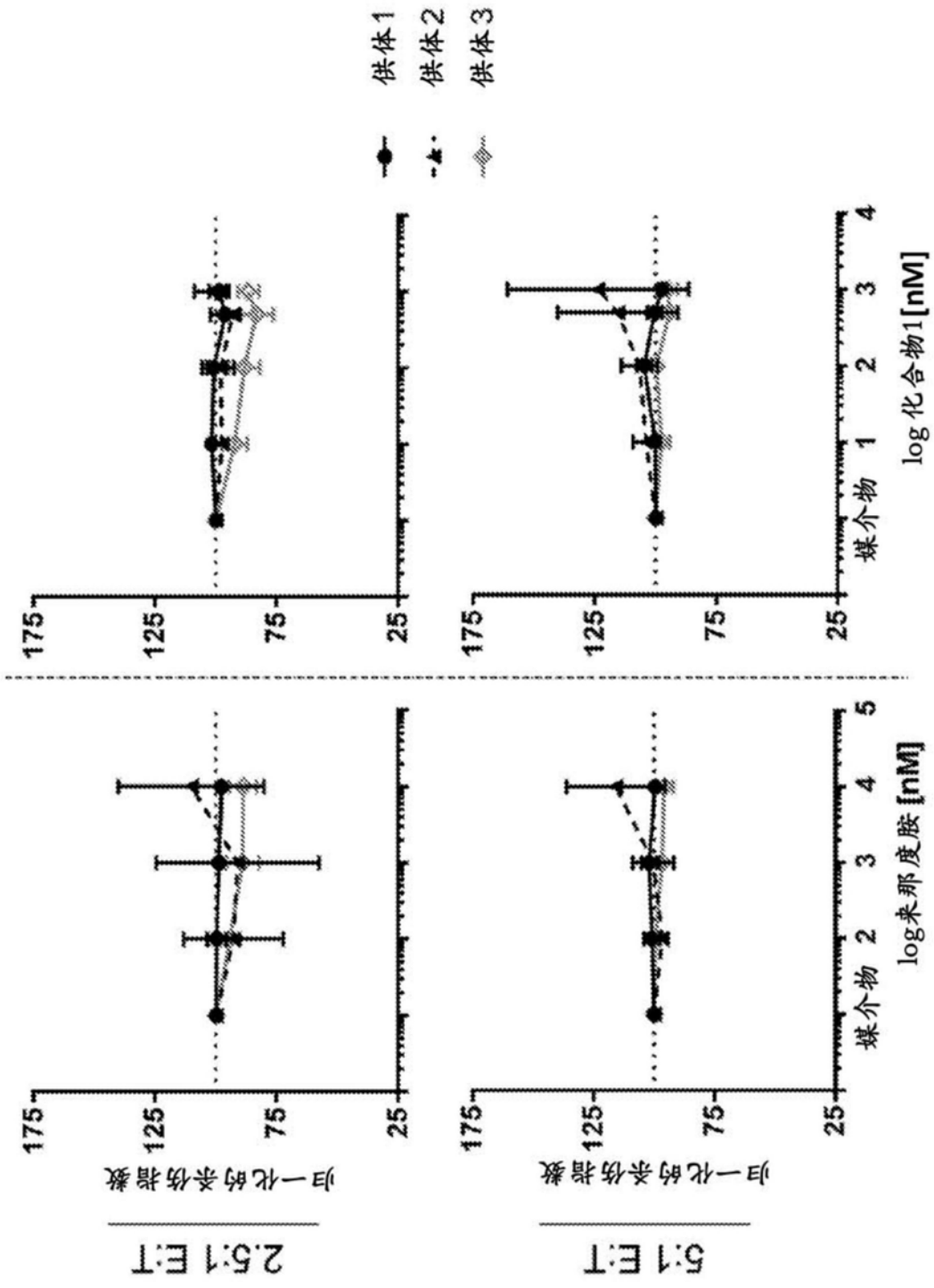

供体1
供体2
供体3
归一化的杀伤指数
log化合物1[nM]
log来那度胺[nM]
媒介物
175
125
75
25
1
2
3
4
5
2.5:1 E:T
5:1 E:T

图.33A

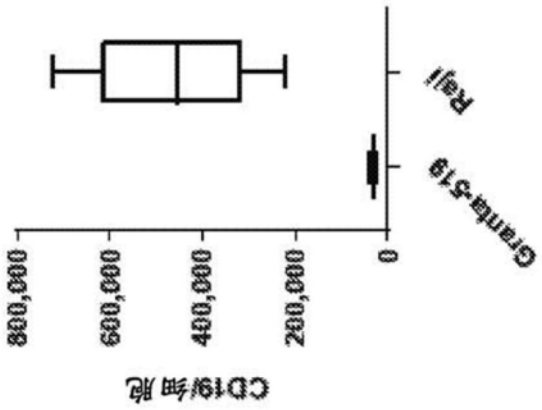


图.33B

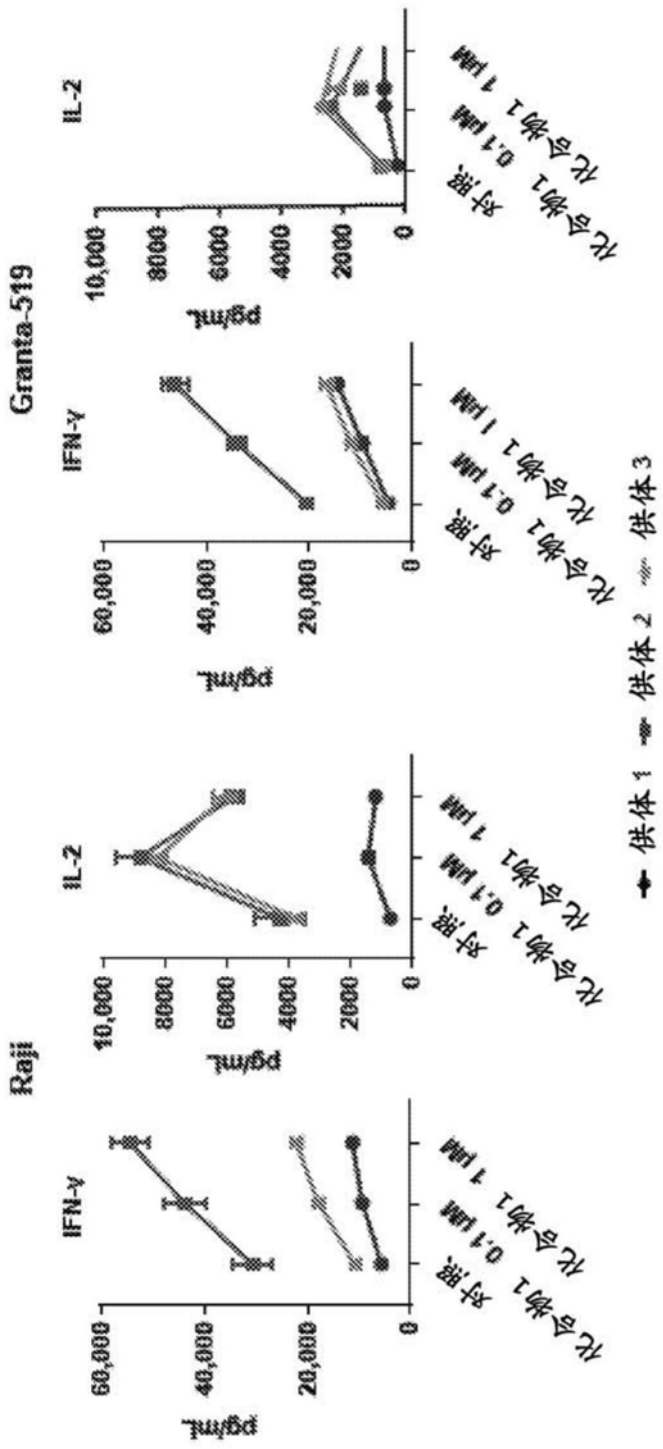

Granta-519
Raji
IFN-γ
IL-2
pg/mL
60,000
40,000
20,000
0
10,000
8000
6000
4000
2000
对照
抗CD40 0.1 μM
抗CD40 1 μM
供体1
供体2
供体3

图.33C

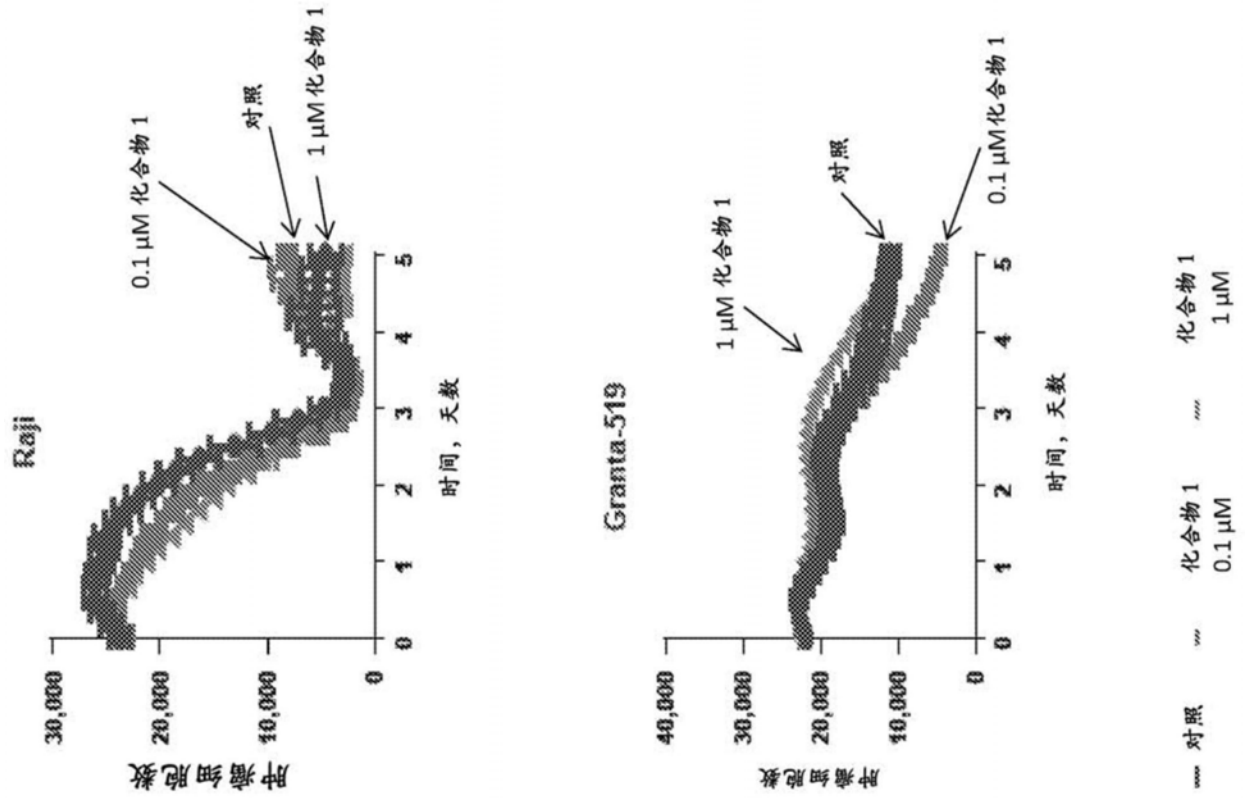

Raji
0.1 μM 化合物 1
对照
1 μM 化合物 1
肿瘤细胞数
30,000
20,000
10,000
0
0
1
2
3
4
5
时间，天数
Granta-519
1 μM 化合物 1
对照
0.1 μM化合物 1
肿瘤细胞数
40,000
30,000
20,000
10,000
0
0
1
2
3
4
5
时间，天数
对照
化合物 1
0.1 μM
化合物 1
1 μM

图.33D

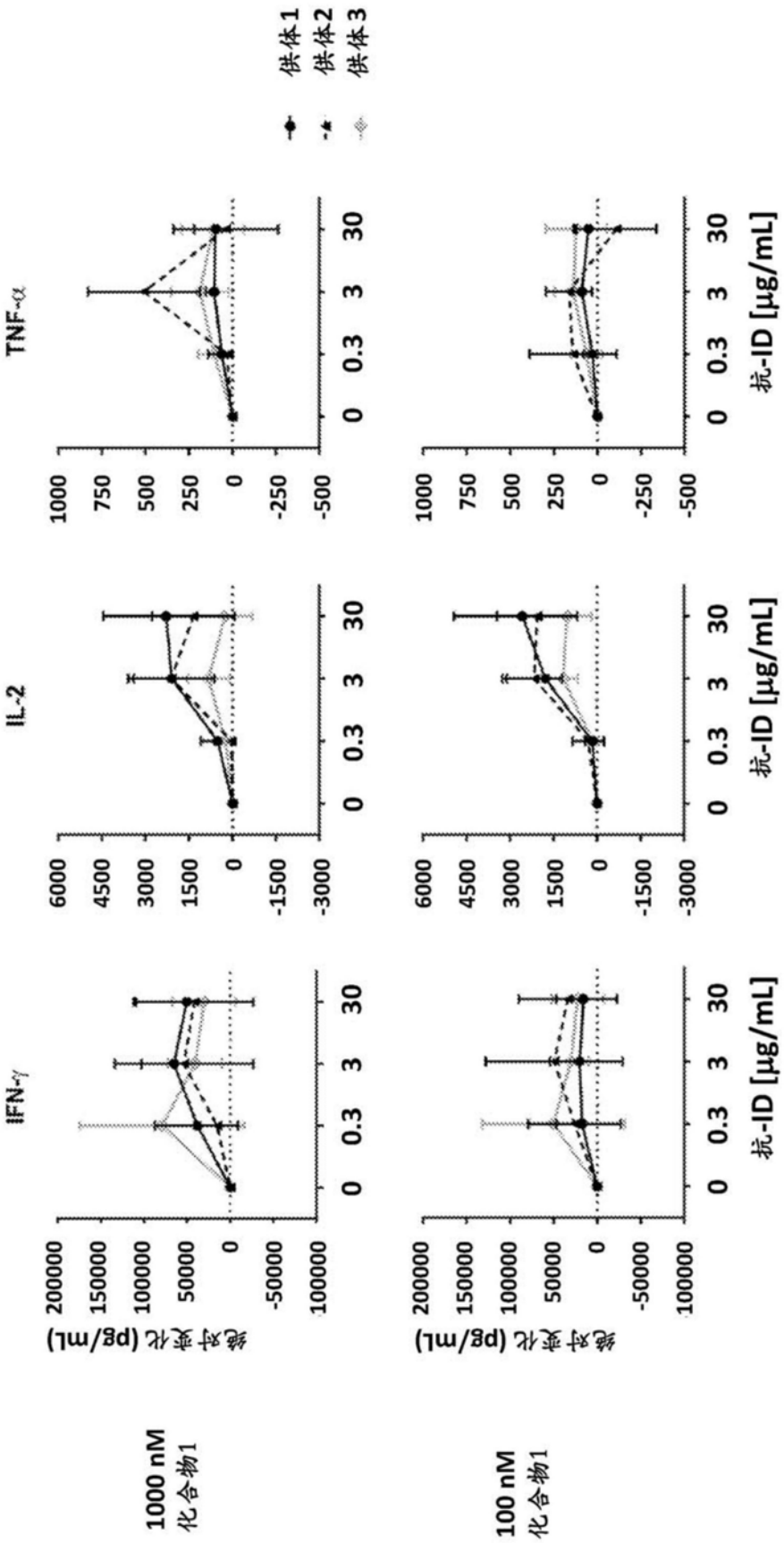

供体1
供体2
供体3
TNF-α
IL-2
IFN-γ
1000 nM
化合物1
100 nM
化合物1
抗-ID [μg/mL]
0
0.3
3
30
1000
750
500
250
0
-250
-500
6000
4500
3000
1500
0
-1500
-3000
200000
150000
100000
50000
0
-50000
100000

图.34A

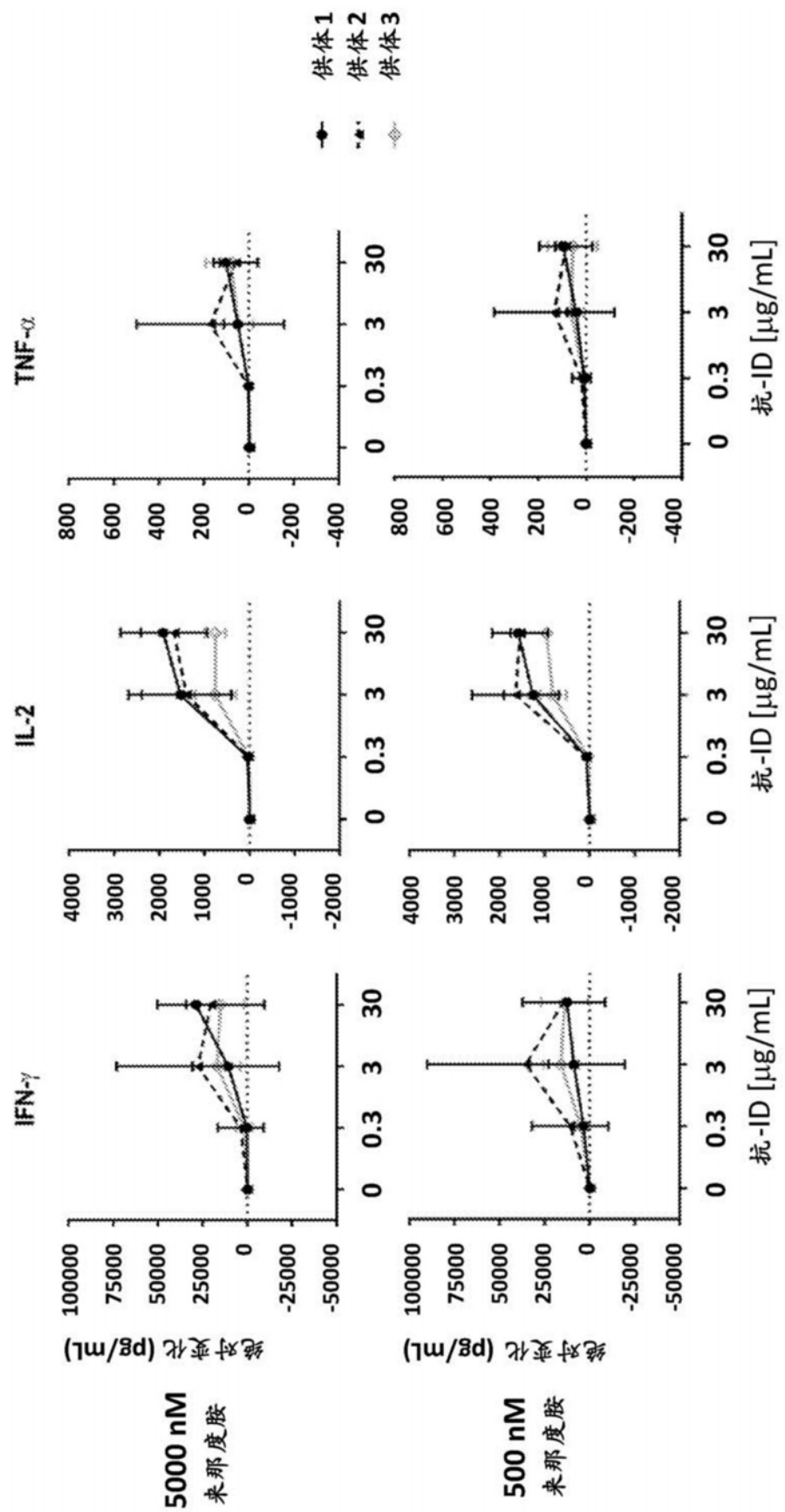

供体1
供体2
供体3
TNF-α
IL-2
IFN-γ
5000 nM
500 nM
来那度胺
抗-ID [μg/mL]
0
0.3
3
30
800
600
400
200
0
-200
-400
4000
3000
2000
1000
-1000
-2000
100000
75000
50000
25000
-25000
-50000

图.34B

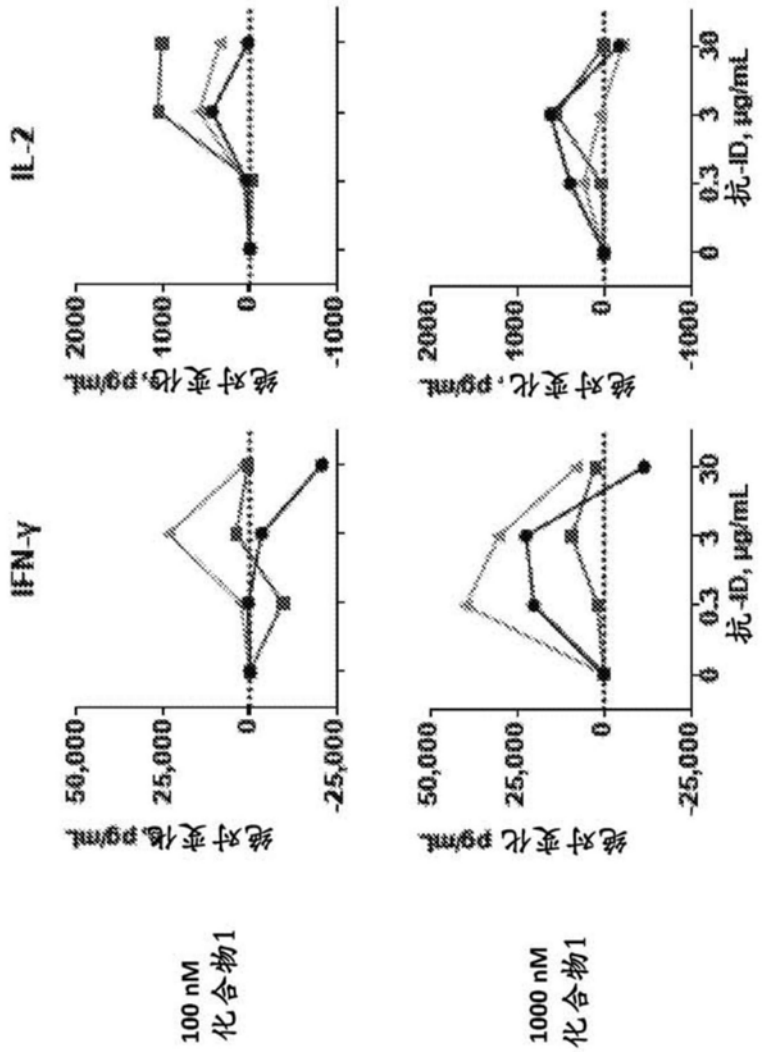

IL-2
IFN-γ
绝对变化, pg/mL
2000
1000
0
-1000
50,000
25,000
-25,000
0
0.3
3
30
抗-4D, μg/mL
100 nM
化合物1
1000 nM
化合物1

图.34C

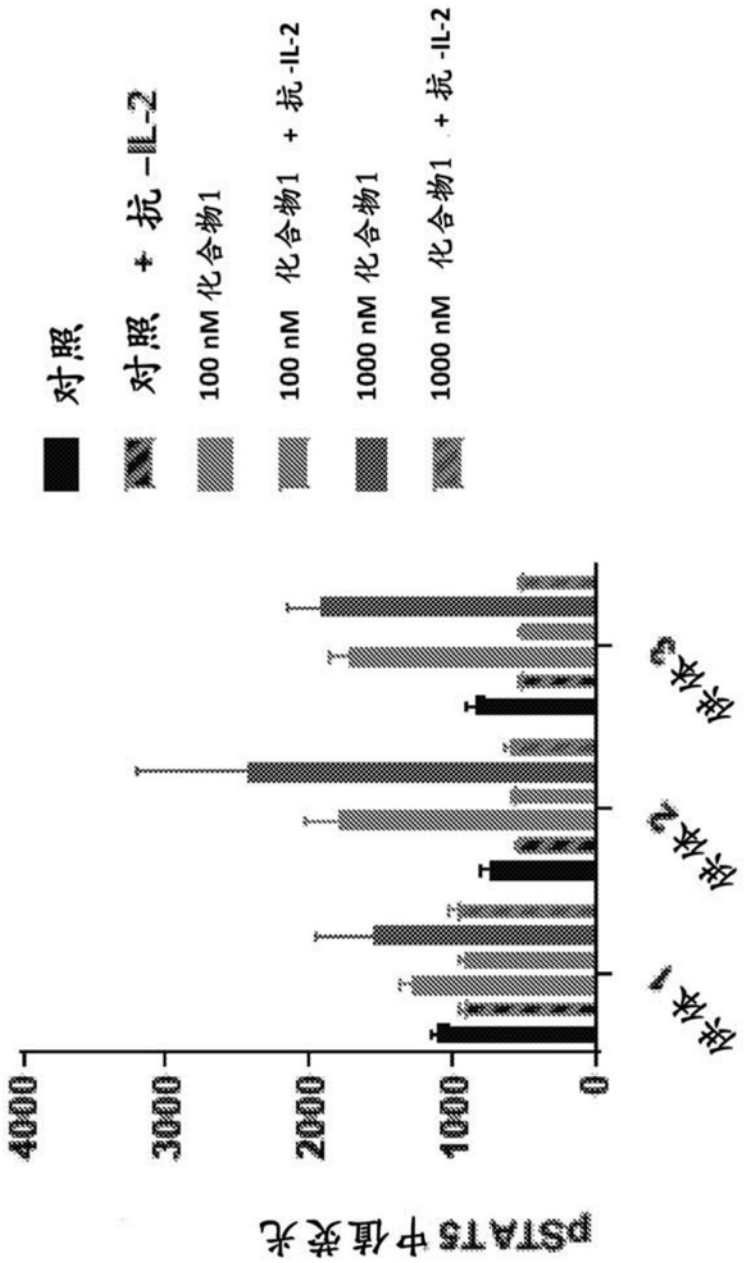

对照
对照 + 抗 -IL-2
100 nM 化合物1
100 nM 化合物1 + 抗 -IL-2
1000 nM 化合物1
1000 nM 化合物1 + 抗 -IL-2
4000
3000
2000
1000
0
pSTAT5 中值荧光
供体 1
供体 2
供体 3

