(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0111247
(43) 공개일자 2021년09월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/17 (2014.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
(52) CPC특허분류
A61K 35/17 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7017475
(22) 출원일자(국제) 2019년11월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년06월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/060367
(87) 국제공개번호 WO 2020/097403
국제공개일자 2020년05월14일
(30) 우선권주장
62/757,755 2018년11월08일 미국(US)
62/826,