图.34D

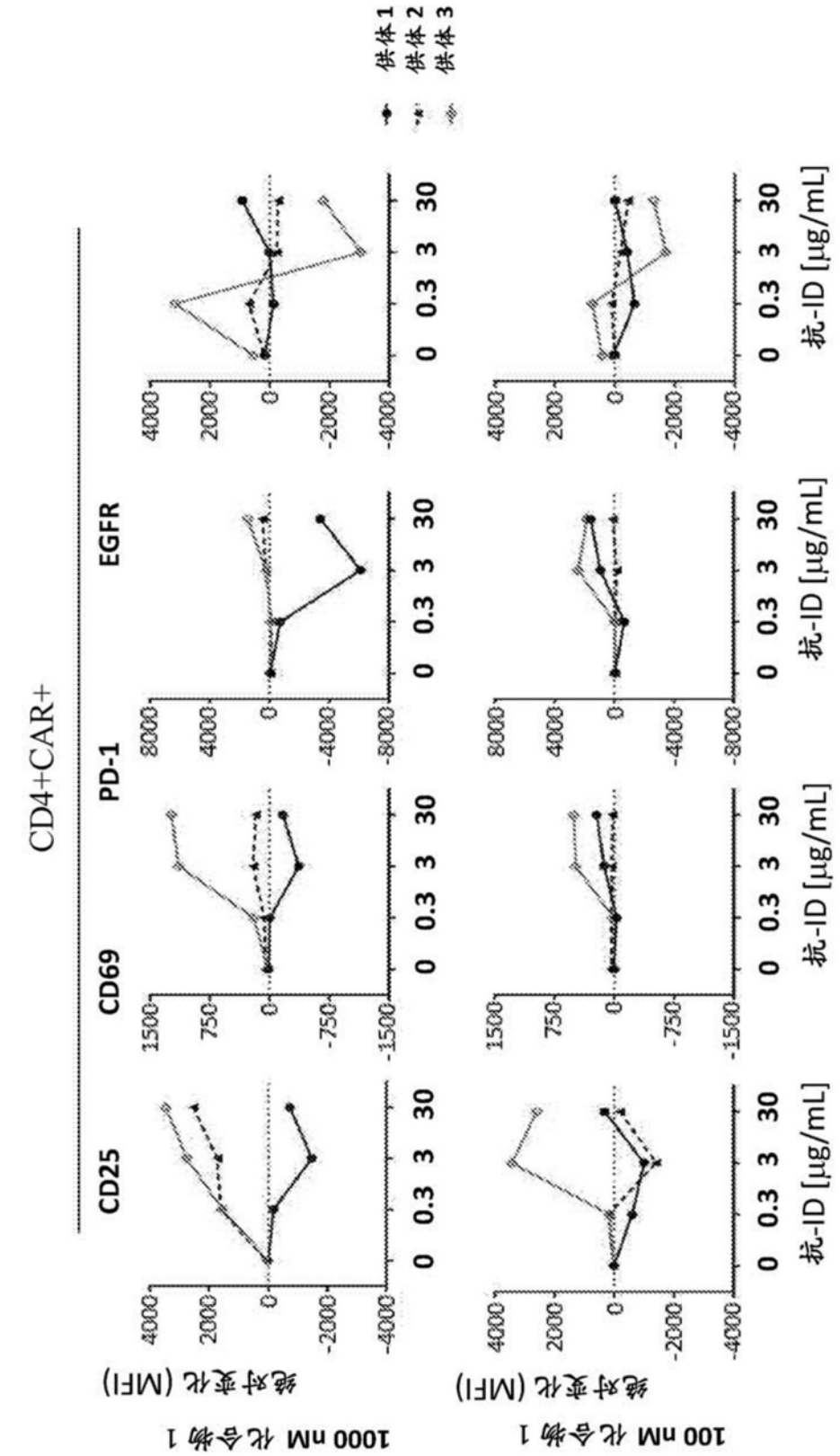

CD4+CAR+
CD25
CD69
PD-1
EGFR
供体 1
供体 2
供体 3
1000 nM 化合物 1
100 nM 化合物 1
绝对变化 (MFI)
抗-ID [μg/mL]
0 0.3 3 30

图.35A

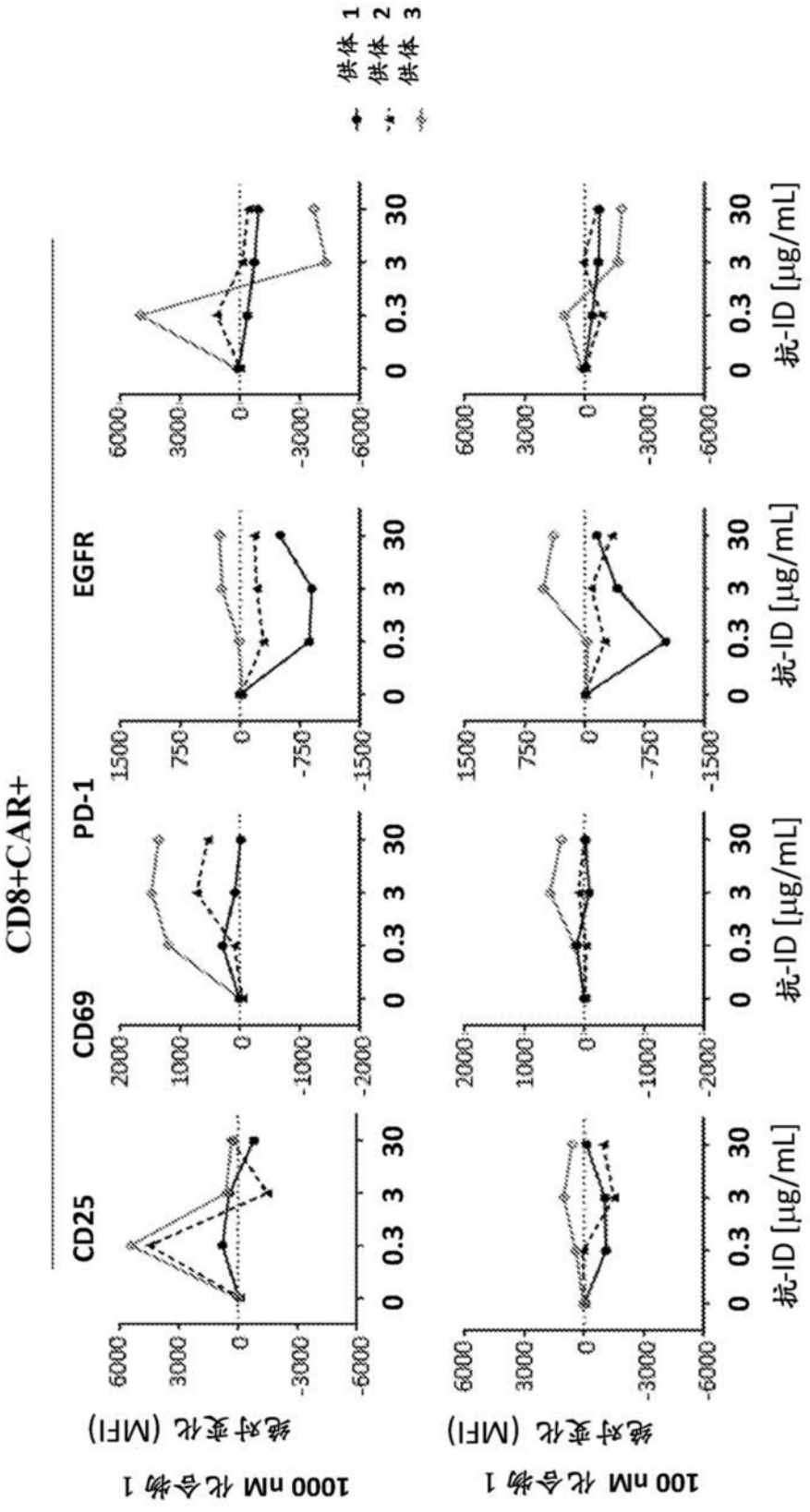

CD8+CAR+
CD25
CD69
PD-1
EGFR
1000 nM 化合物 1
100 nM 化合物 1
绝对变化 (MFI)
抗-ID [μg/mL]
0 0.3 3 30
供体 1
供体 2
供体 3

图.35B

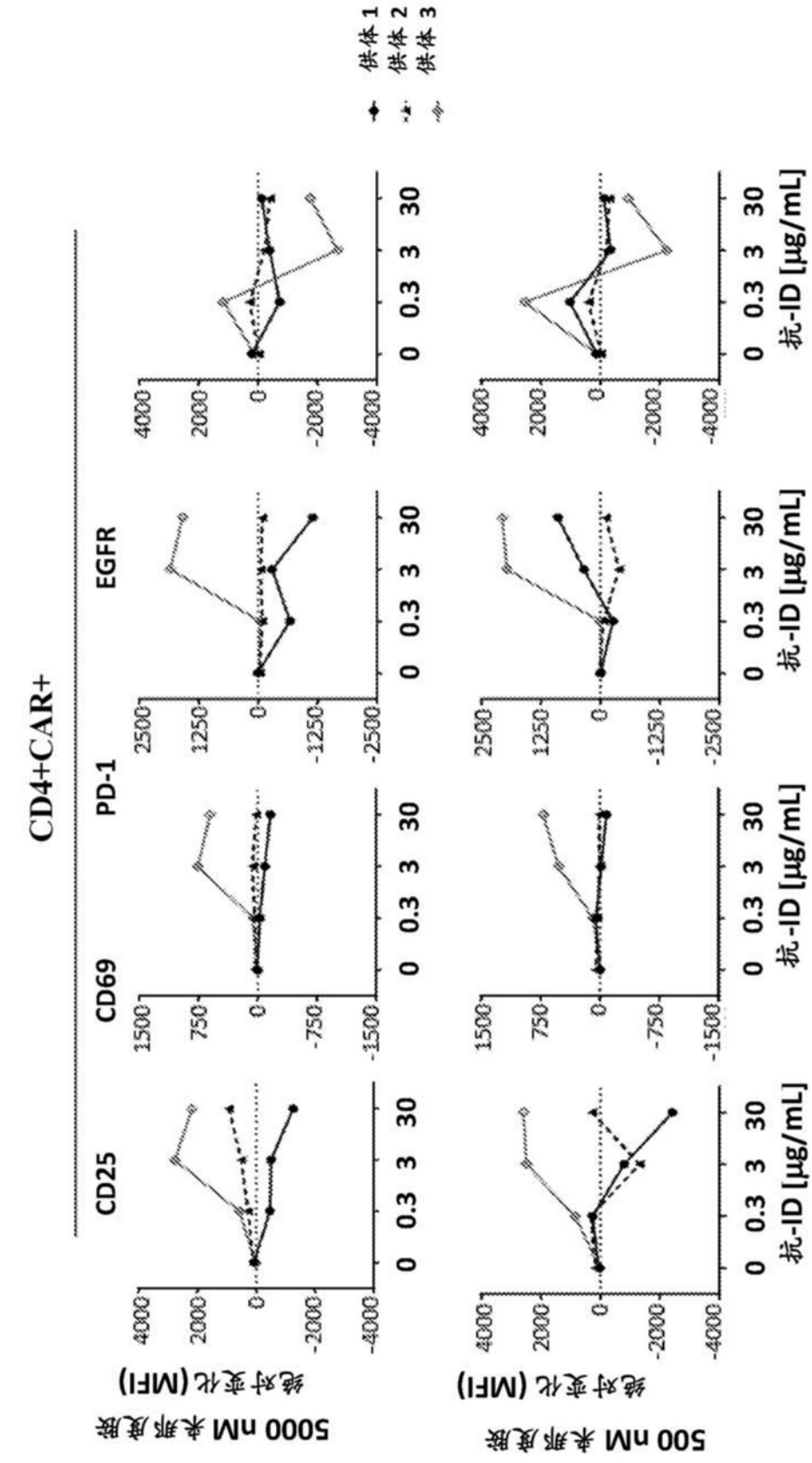

CD4+CAR+
CD25
CD69
PD-1
EGFR
500 nM 来那度胺
5000 nM 来那度胺
绝对变化 (MFI)
抗-ID [μg/mL]
0 0.3 3 30
供体 1
供体 2
供体 3

图.36A

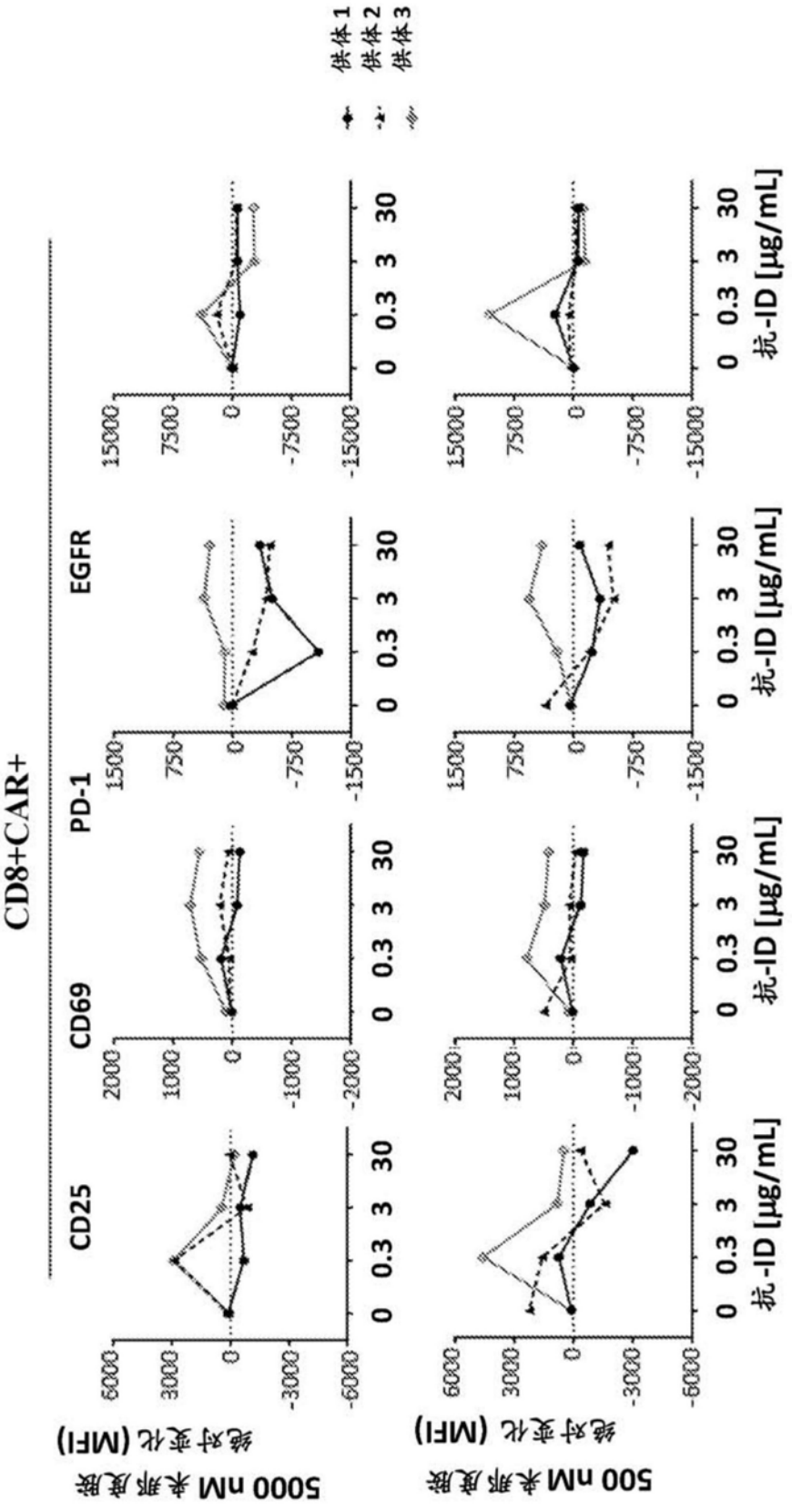

CD8+CAR+
CD25
CD69
PD-1
EGFR
500 nM 来那度胺
5000 nM 来那度胺
绝对变化 (MFI)
抗-ID [μg/mL]
0 0.3 3 30
供体 1
供体 2
供体 3

图.36B

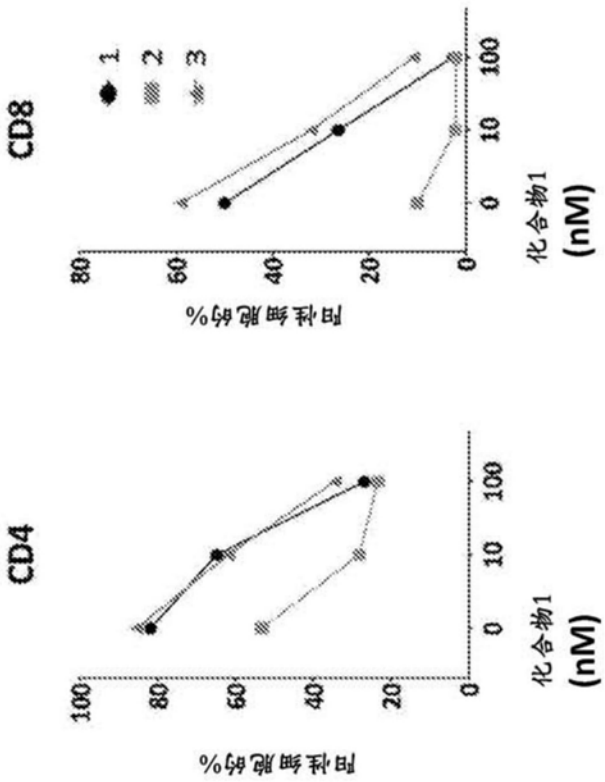

CD8
1
2
3
阳性细胞的%
0
20
40
60
80
0
10
100
化合物1
(nM)
CD4
阳性细胞的%
0
20
40
60
80
100
0
10
100
化合物1
(nM)

图.37A

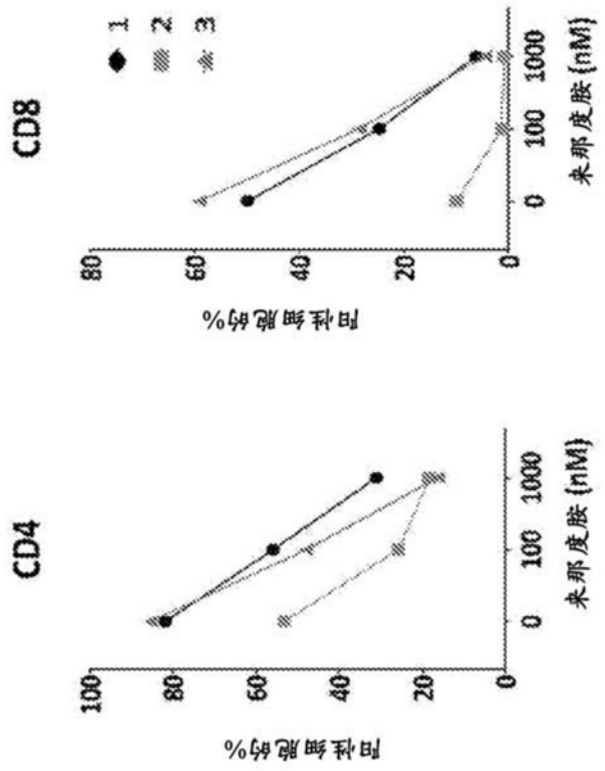

CD8
1
2
3
阳性细胞的%
0
20
40
60
80
0
100
1000
来那度胺(nM)
CD4
阳性细胞的%
0
20
40
60
80
100
0
100
1000
来那度胺(nM)

图.37B

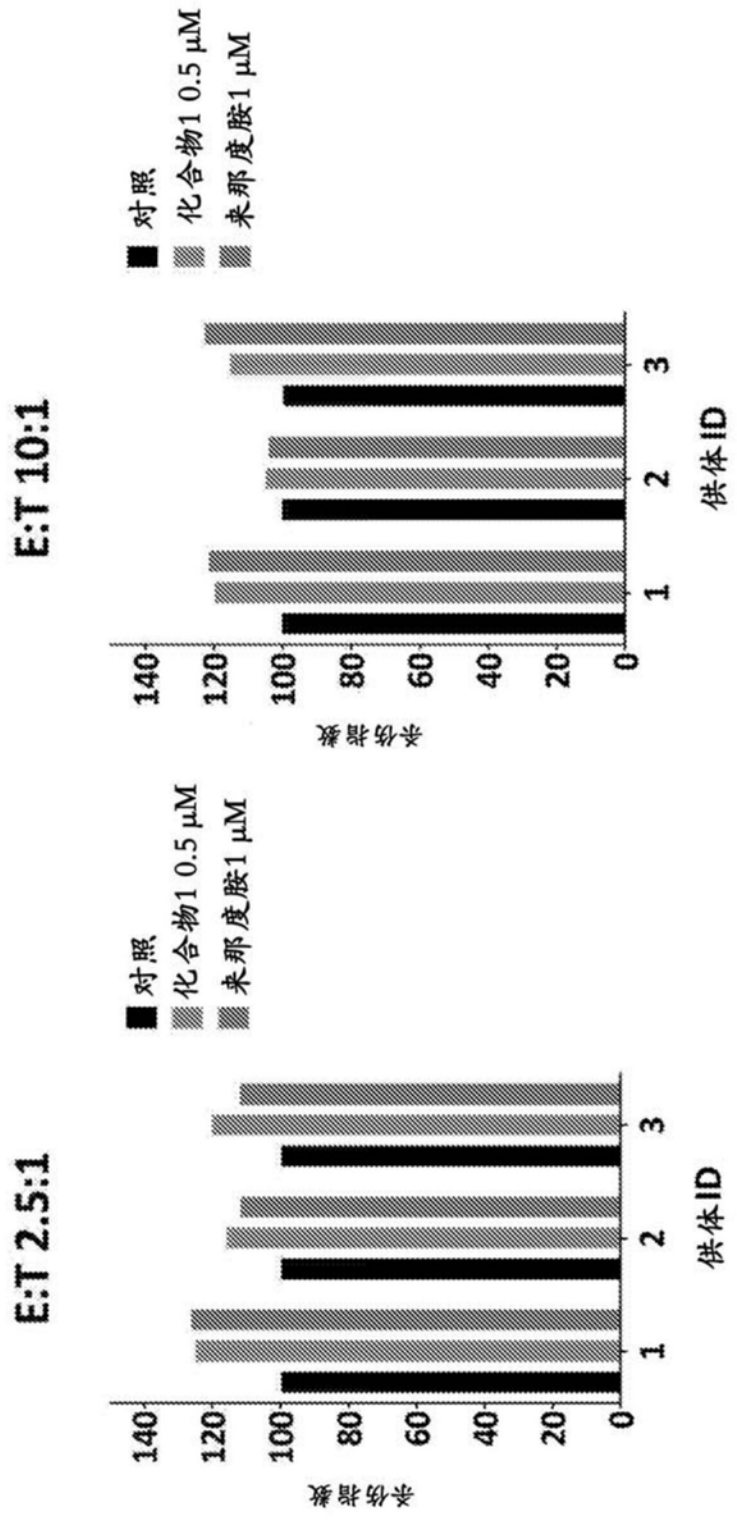

E:T 10:1
对照
化合物1 0.5 μM
来那度胺1 μM
杀伤指数
0
20
40
60
80
100
120
140
1
2
3
供体ID
E:T 2.5:1
对照
化合物1 0.5 μM
来那度胺1 μM
杀伤指数
0
20
40
60
80
100
120
140
1
2
3
供体ID

图.38

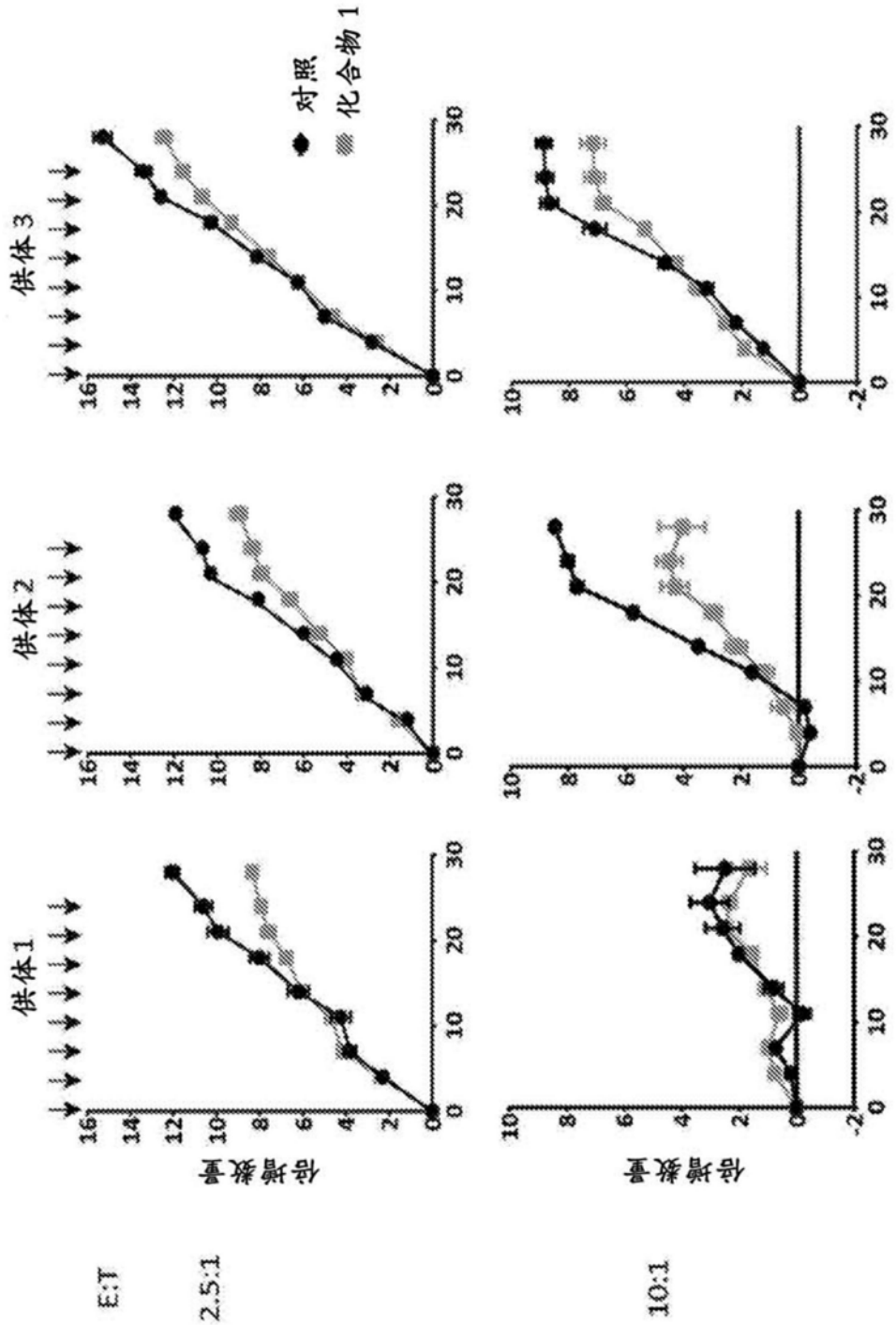


图.39A

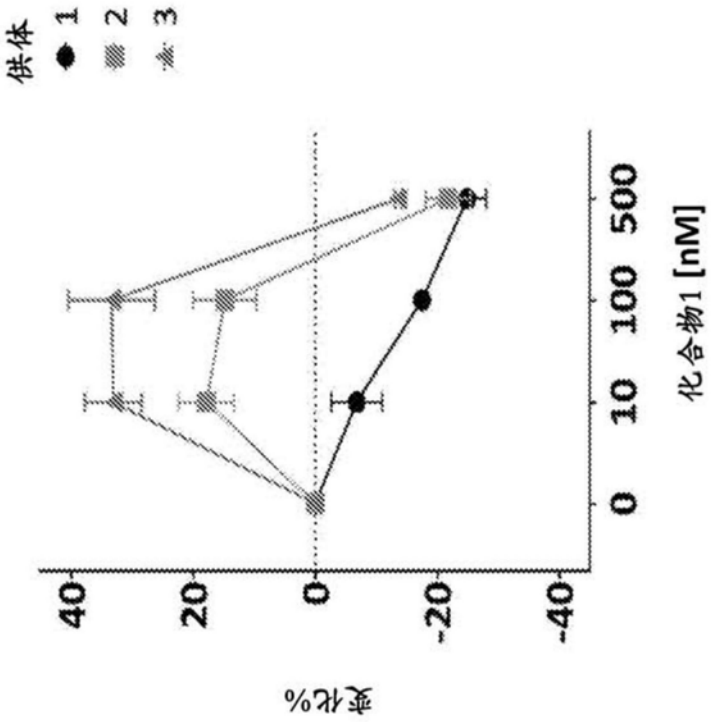


图.39B

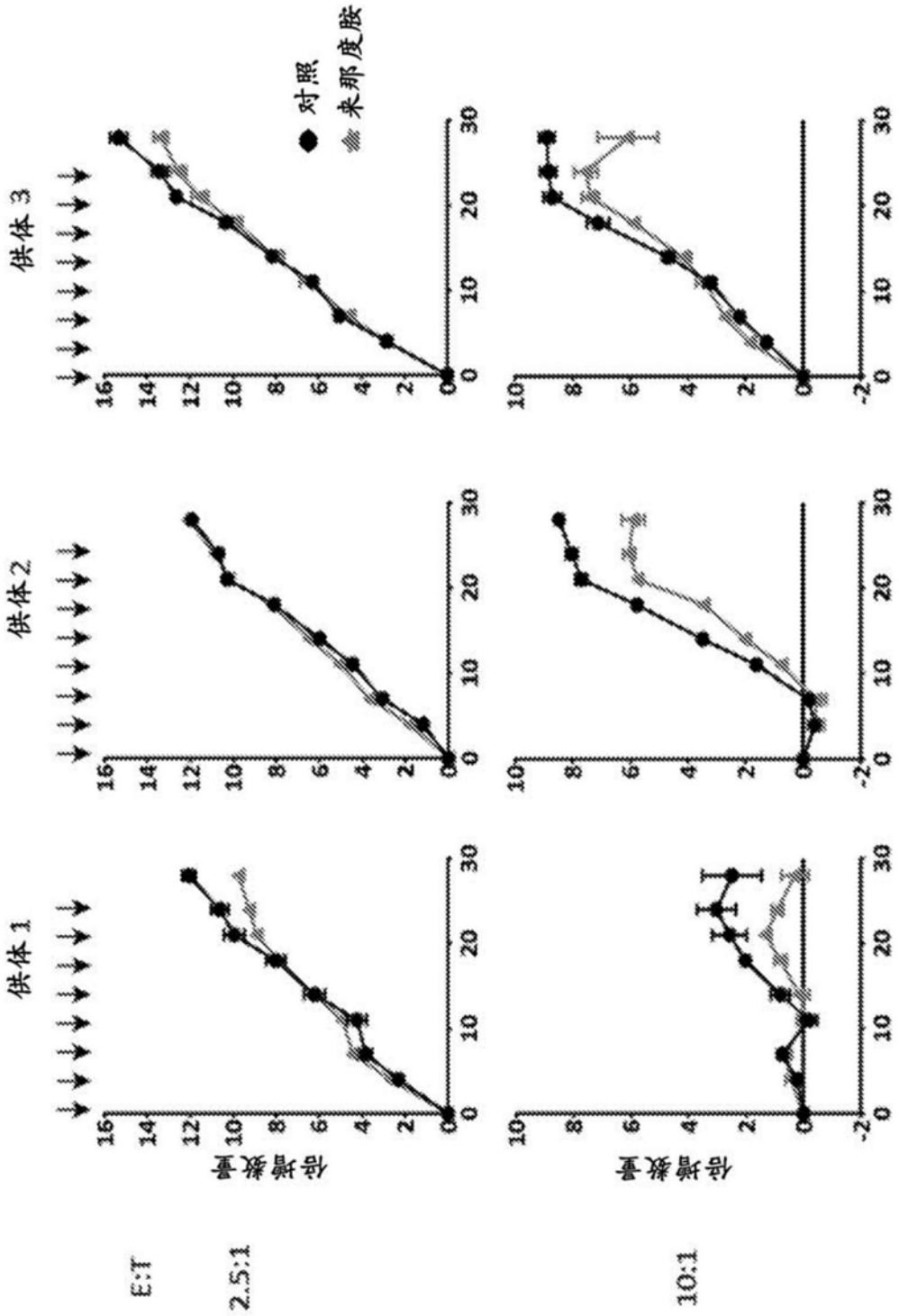


图.40A

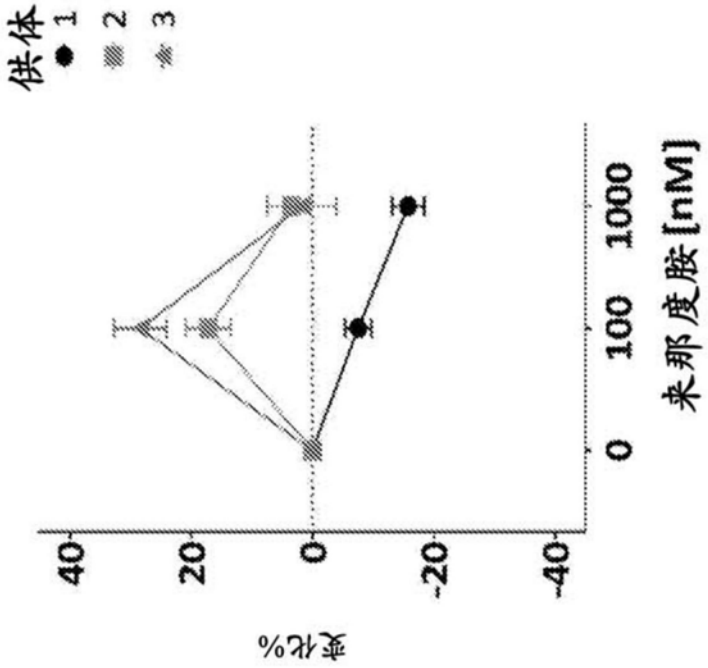


图.40B

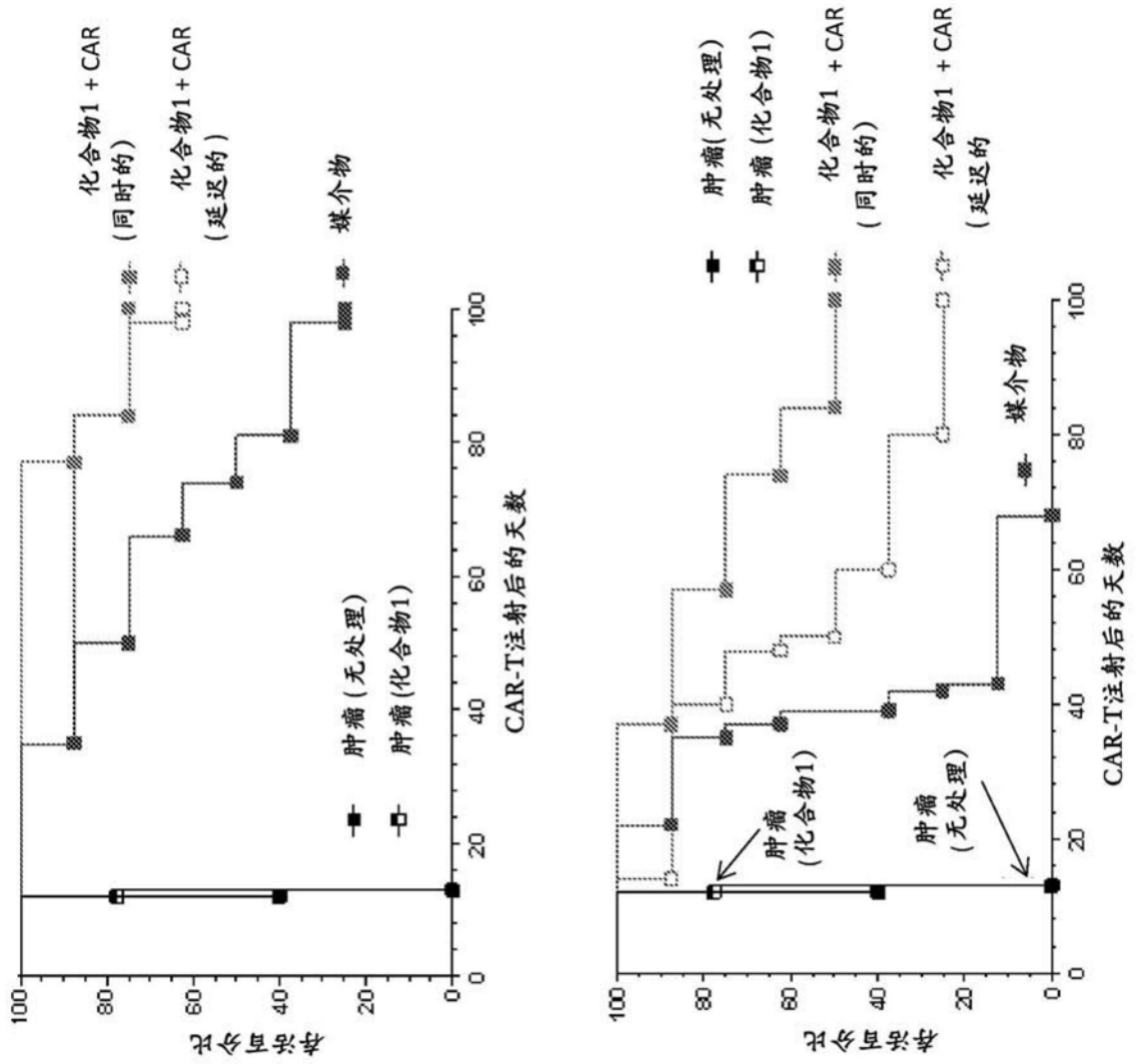

存活百分比
CAR-T注射后的天数
肿瘤(无处理)
肿瘤(化合物1)
媒介物
化合物1 + CAR
(同时的)
化合物1 + CAR
(延迟的)
肿瘤
(化合物1)
肿瘤
(无处理)

图.41

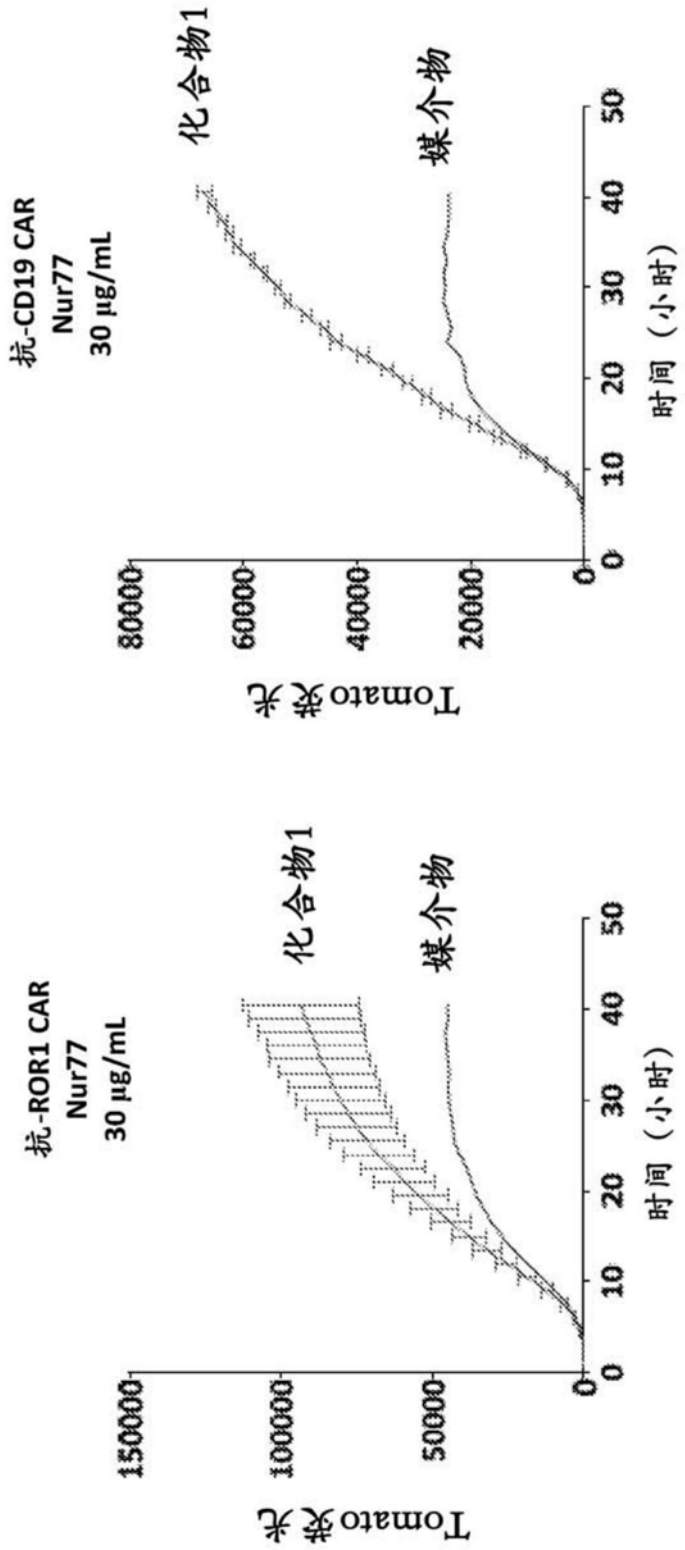

抗-CD19 CAR
Nur77
30 μg/mL
化合物1
媒介物
Tomato荧光
时间（小时）
80000
60000
40000
20000
0
10
20
30
40
50
抗-ROR1 CAR
Nur77
30 μg/mL
化合物1
媒介物
Tomato荧光
时间（小时）
150000
100000
50000
0
10
20
30
40
50

图.42

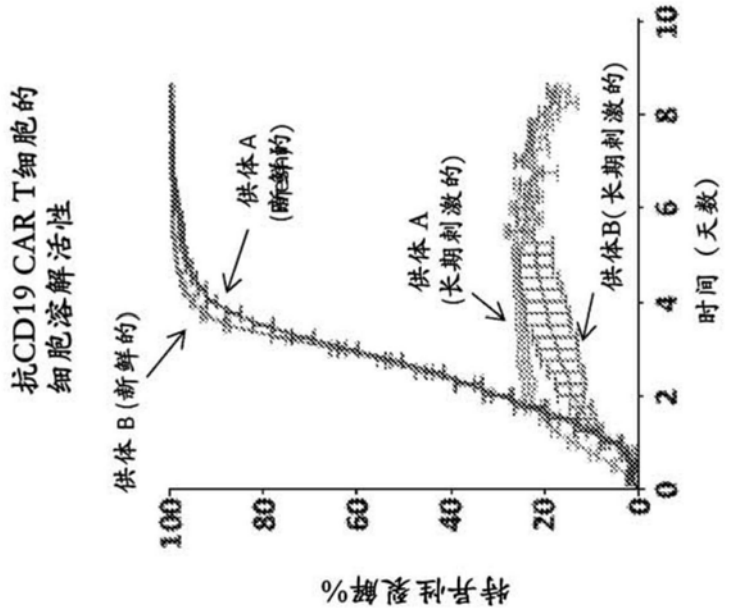

抗CD19 CAR T细胞的
细胞溶解活性
特异性裂解%
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
时间（天数）
供体 B（新鲜的）
供体 A
（新鲜的）
供体 A
（长期刺激的）
供体B（长期刺激的）

图.43A

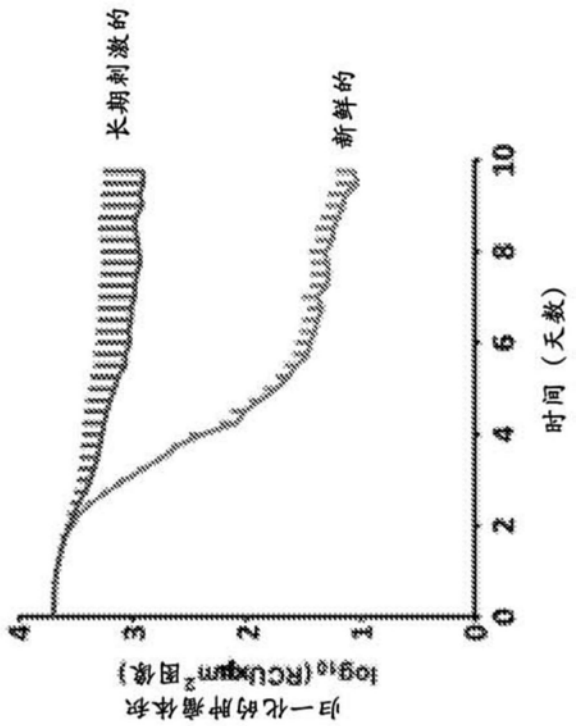

归一化的肿瘤体积
log10（RCUxμm2 图像）
4
3
2
1
0
0
2
4
6
8
10
时间（天数）
长期刺激的
新鲜的

图.43B

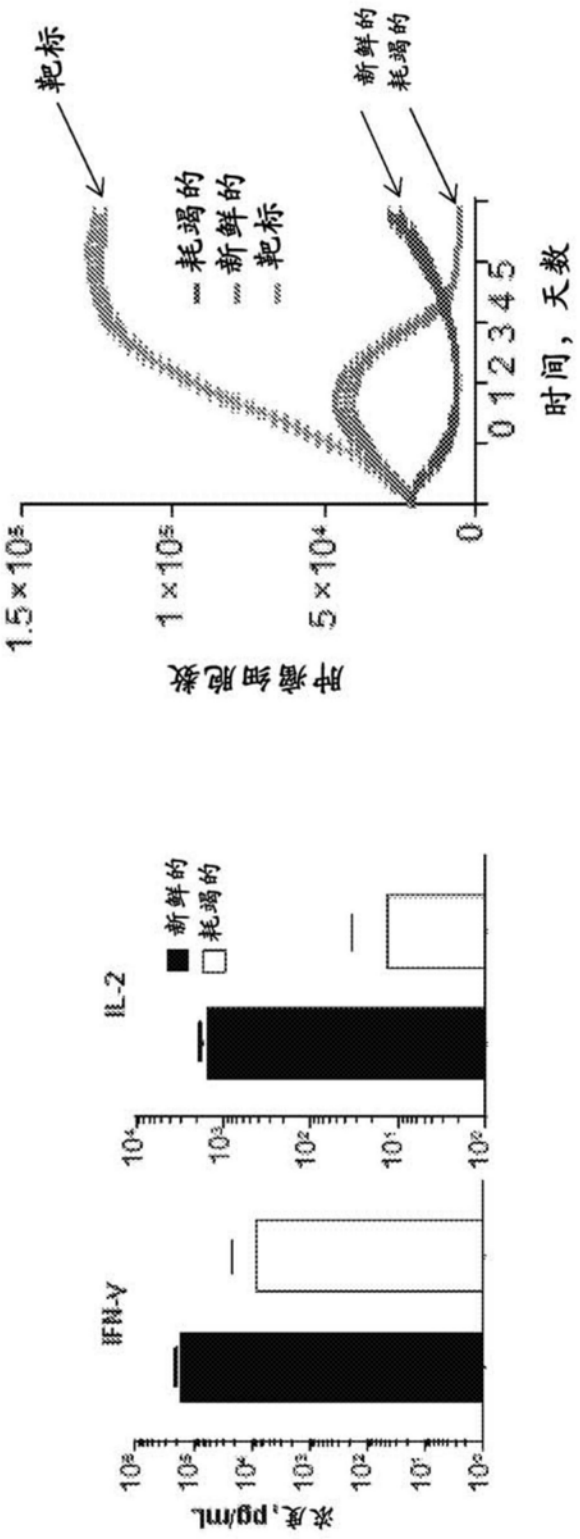

靶标
耗竭的
新鲜的
靶标
新鲜的
耗竭的
0 1 2 3 4 5
时间，天数
1.5×10⁵
1×10⁵
5×10⁴
0
新鲜的
耗竭的
IL-2
IFN-γ
浓度，pg/mL

图.43C

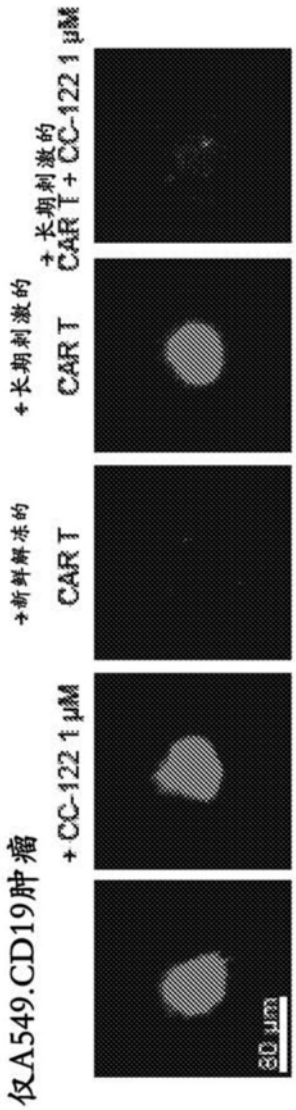

仅A549.CD19肿瘤
+ CC-122 1 μM
+新鲜解冻的
CAR T
+长期刺激的
CAR T
+长期刺激的
CAR T + CC-122 1 μM
80 μm

图.43D

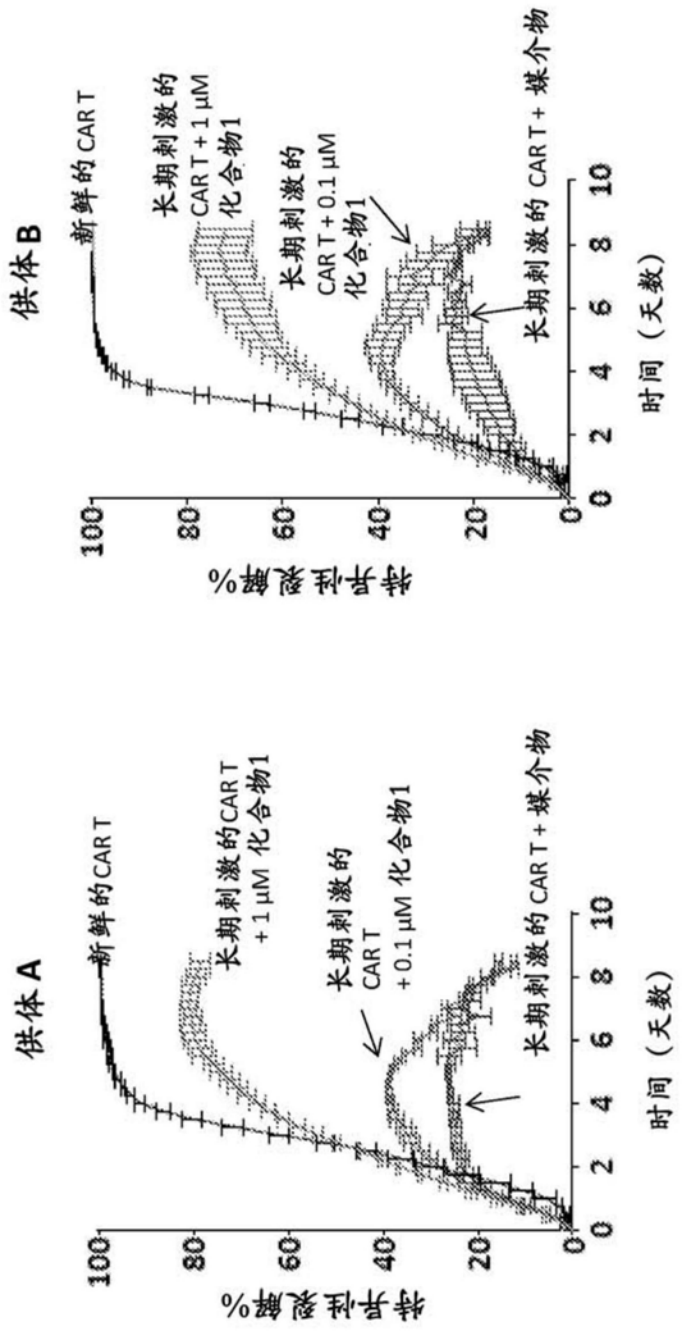

供体B
新鲜的 CAR T
长期刺激的 CAR T + 1 μM 化合物1
长期刺激的 CAR T + 0.1 μM 化合物1
长期刺激的 CAR T + 媒介物
特异性裂解%
时间（天数）
供体A
新鲜的CAR T
长期刺激的CAR T + 1 μM 化合物1
长期刺激的 CAR T + 0.1 μM 化合物1
长期刺激的 CAR T + 媒介物
特异性裂解%
时间（天数）

图.43E

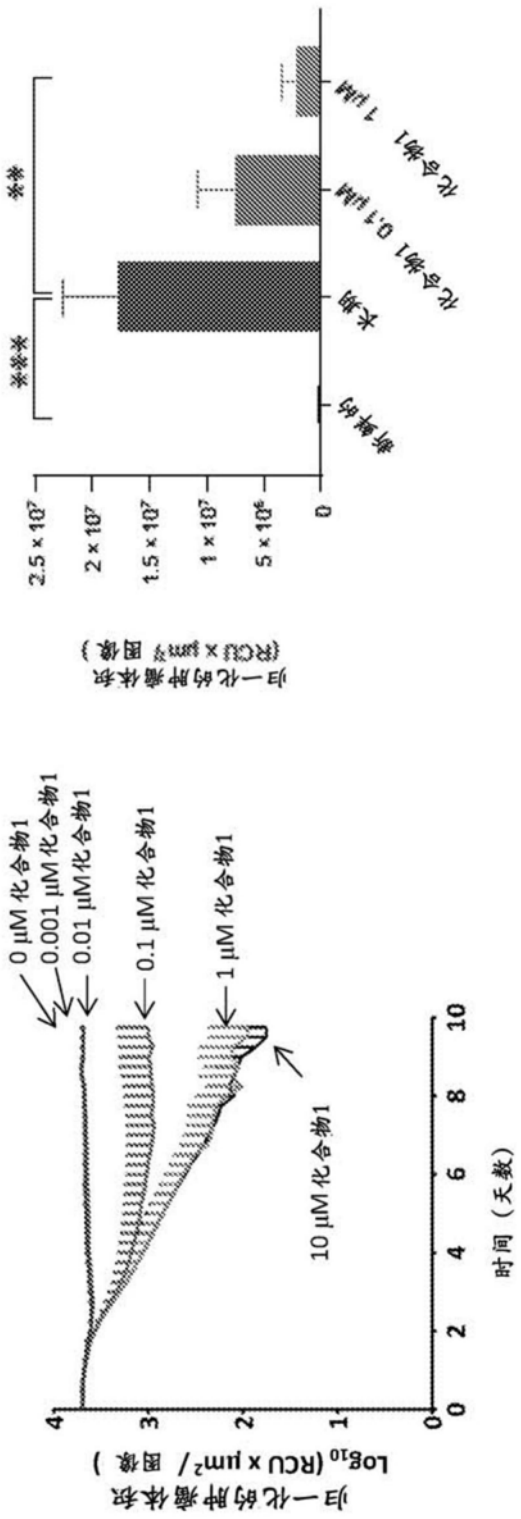

归一化的肿瘤体积
（RCU × μm² 图像）
2.5 × 10⁷
2 × 10⁷
1.5 × 10⁷
1 × 10⁷
5 × 10⁶
0
新鲜的
未处理
化合物1 0.1 μM
化合物1 1 μM
****
****
归一化的肿瘤体积
Log10 (RCU × μm²/ 图像)
4
3
2
1
0
0 μM 化合物1
0.001 μM 化合物1
0.01 μM化合物1
0.1 μM 化合物1
1 μM 化合物1
10 μM 化合物1
0
2
4
6
8
10
时间（天数）

图.43F

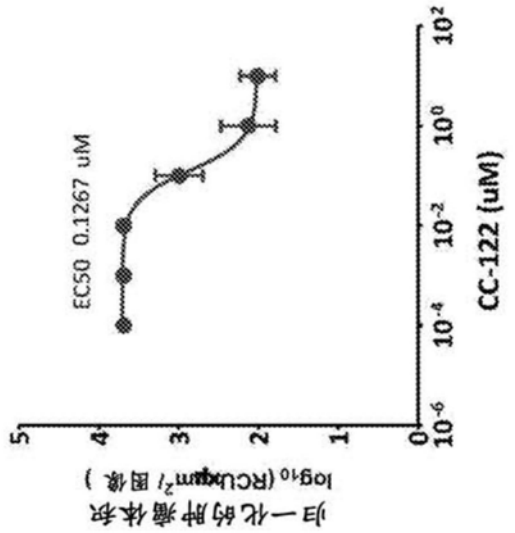

归一化的肿瘤体积
log10 (RCUxμm2/ 图像)
EC50 0.1267 uM
CC-122 (uM)

图.43G

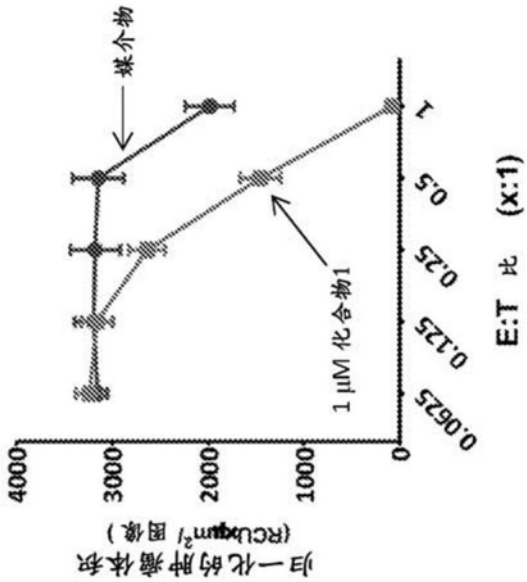

归一化的肿瘤体积
(RCUxμm2/ 图像)
1 μM 化合物1
株小株
E:T 比 (x:1)

图.43H

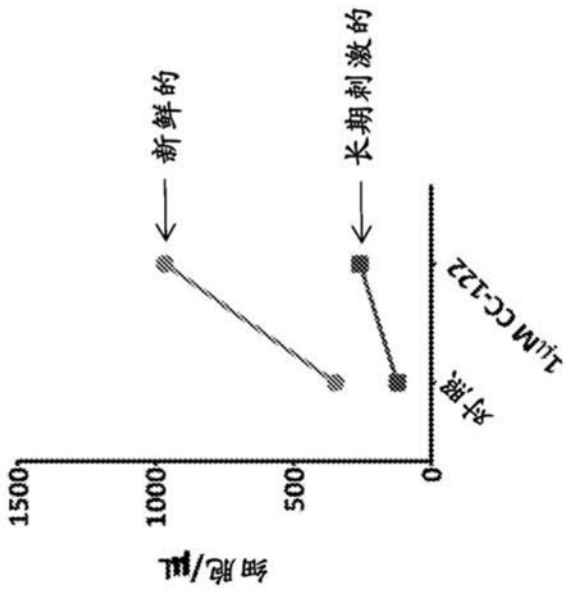

新鲜的
长期刺激的
1μM CC-122
对照
1500
1000
500
0
细胞/μL

图.43I

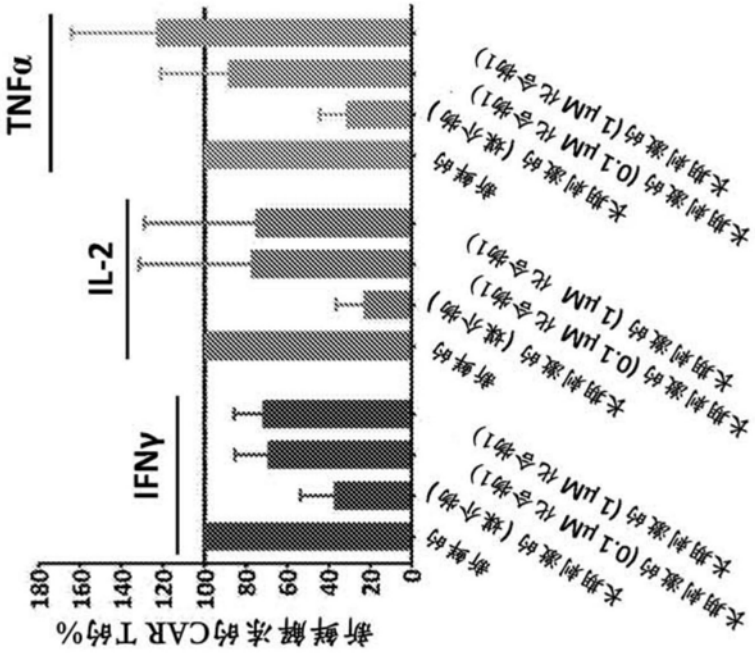

TNFα
IL-2
IFNγ
新鲜解冻的CAR T的%
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
新鲜的
长期刺激的 (媒介物)
长期刺激的 (0.1 μM 化合物1)
长期刺激的 (1 μM 化合物1)

图.43J

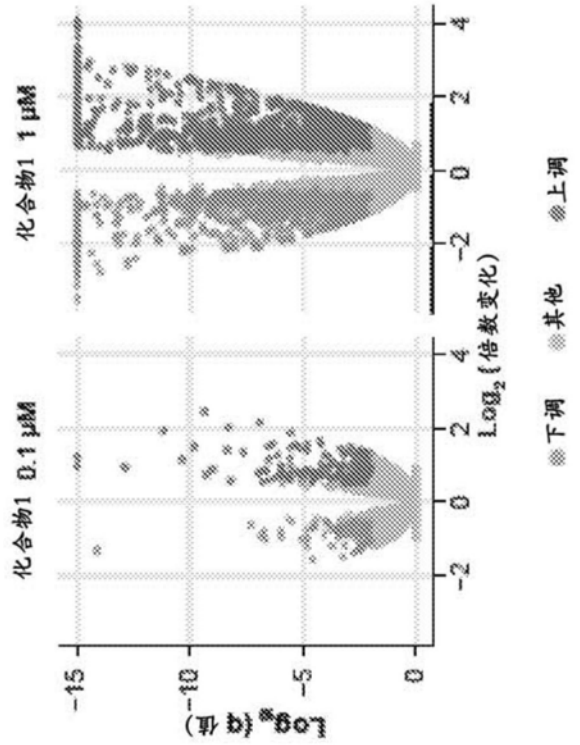

化合物1 1 μM
化合物1 0.1 μM
$-\log_{10}$(q 值)
$\log_2$(倍数变化)
下调
其他
上调

图.43K

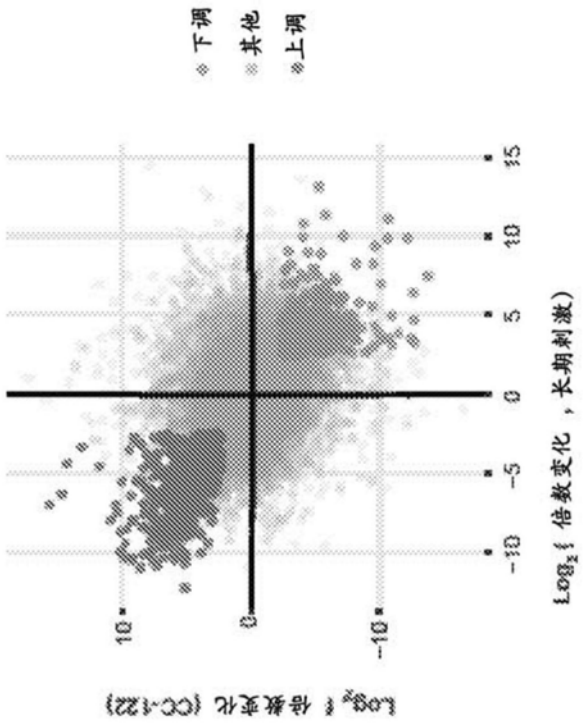

下调
其他
上调
$\log_2$(倍数变化，长期刺激)
$\log_2$(倍数变化 (CC-122))

图.43L

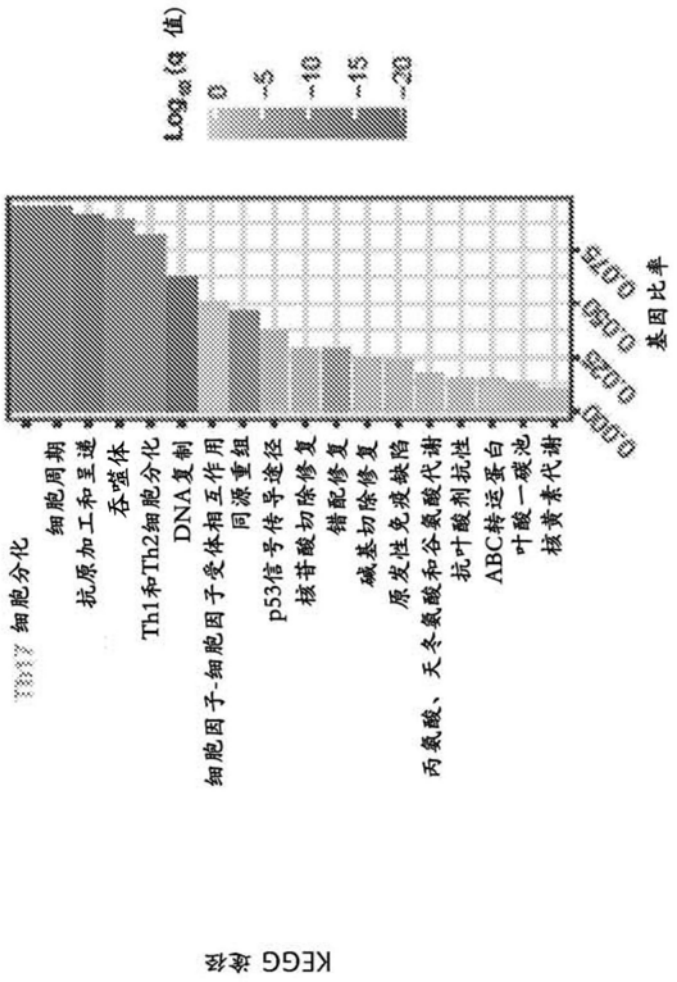

KEGG 路径
细胞分化
细胞周期
抗原加工和呈递
吞噬体
Th1和Th2细胞分化
DNA复制
细胞因子-细胞因子受体相互作用
同源重组
p53信号传导途径
核苷酸切除修复
错配修复
碱基切除修复
原发性免疫缺陷
丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢
抗叶酸剂抗性
ABC转运蛋白
叶酸一碳池
核黄素代谢
0.000
0.025
0.050
0.075
基因比率
Log_{10}(q 值)
0
-5
-10
-15
-20

图.43M

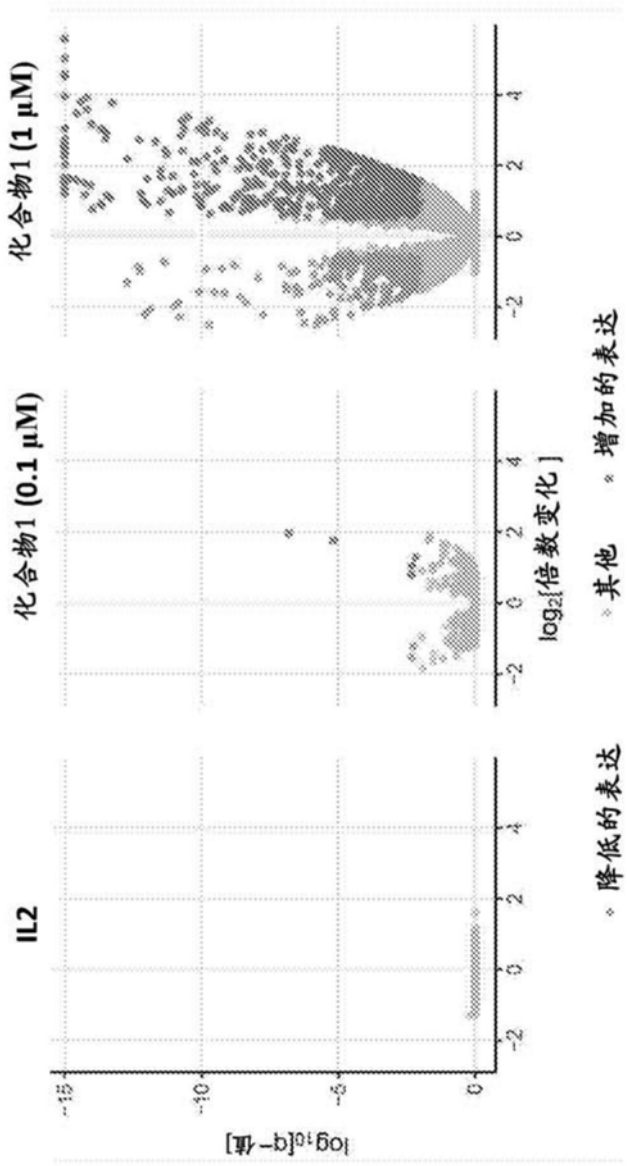


图.44A

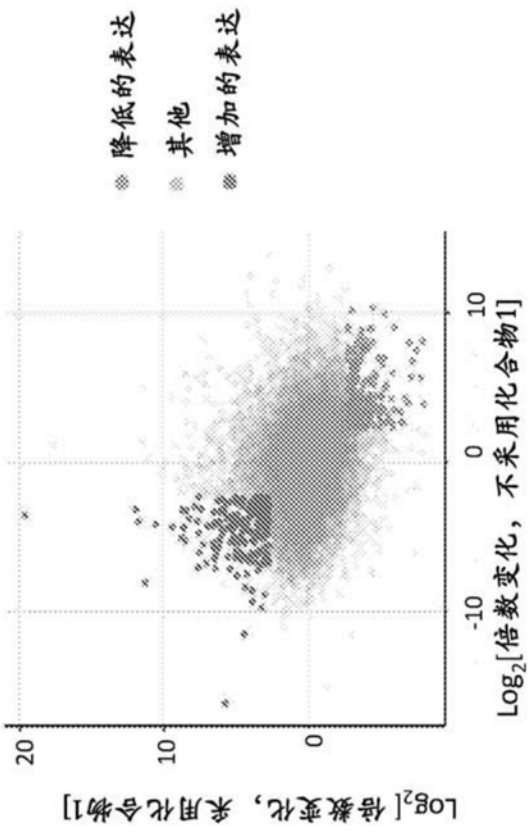

降低的表达
其他
增加的表达
20
10
0
-10
0
10
Log2[倍数变化，不采用化合物1]
Log2[倍数变化，采用化合物1]

图.44B

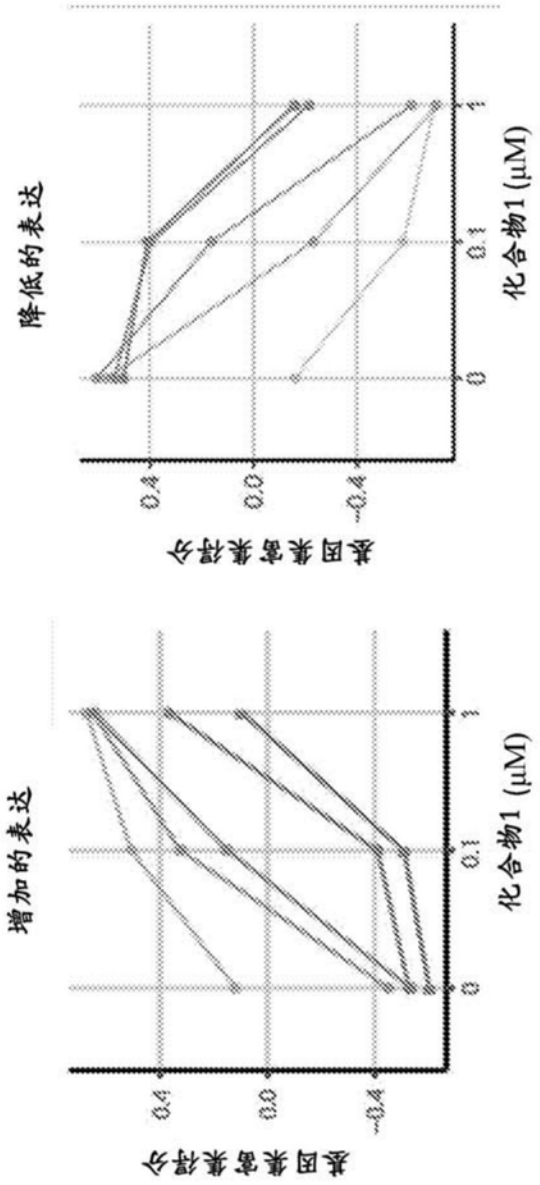

降低的表达
基因集富集得分
0.4
0.0
-0.4
0
0.1
1
化合物1 (μM)
增加的表达
基因集富集得分
0.4
0.0
-0.4
0
0.1
1
化合物1 (μM)

图.44C

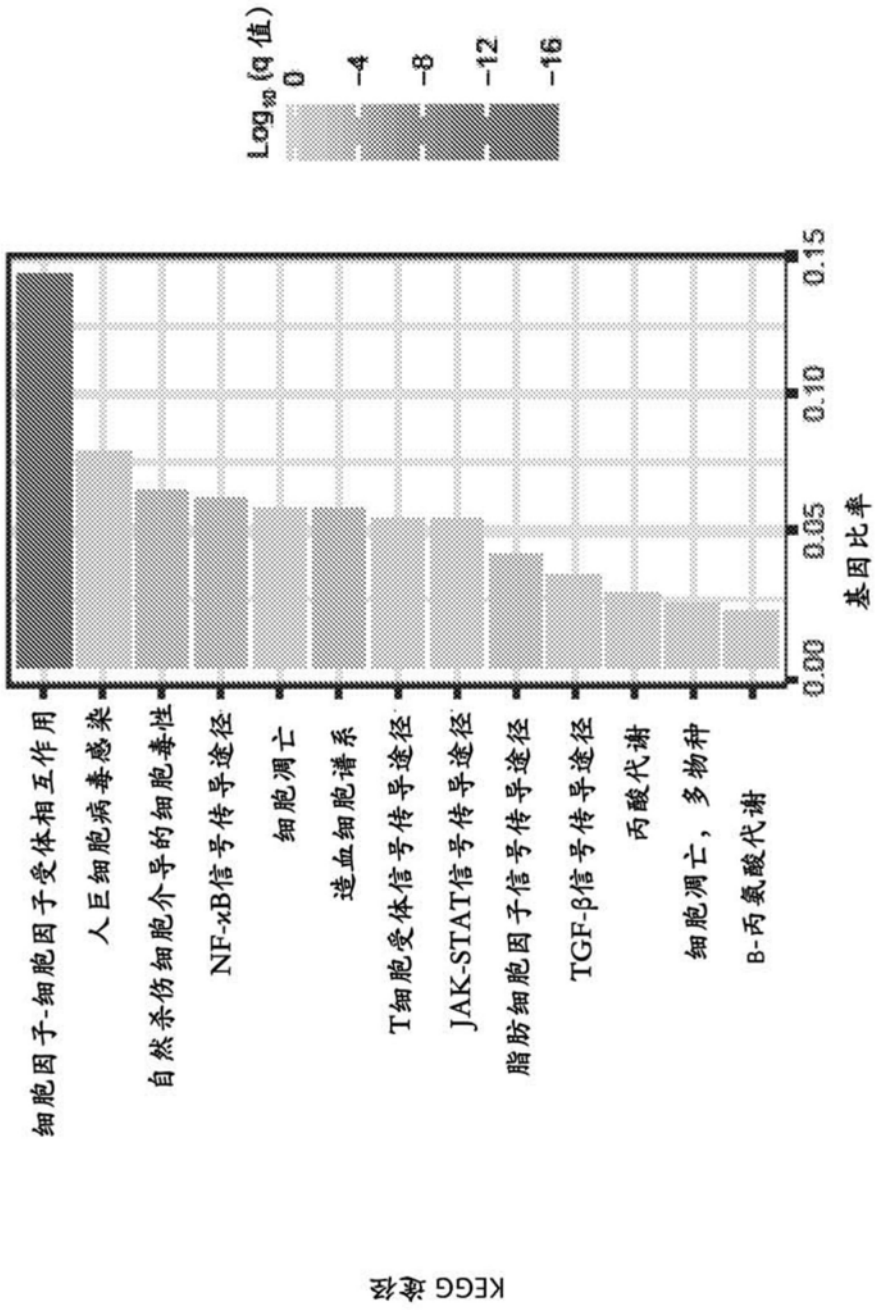

Log10(q值)
0
-4
-8
-12
-16
细胞因子-细胞因子受体相互作用
人巨细胞病毒感染
自然杀伤细胞介导的细胞毒性
NF-κB信号传导途径
细胞凋亡
造血细胞谱系
T细胞受体信号传导途径
JAK-STAT信号传导途径
脂肪细胞因子信号传导途径
TGF-β信号传导途径
丙酸代谢
细胞凋亡，多物种
B-丙氨酸代谢
0.00
0.05
0.10
0.15
基因比率
KEGG 路径

图.44D

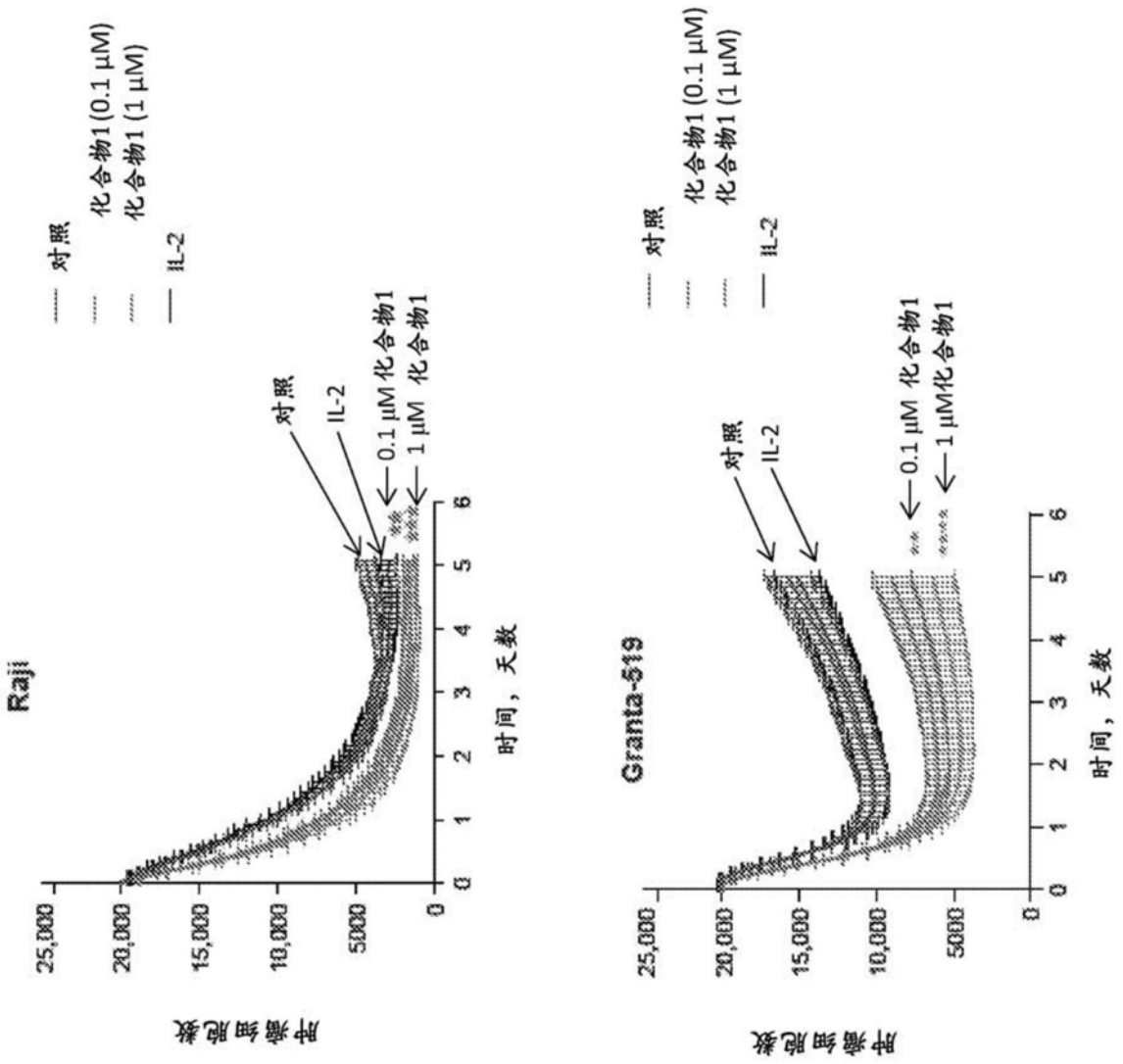

Raji
对照
化合物1(0.1 μM)
化合物1(1 μM)
IL-2
对照
IL-2
0.1 μM 化合物1
1 μM 化合物1
肿瘤细胞数
时间，天数
Granta-519
对照
化合物1(0.1 μM)
化合物1(1 μM)
IL-2
对照
IL-2
0.1 μM 化合物1
1 μM化合物1
肿瘤细胞数
时间，天数

图.44E

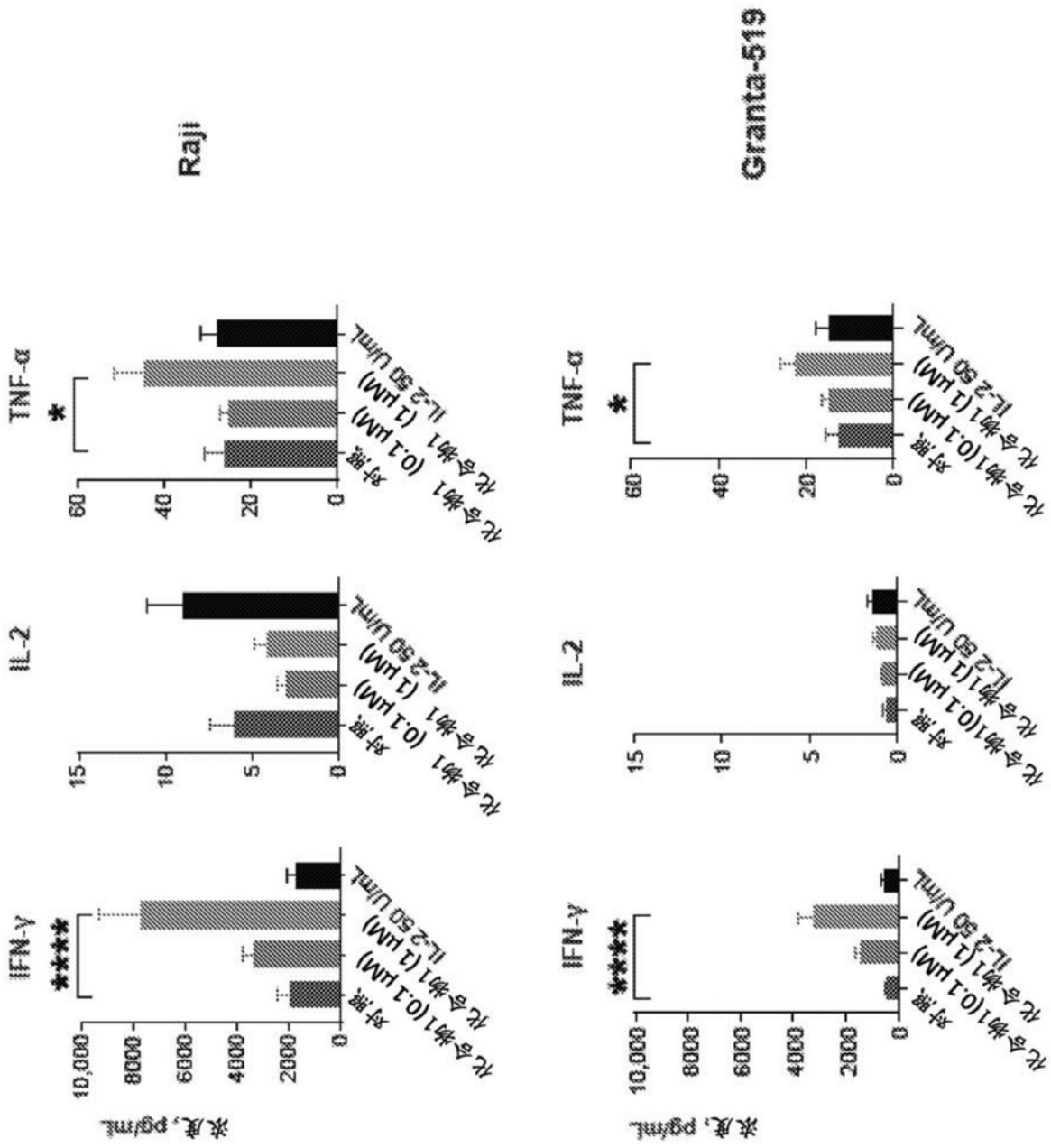

Raji
Granta-519
TNF-α
IL-2
IFN-γ
载体
化合物1 (0.1 μM)
化合物1 (1 μM)
IL-2 50 U/mL
细胞, pg/mL

图.44F

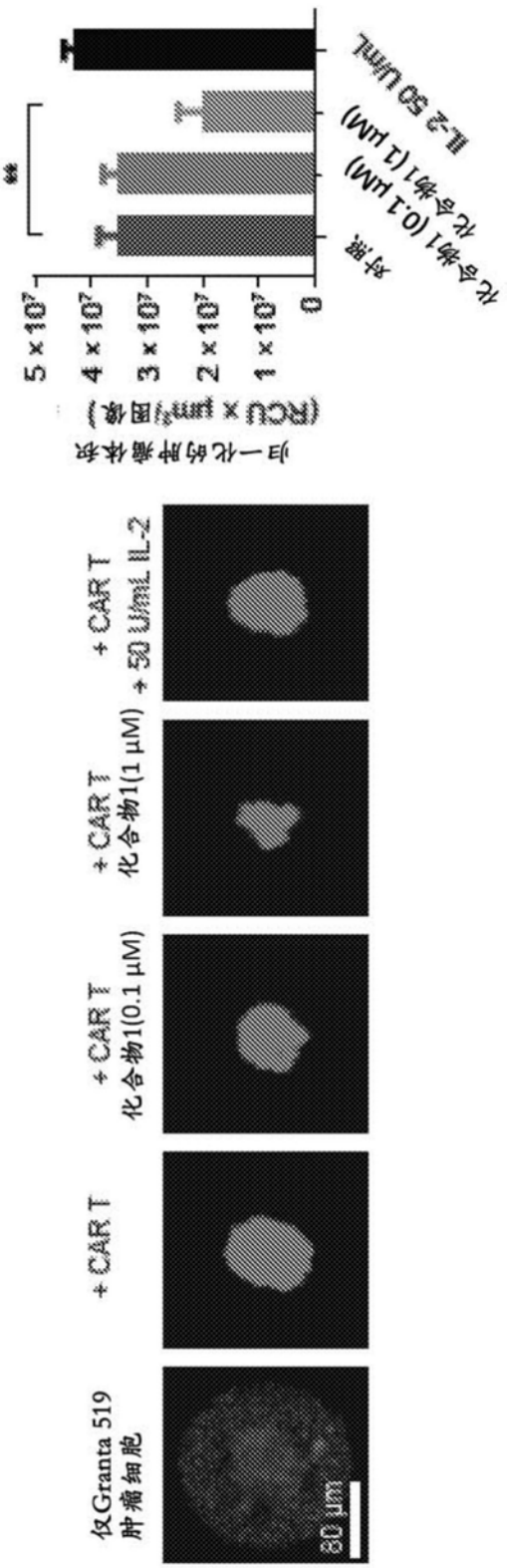

仅Granta 519 肿瘤细胞
+ CAR T
+ CAR T 化合物1(0.1 μM)
+ CAR T 化合物1(1 μM)
+ CAR T + 50 U/mL IL-2
80 μm
归一化的肿瘤体积 (RCU × μm² 图像)
5 × 10⁷
4 × 10⁷
3 × 10⁷
2 × 10⁷
1 × 10⁷
0
**
对照
化合物1 (0.1 μM)
化合物1 (1 μM)
IL-2 50 U/mL

图.45A

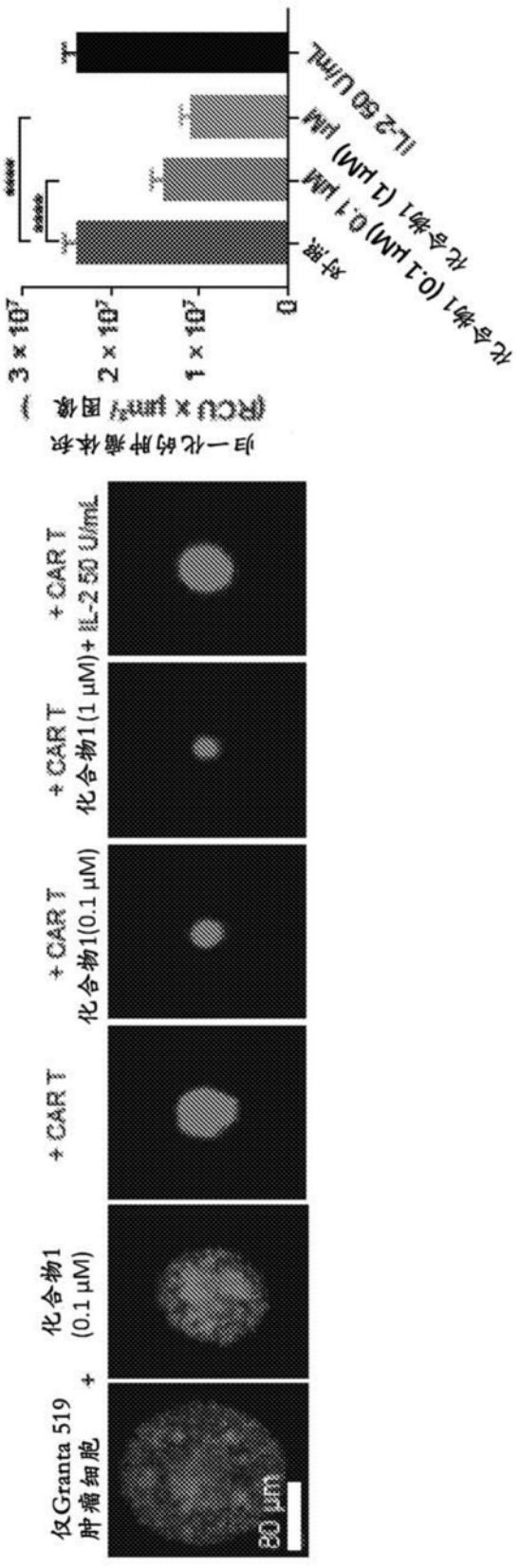

仅Granta 519肿瘤细胞
+
化合物1 (0.1 μM)
+ CAR T
+ CAR T 化合物1(0.1 μM)
+ CAR T 化合物1(1 μM)
+ CAR T + IL-2 50 U/mL
80 μm
归一化的肿瘤体积 (RCU × μm²) 图像
3 × 10⁷
2 × 10⁷
1 × 10⁷
0
****
****
对照
化合物1 (0.1 μM) 0.1 μM
化合物1 (1 μM) 1 μM
IL-2 50 U/mL

图.45B

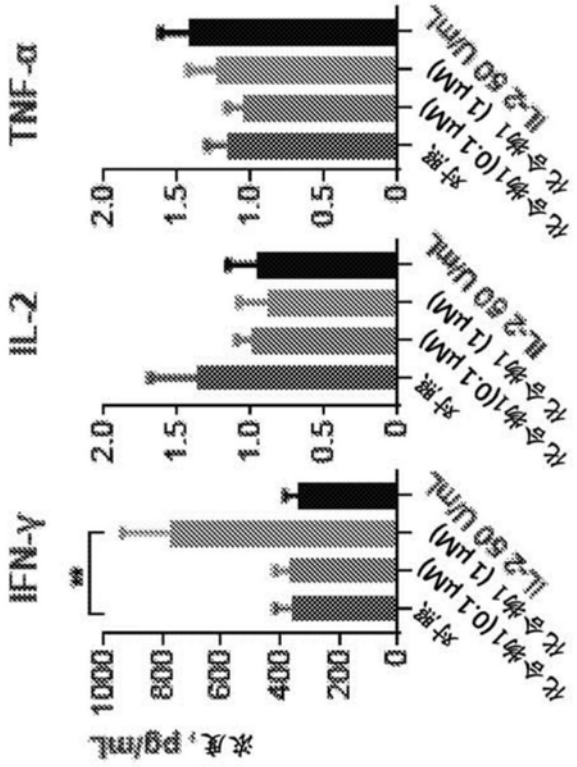

TNF-α
IL-2
IFN-γ
**
2.0
1.5
1.0
0.5
0
1000
800
600
400
200
浓度, pg/mL
对照
化合物1(0.1 μM)
化合物1 (1 μM)
IL-2 50 U/mL

图.45C

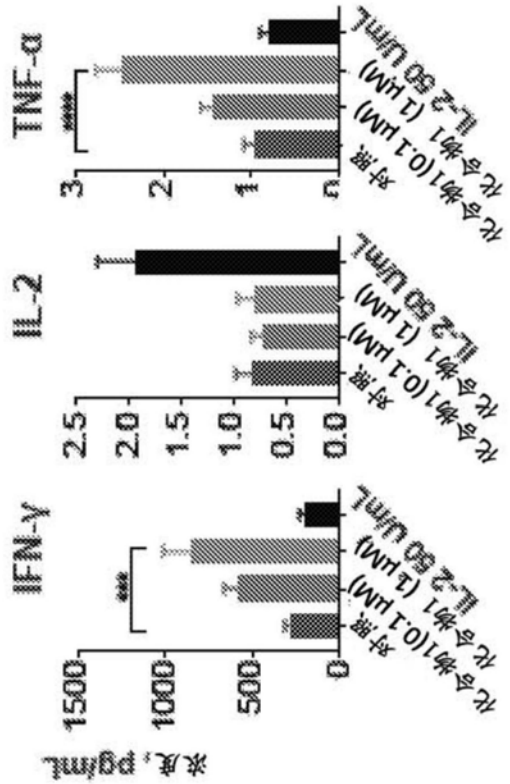

TNF-α
IL-2
IFN-γ
***
3
2
1
0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1500
1000
500
浓度, pg/mL
对照
化合物1(0.1 μM)
化合物1 (1 μM)
IL-2 50 U/mL

图.45D

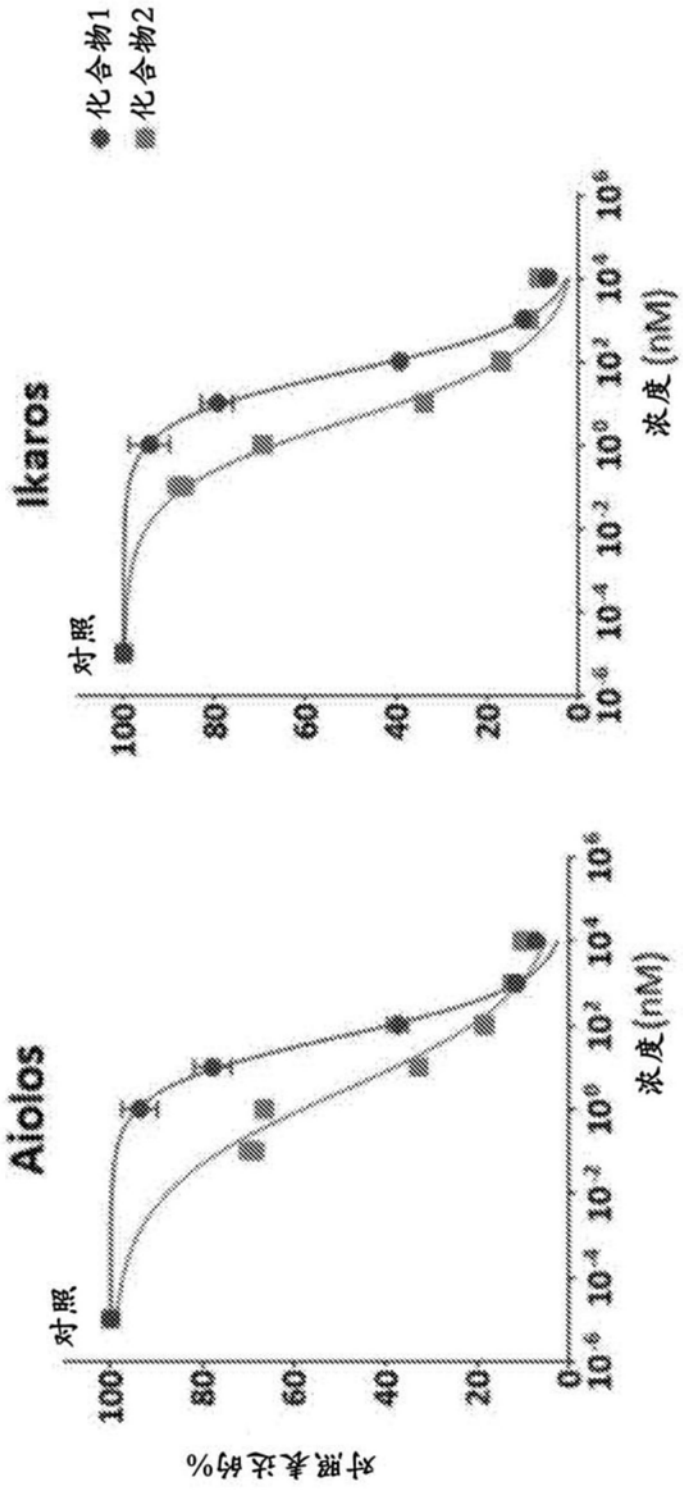

化合物1
化合物2
Ikaros
Aiolos
对照
对照表达的%
浓度(nM)
100
80
60
40
20
0
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
10^{4}
10^{6}

图.46

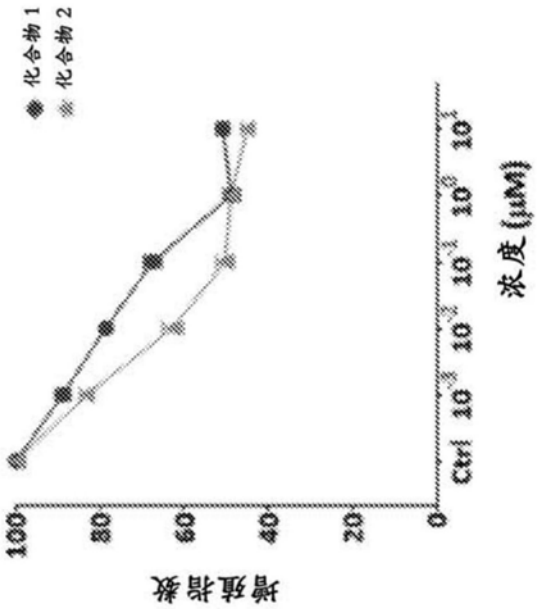


图.47A

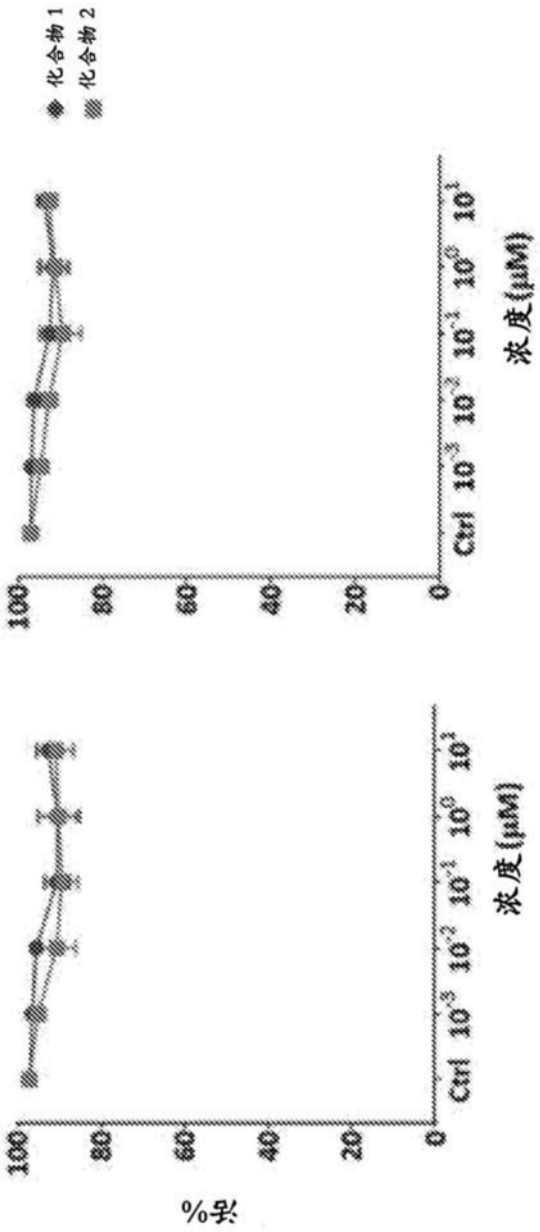


图.47B

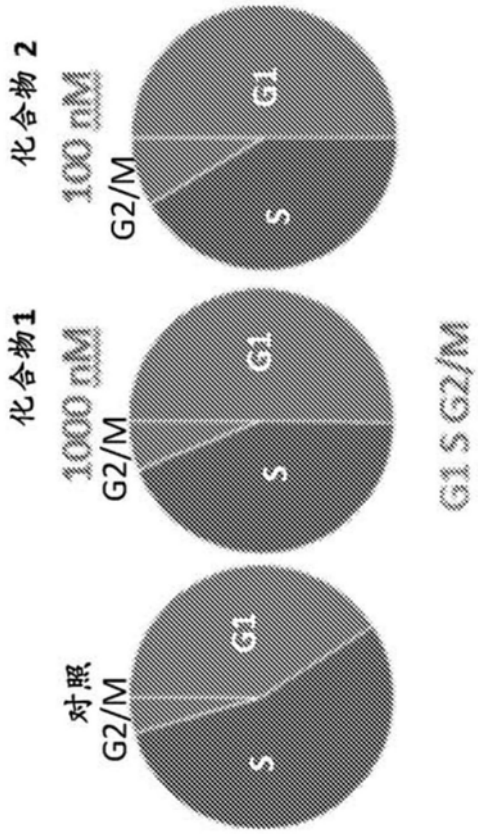


图.47C

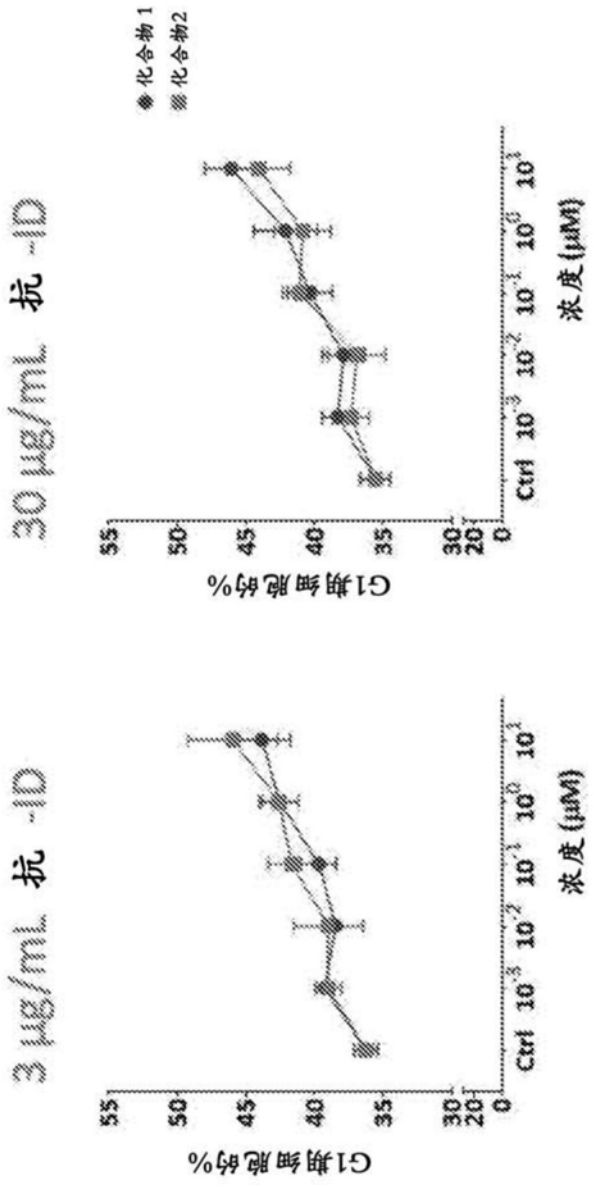

化合物1
化合物2
30 μg/mL 抗 -ID
3 μg/mL 抗 -ID
G1期细胞的%
55
50
45
40
35
30
20
0
Ctrl
10-3
10-2
10-1
100
101
浓度(μM)

图.47D

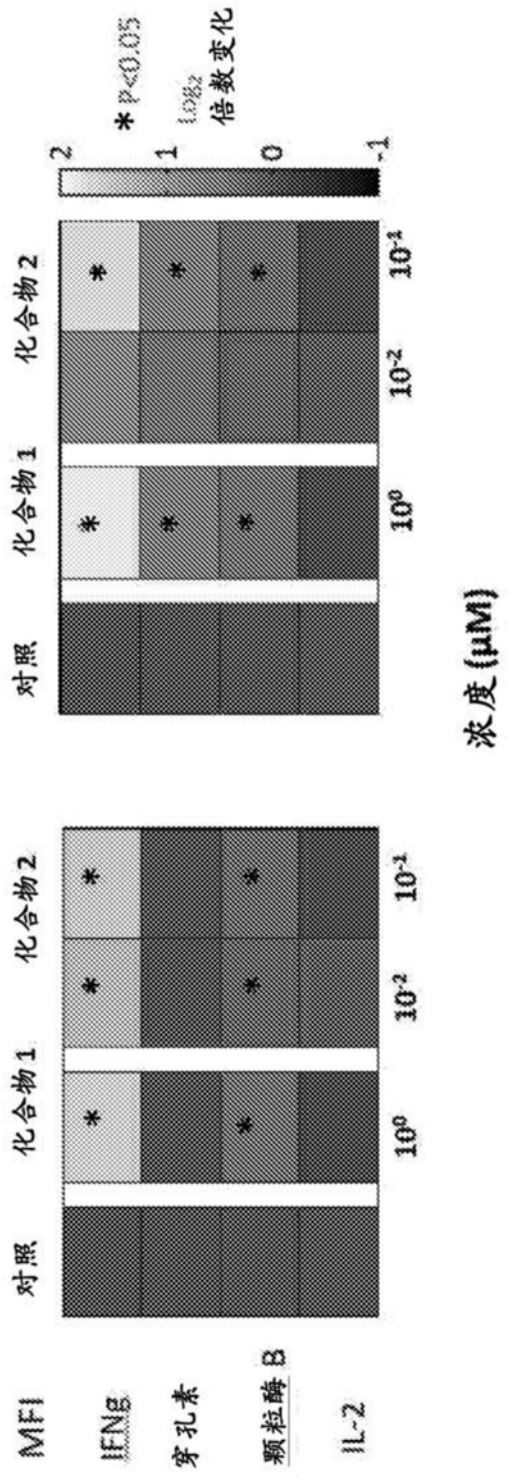

MFI
IFNg
穿孔素
颗粒酶 B
IL-2
对照
化合物 1
化合物 2
10^0
10^{-2}
10^{-1}
浓度(μM)
* P<0.05
$\log_2$ 倍数变化
2
1
0
-1

图.47E

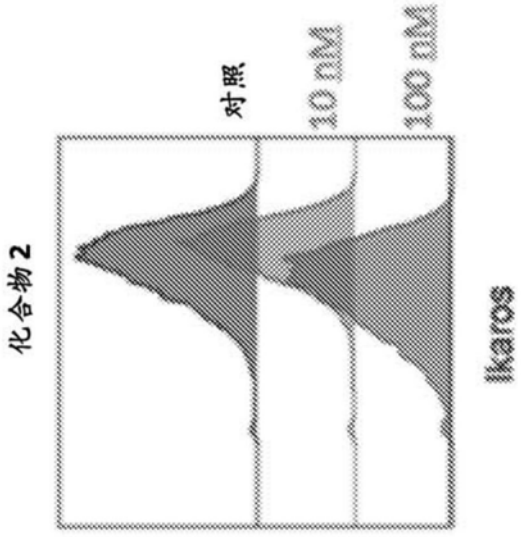


图.48A

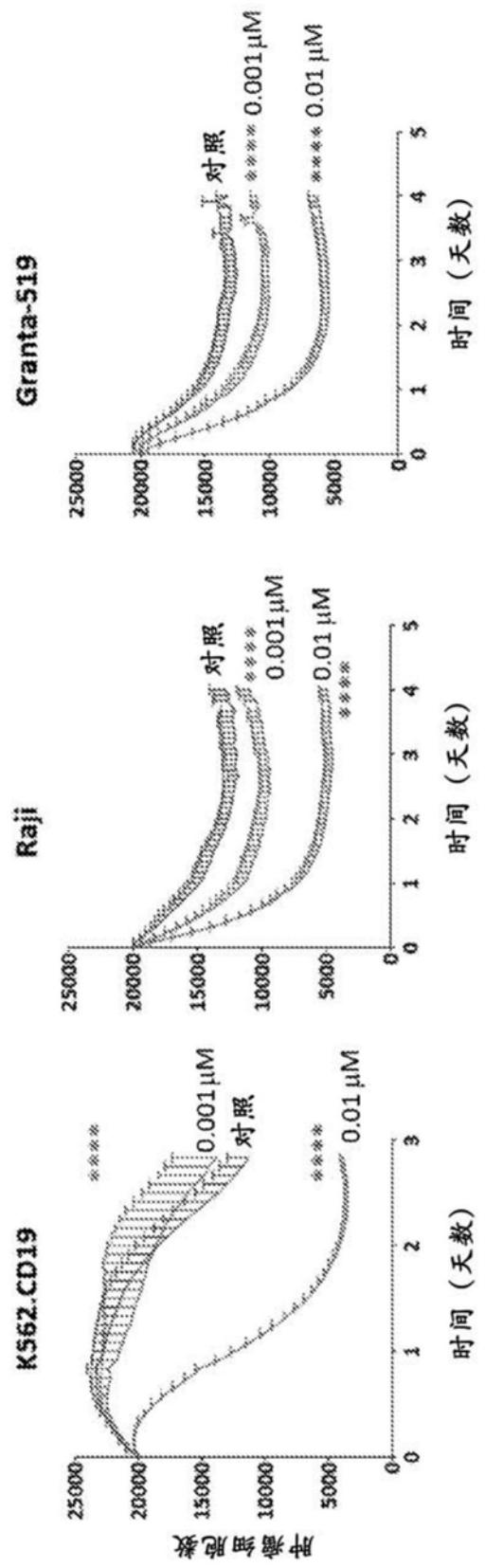
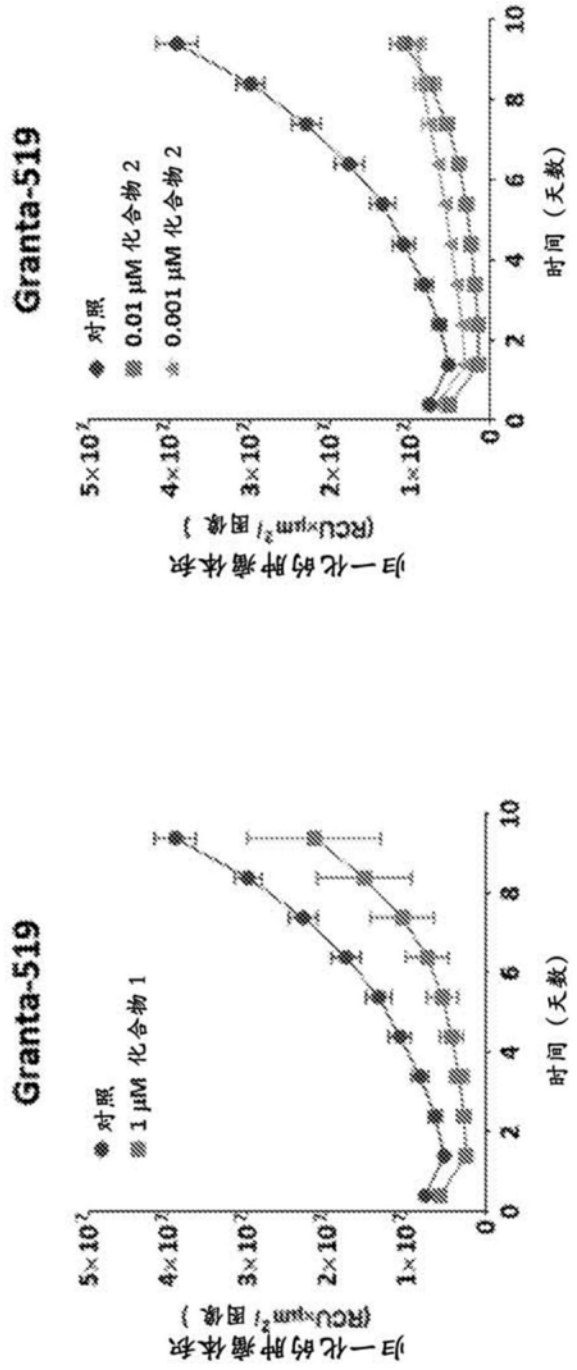

K562.CD19
Raji
Granta-519
荧光细胞数
时间（天数）
对照
0.001μM
0.01μM
****
0
5000
10000
15000
20000
25000
0
1
2
3
4
5

图.48B


Granta-519
对照
0.01 μM 化合物 2
0.001 μM 化合物 2
时间（天数）
0
2
4
6
8
10
1×10^7
2×10^7
3×10^7
4×10^7
5×10^7

Granta-519
对照
1 μM 化合物 1
时间（天数）
0
2
4
6
8
10
1×10^7
2×10^7
3×10^7
4×10^7
5×10^7

图.48C

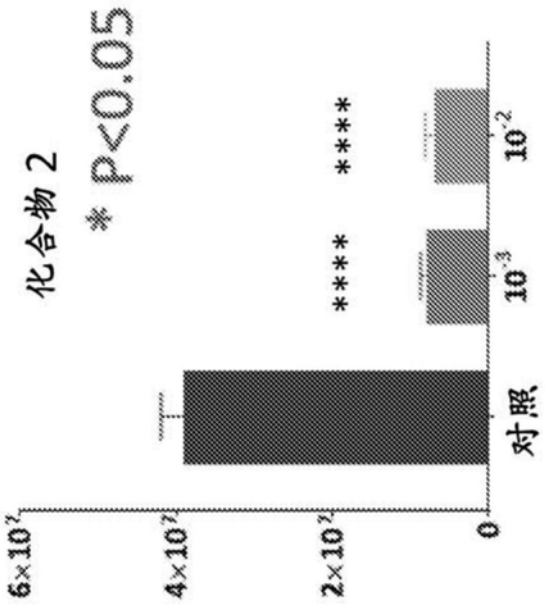


图.48D

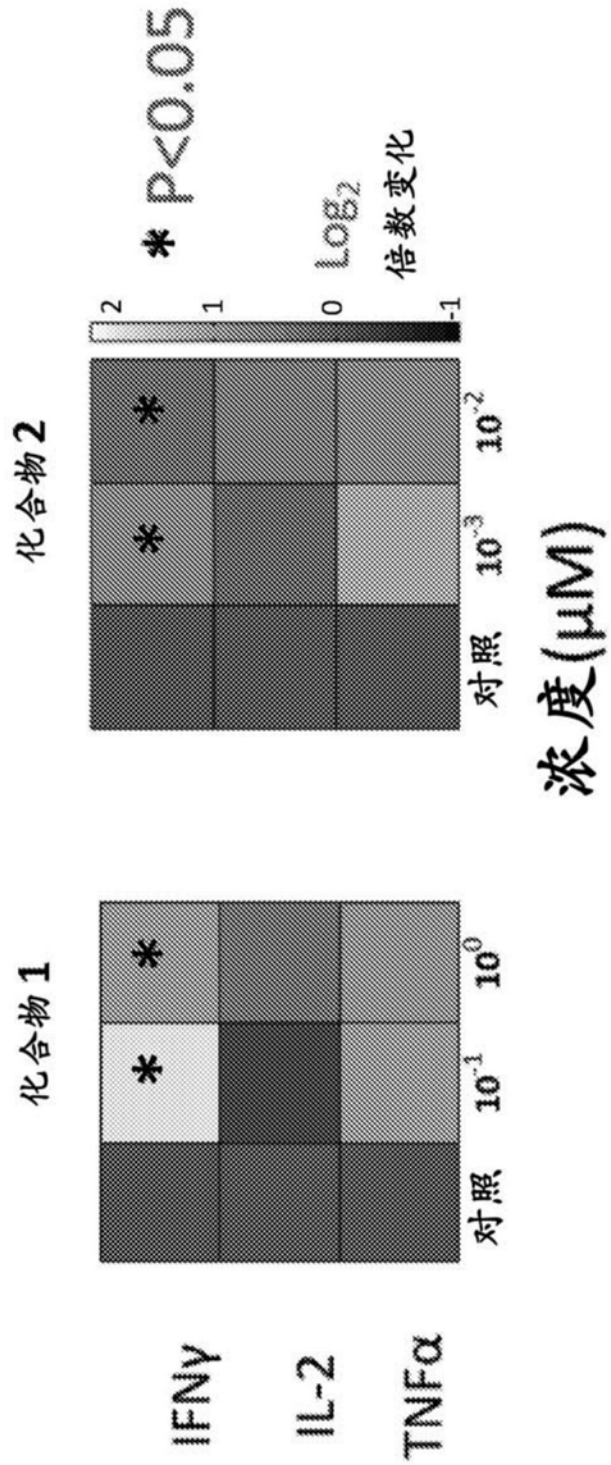

* P<0.05
Log2 倍数变化
2
1
0
-1
化合物 2
对照
10-3
10-2
浓度(μM)
化合物 1
对照
10-1
100
IFNγ
IL-2
TNFα

图.48E

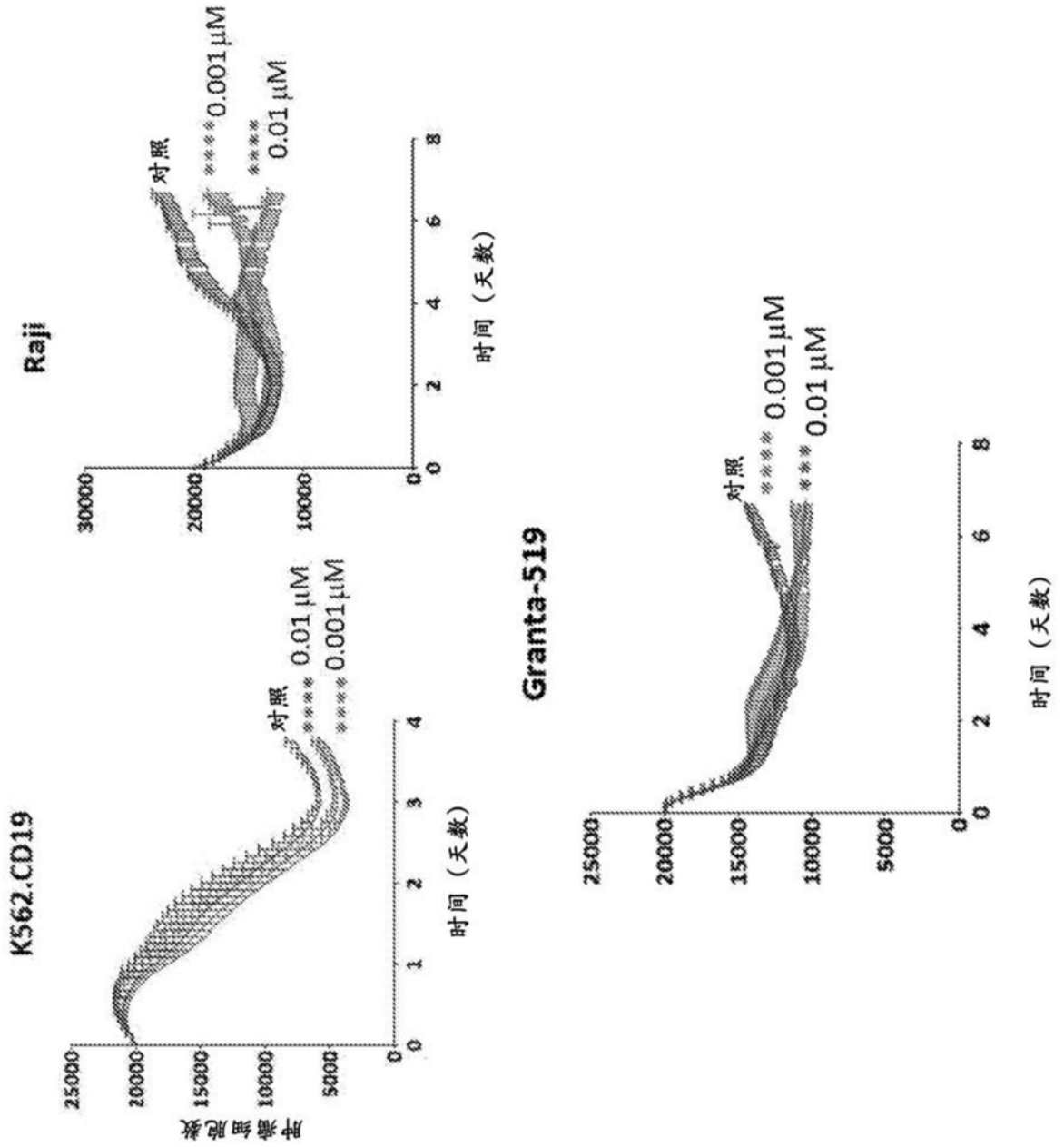


图.49A

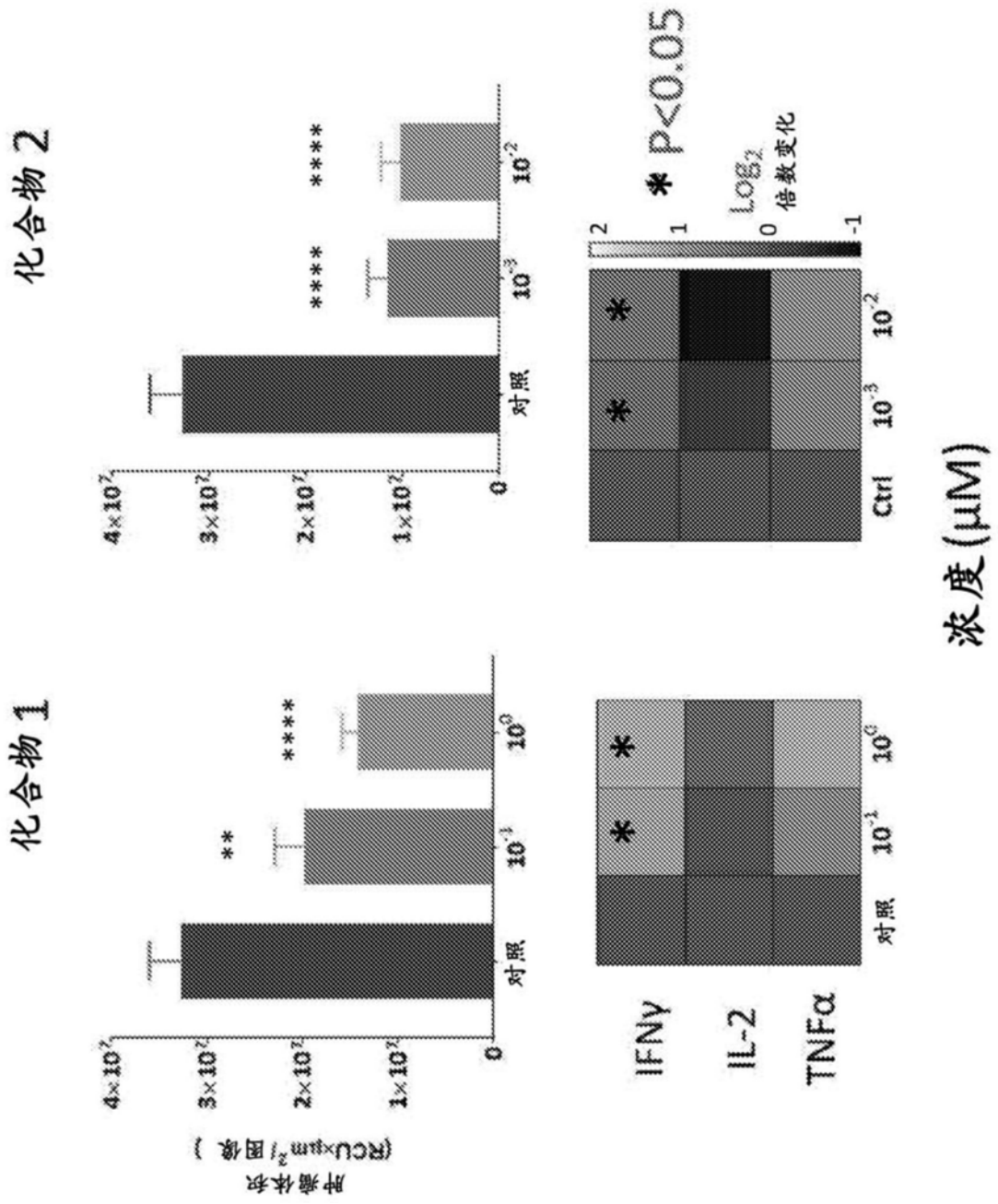

化合物 2
化合物 1
肿瘤体积
(RCU×μm²) 图像
对照
浓度(μM)
IFNγ
IL-2
TNFα
Ctrl
* P<0.05
Log2 倍数变化

图.49B

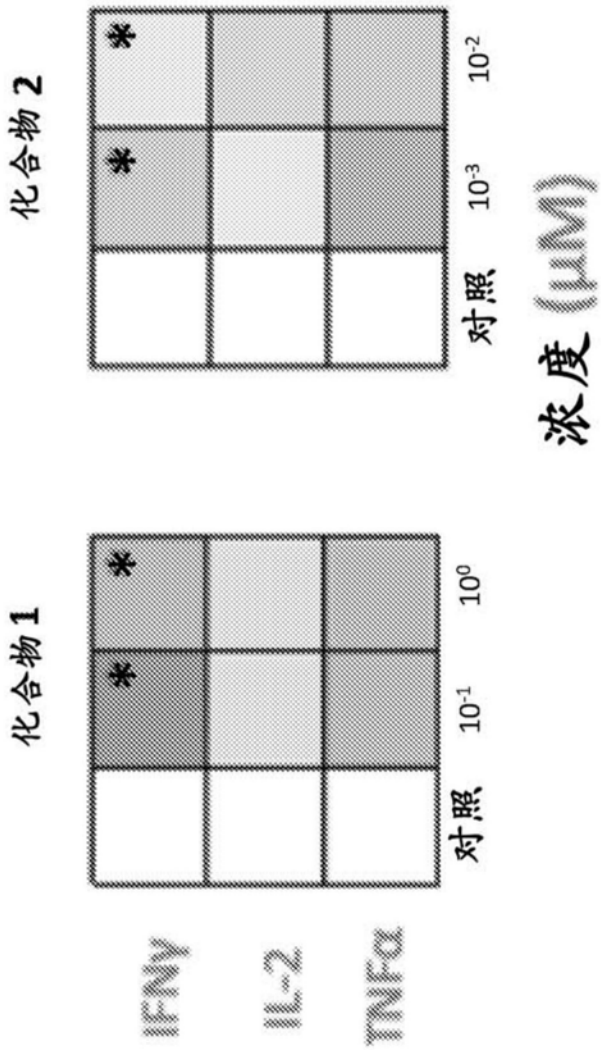


图.49C

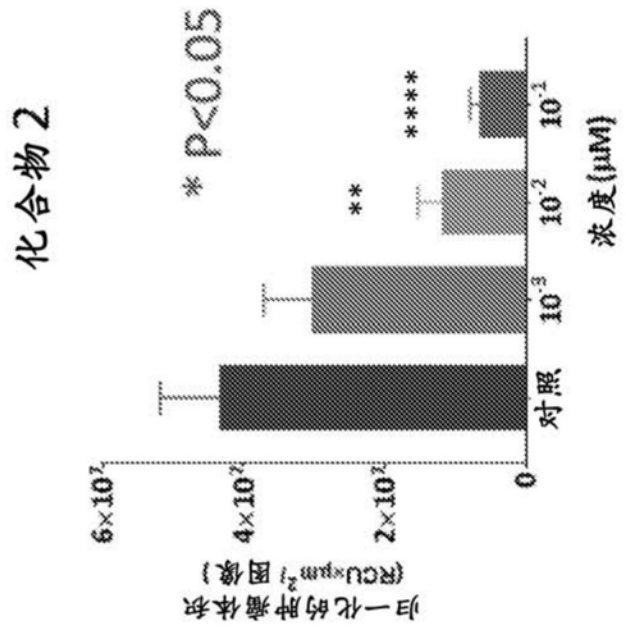

化合物 2
* P<0.05
**
****
对照
浓度(μM)
归一化的肿瘤体积
(RCU×μm²) 图像)

图.50A

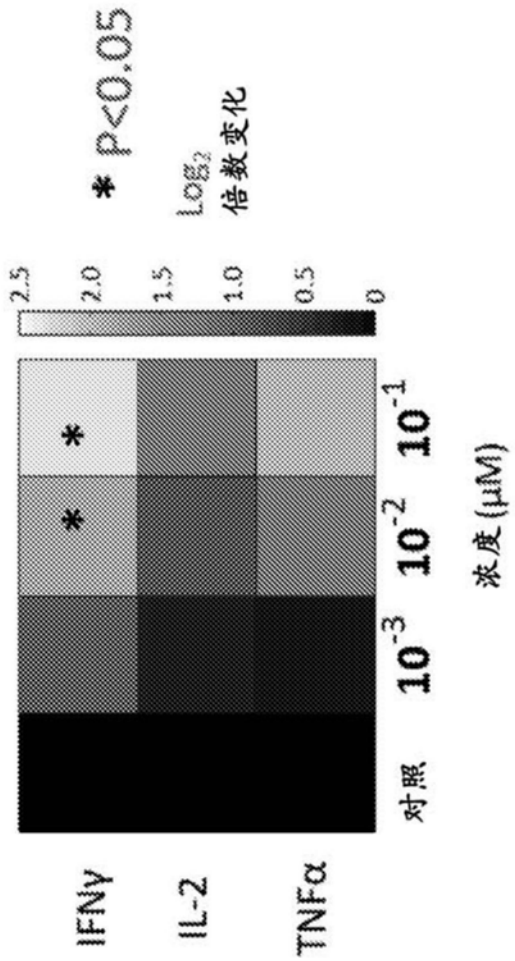

* P<0.05
Log2
倍数变化
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0
IFNγ
IL-2
TNFα
对照
浓度(μM)

图.50B

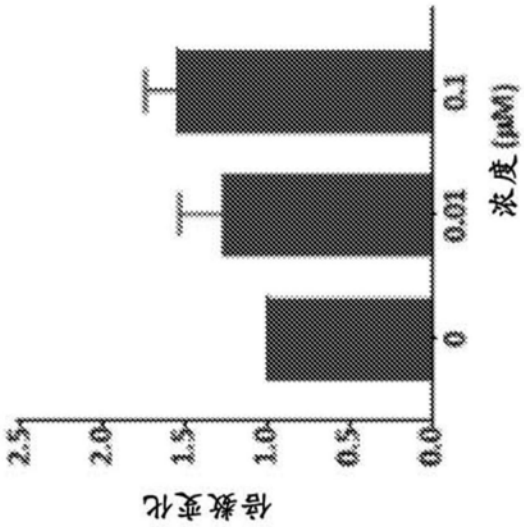


图.50C

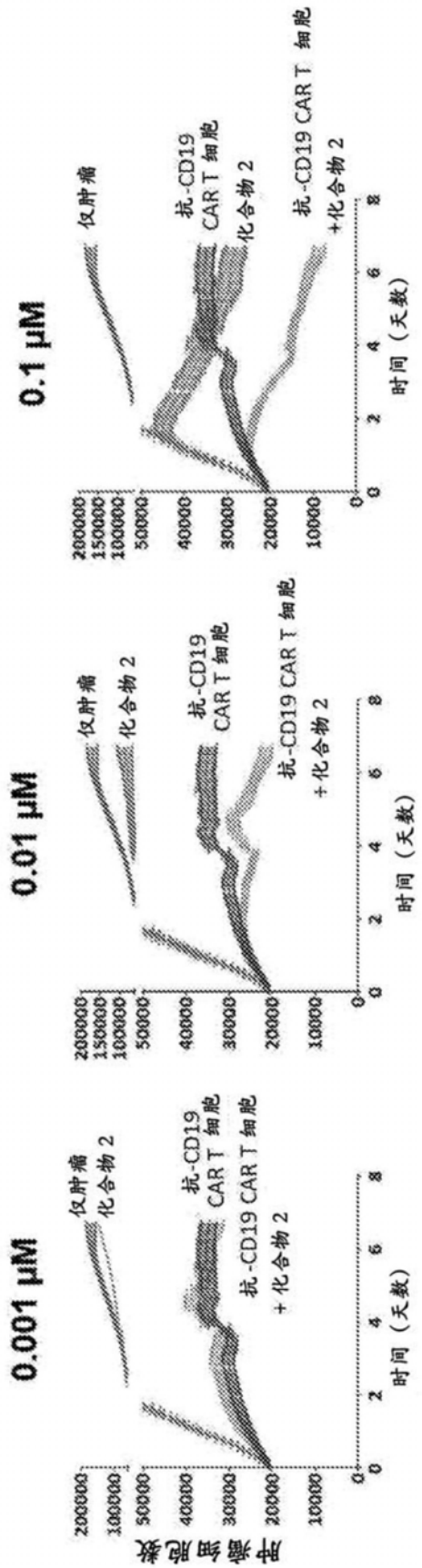

0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
肿瘤细胞数
时间（天数）
仅肿瘤
化合物 2
抗-CD19 CAR T 细胞
抗-CD19 CAR T 细胞 + 化合物 2

图.51A

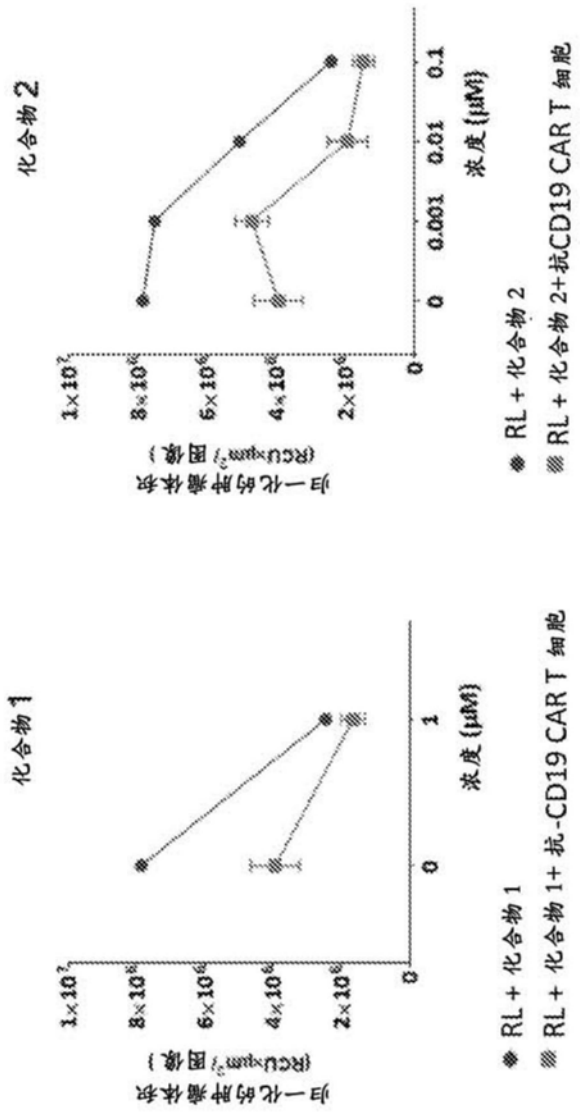

化合物 2
化合物 1
归一化的肿瘤体积
(RCU×μm²) 图像)
浓度 (μM)
RL + 化合物 2
RL + 化合物 2+抗CD19 CAR T 细胞
RL + 化合物 1
RL + 化合物 1+ 抗-CD19 CAR T 细胞

图.51B

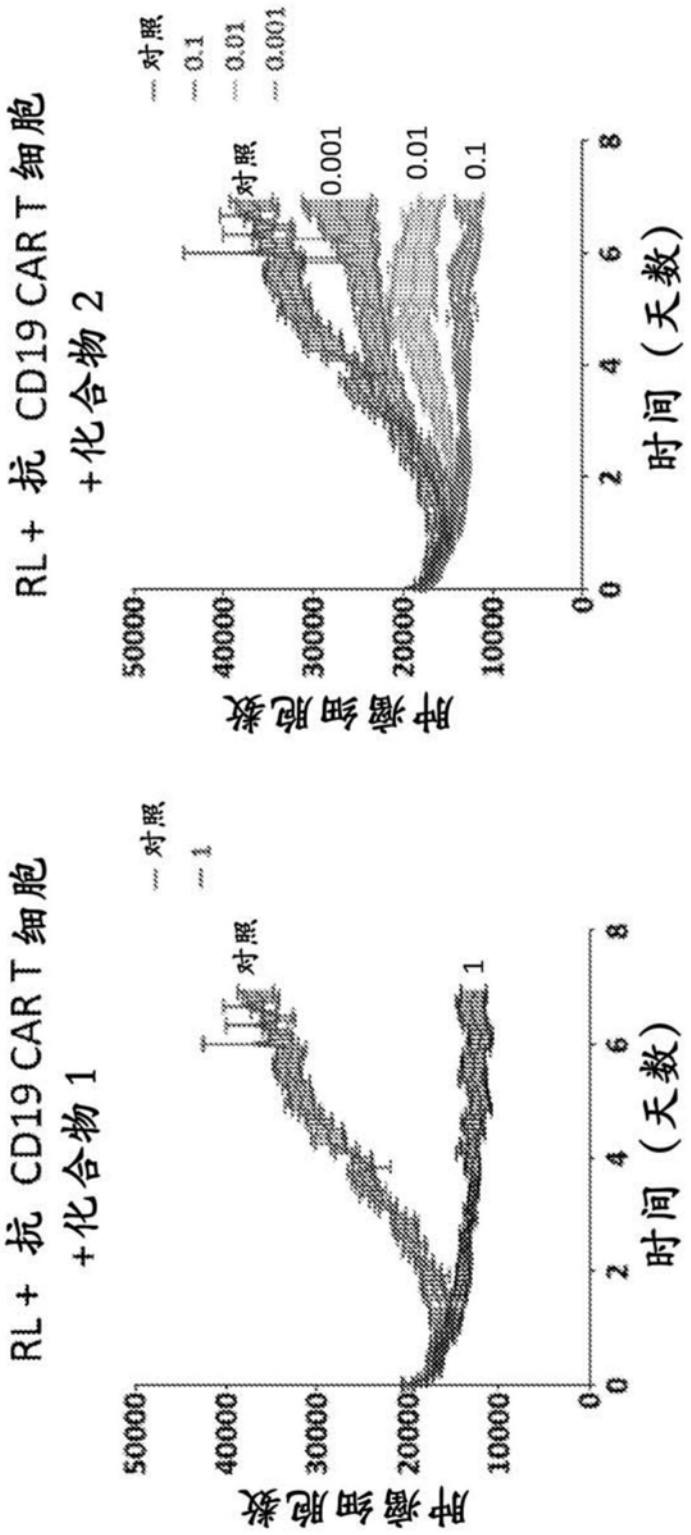

RL + 抗 CD19 CAR T 细胞
+化合物 2
对照
0.1
0.01
0.001
对照
0.001
0.01
0.1
肿瘤细胞数
时间（天数）
RL + 抗 CD19 CAR T 细胞
+化合物 1
对照
1
对照
1
肿瘤细胞数
时间（天数）

图.51C

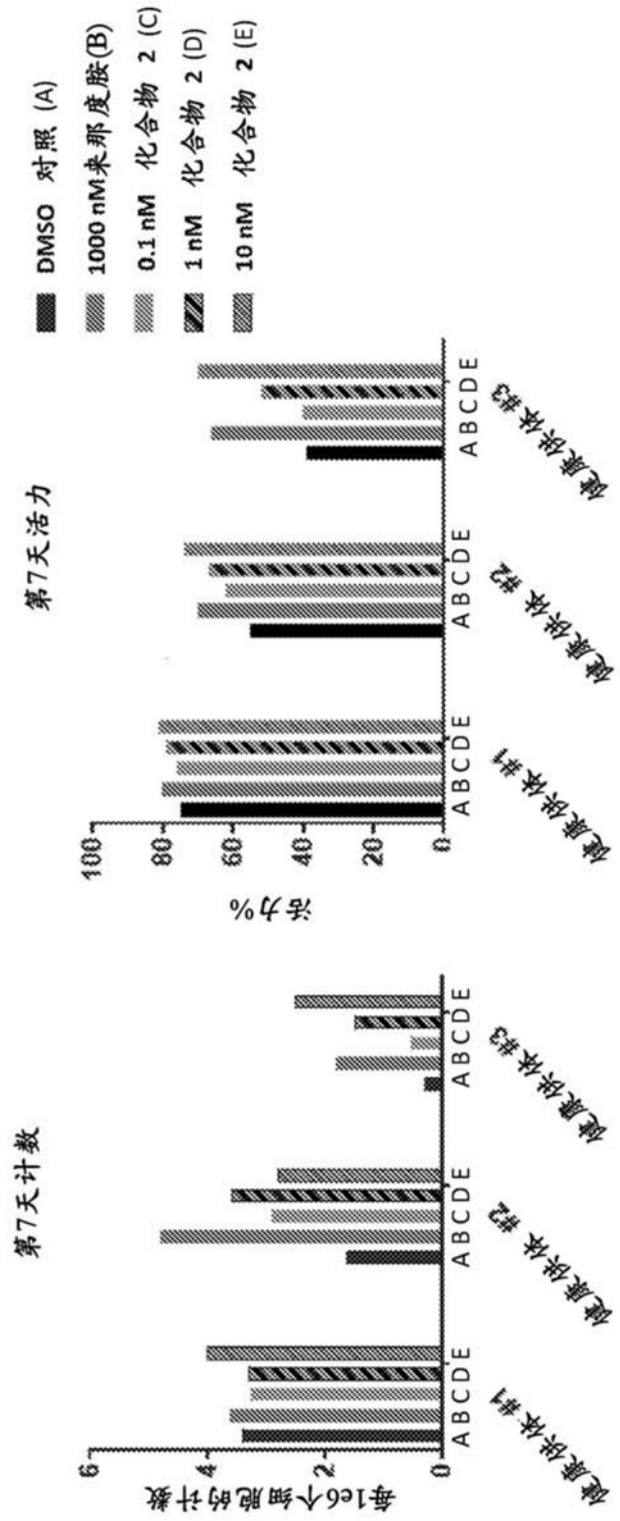

DMSO 对照 (A)
1000 nM来那度胺(B)
0.1 nM 化合物 2 (C)
1 nM 化合物 2 (D)
10 nM 化合物 2 (E)
第7天活力
活力%
第7天计数
每1e6个细胞的计数
ABCDE
供体#1
供体#2
供体#3

图.52

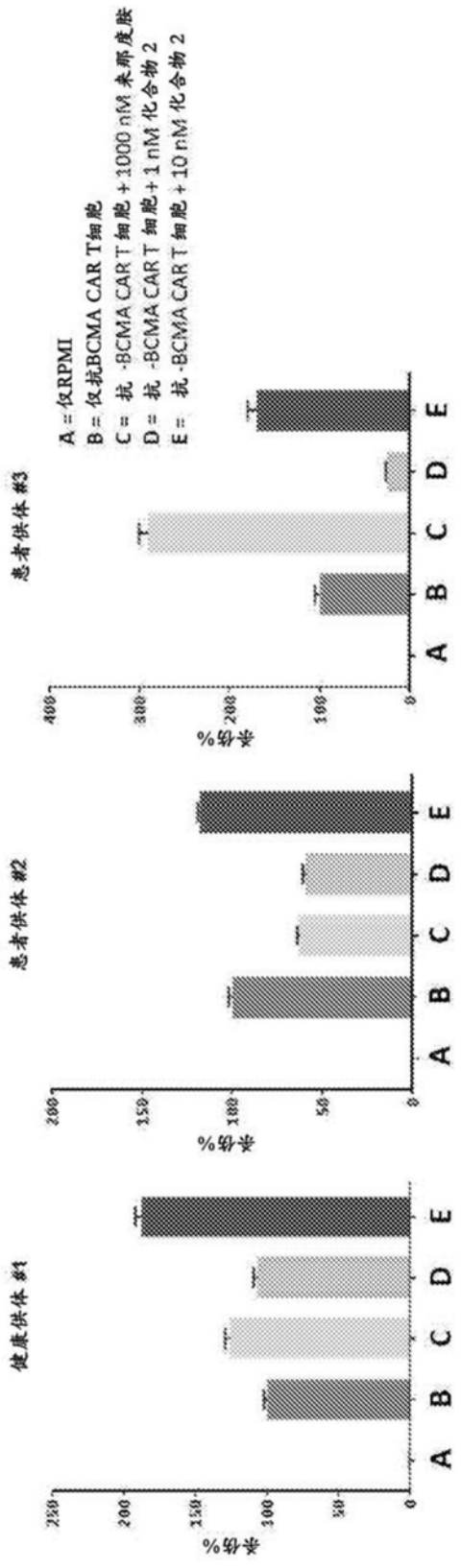

A = 仅RPMI
B = 仅抗BCMA CAR T细胞
C = 抗 -BCMA CAR T 细胞 + 1000 nM 来那度胺
D = 抗 -BCMA CAR T 细胞 + 1 nM 化合物 2
E = 抗 -BCMA CAR T 细胞 + 10 nM 化合物 2
健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
杀伤%
A B C D E

图.53A

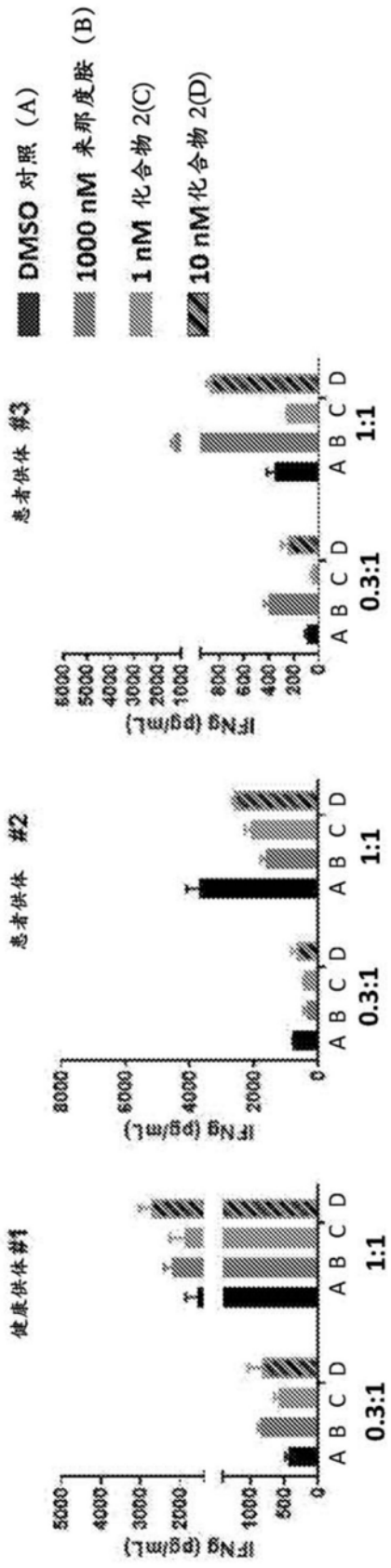

DMSO 对照 (A)
1000 nM 来那度胺 (B)
1 nM 化合物 2(C)
10 nM化合物 2(D)
健康供体#1
患者供体 #2
患者供体 #3
IFNg (pg/mL)
A B C D
0.3:1
1:1

图.53B

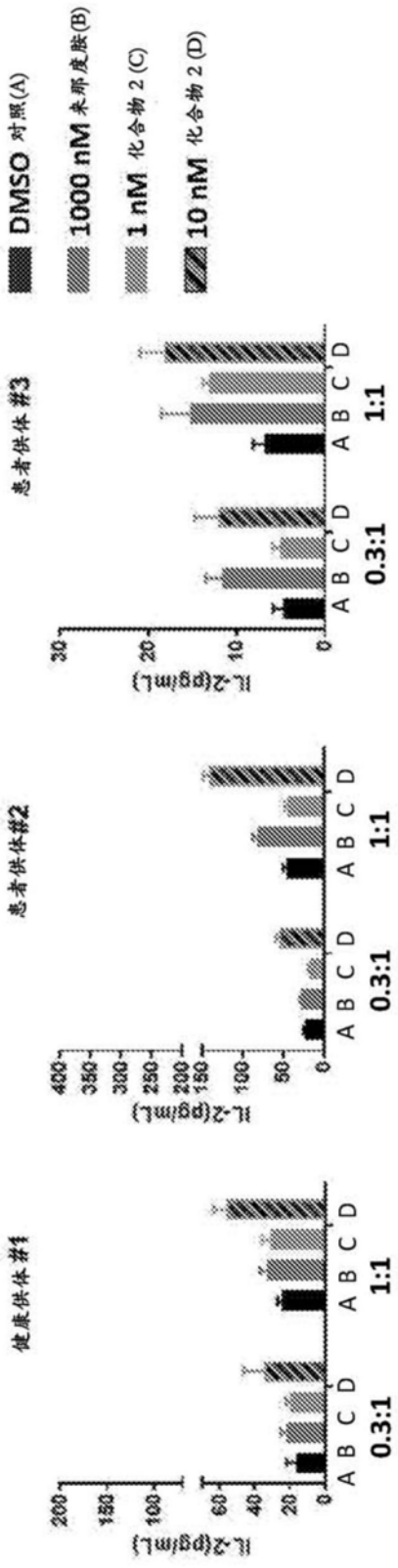

DMSO 对照(A)
1000 nM 来那度胺(B)
1 nM 化合物 2 (C)
10 nM 化合物 2 (D)
健康供体 #1
患者供体#2
患者供体 #3
IL-2(pg/mL)
A B C D
0.3:1
1:1

图.53C

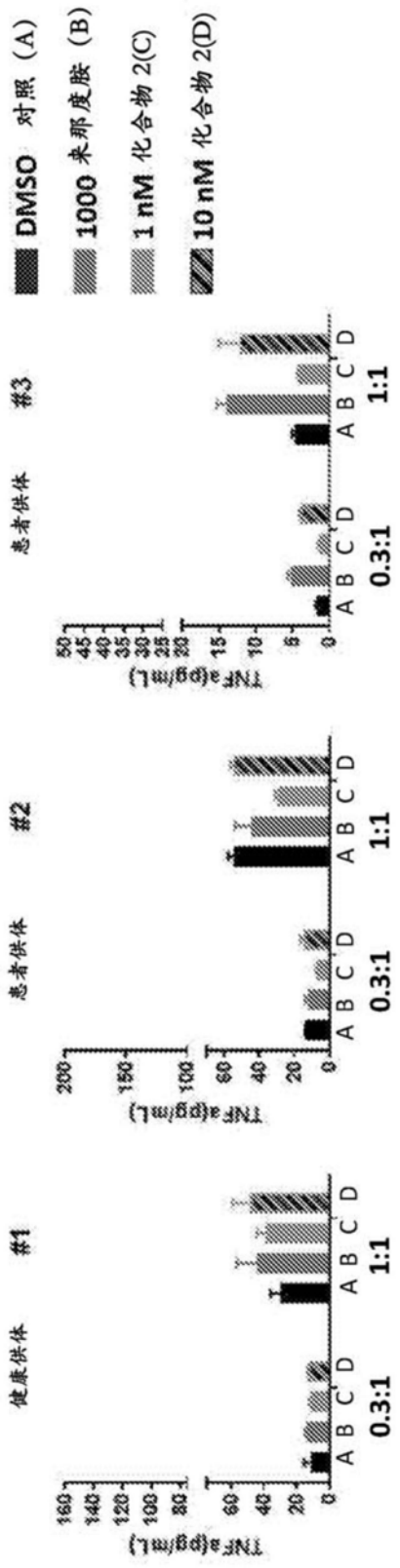

DMSO 对照 (A)
1000 来那度胺 (B)
1 nM 化合物 2(C)
10 nM 化合物 2(D)
健康供体
患者供体
#1
#2
#3
0.3:1
1:1
TNFα(pg/mL)
A B C D

图.53D

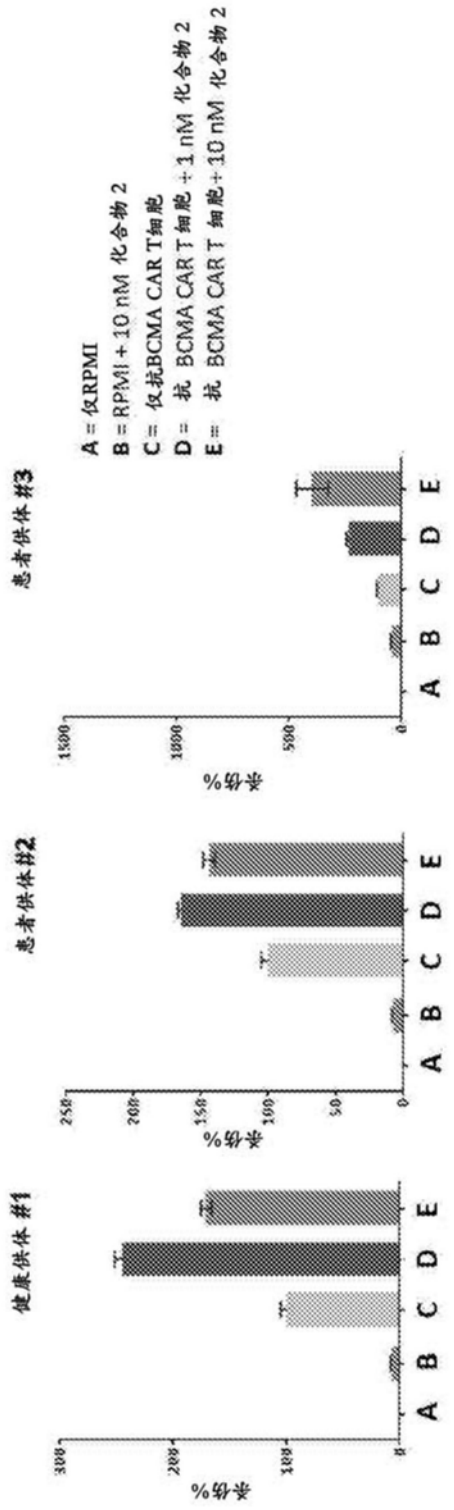

A = 仅RPMI
B = RPMI + 10 nM 化合物 2
C = 仅抗BCMA CAR T细胞
D = 抗 BCMA CAR T 细胞 + 1 nM 化合物 2
E = 抗 BCMA CAR T 细胞+ 10 nM 化合物 2
健康供体 #1
患者供体#2
患者供体#3
杀伤%
A B C D E

图.54A

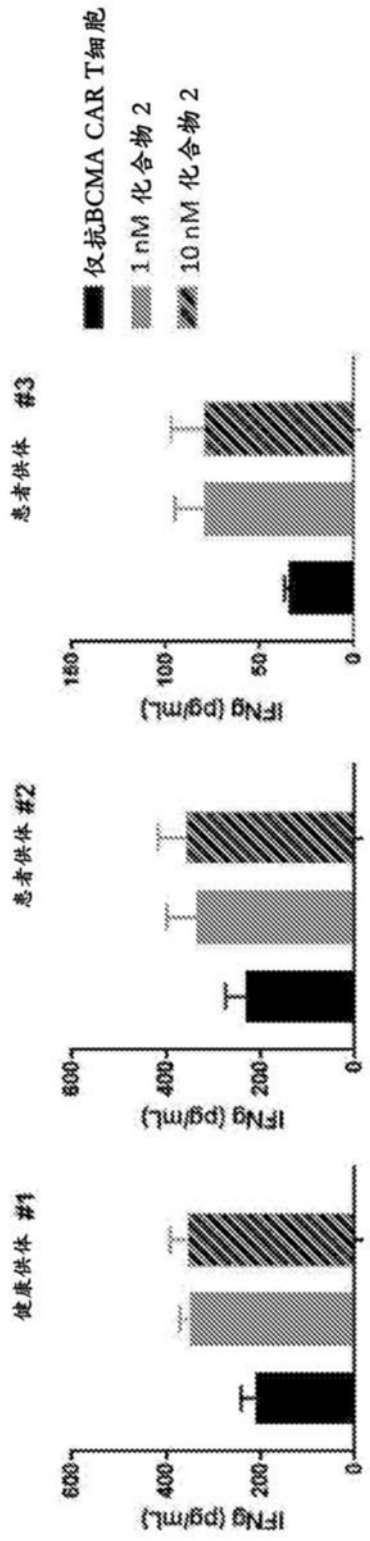

仅抗BCMA CAR T细胞
1 nM 化合物 2
10 nM 化合物 2
健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
IFNg (pg/mL)
0
200
400
600
50
100
150

图.54B

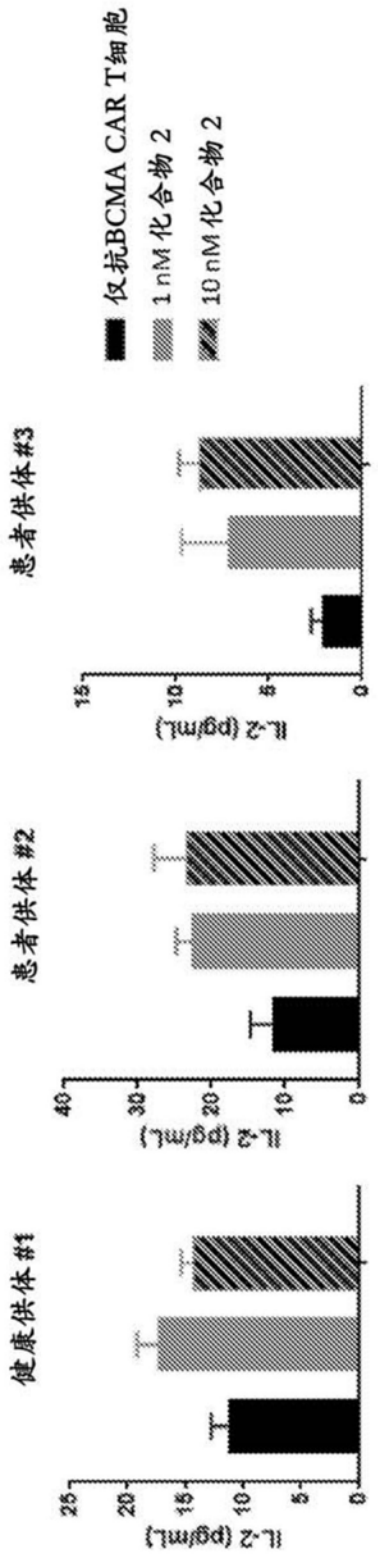

仅抗BCMA CAR T细胞
1 nM 化合物 2
10 nM 化合物 2
健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
IL-2 (pg/mL)
0
5
10
15
20
25
30
40

图.54C

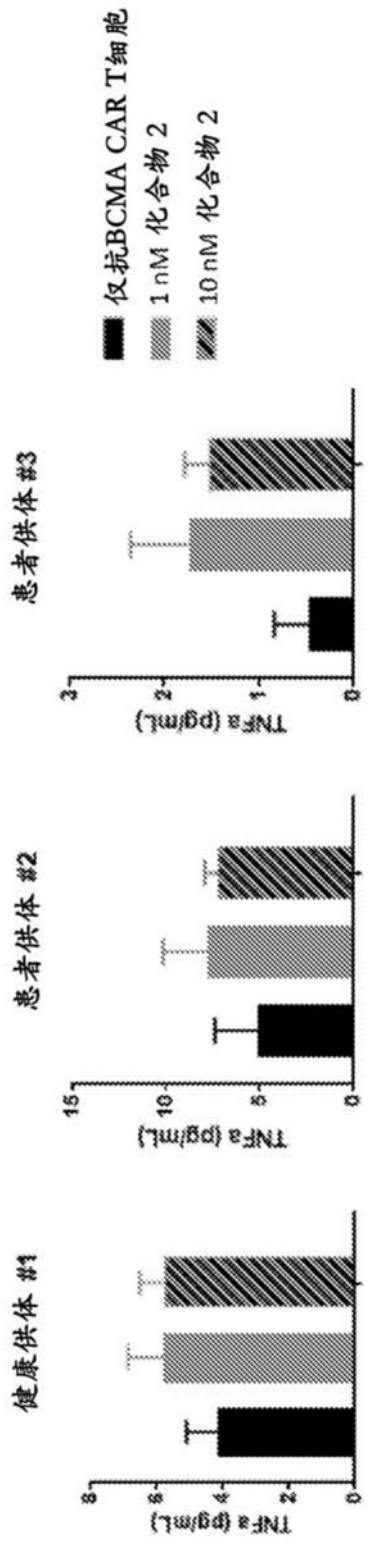

仅抗BCMA CAR T细胞
1 nM 化合物 2
10 nM 化合物 2
患者供体 #3
患者供体 #2
健康供体 #1
TNFa (pg/mL)

图.54D

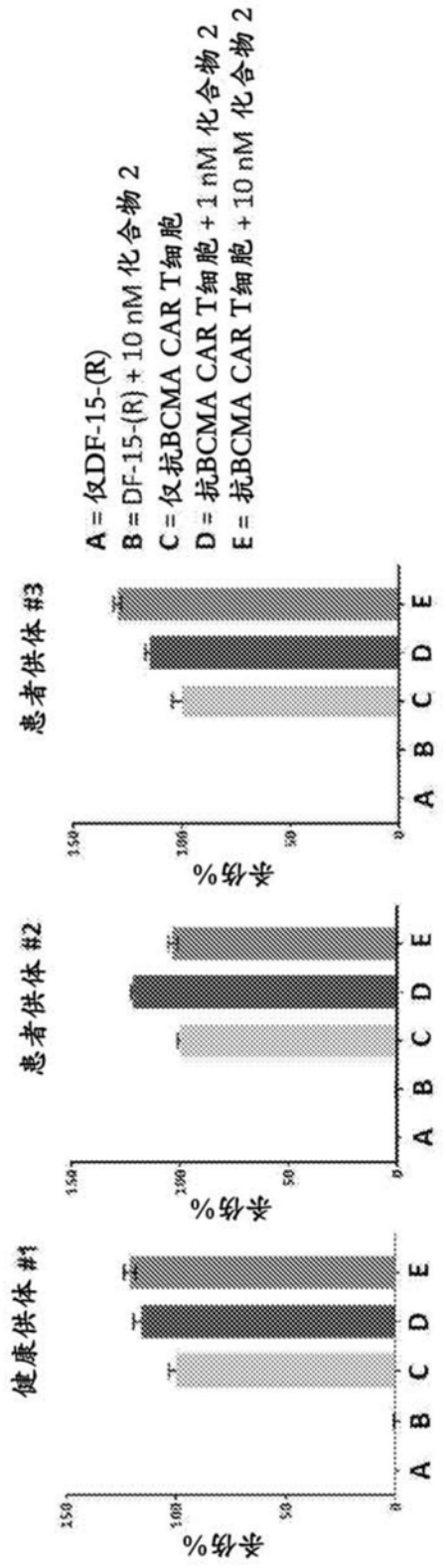

A = 仅DF-15-(R)
B = DF-15-(R) + 10 nM 化合物 2
C = 仅抗BCMA CAR T细胞
D = 抗BCMA CAR T细胞 + 1 nM 化合物 2
E = 抗BCMA CAR T细胞 + 10 nM 化合物 2
健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
杀伤%
A B C D E

图.55A

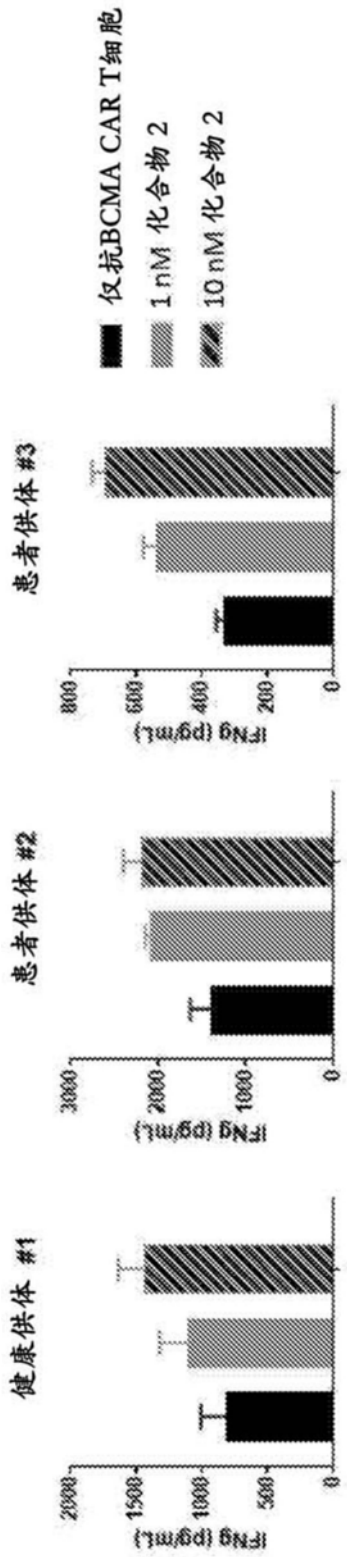

仅抗BCMA CAR T细胞
1 nM 化合物 2
10 nM 化合物 2
患者供体 #3
患者供体 #2
健康供体 #1
IFNg (pg/mL)
0
200
400
600
800
1000
2000
3000
500
1500

图.55B

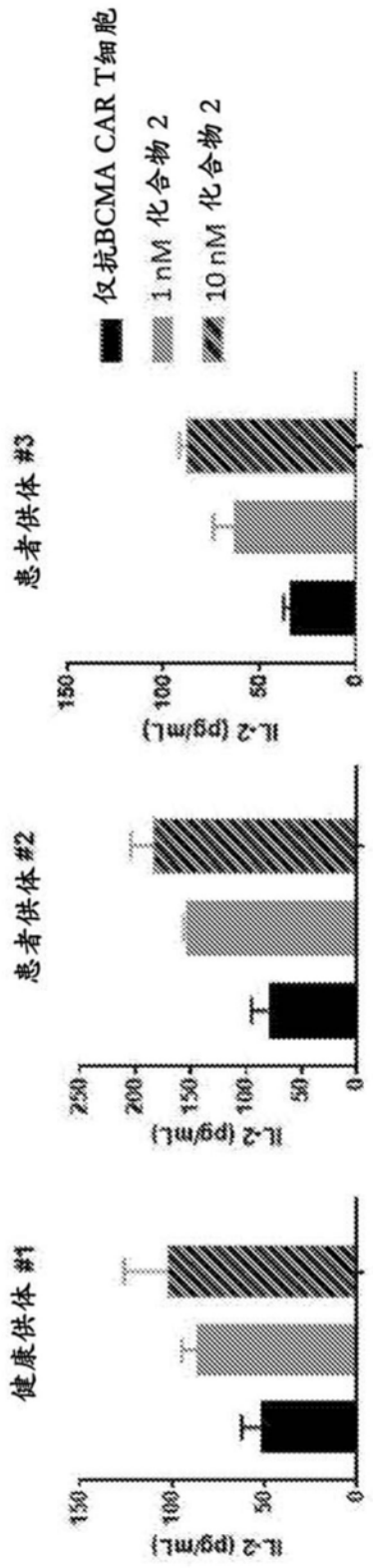

仅抗BCMA CAR T细胞
1 nM 化合物 2
10 nM 化合物 2
健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
IL-2 (pg/mL)
0
50
100
150
200
250

图.55C

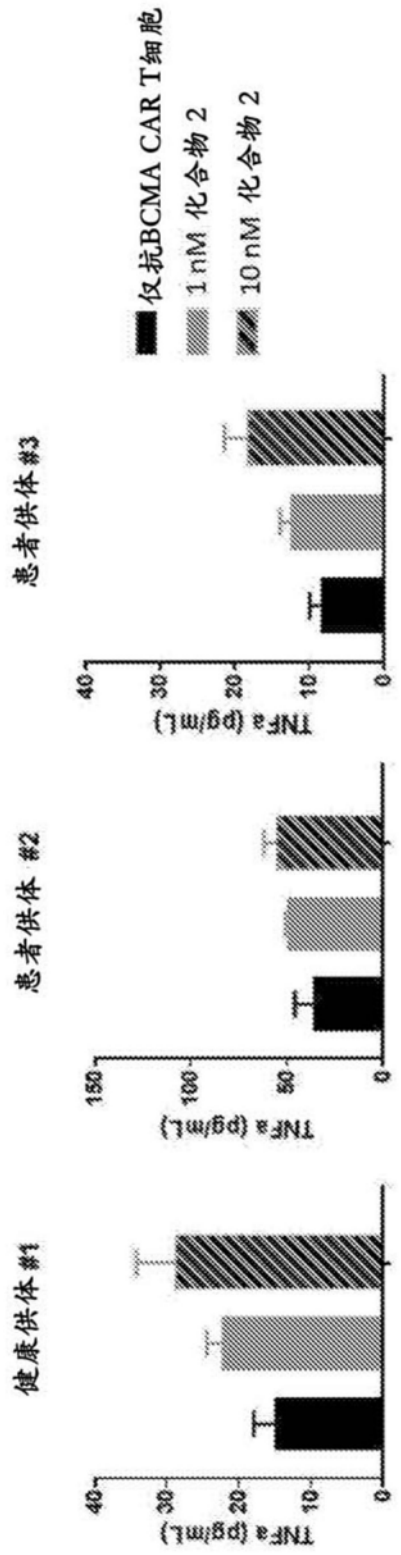

仅抗BCMA CAR T细胞
1 nM 化合物 2
10 nM 化合物 2
健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
TNFa (pg/mL)
0
10
20
30
40
50
100
150

图.55D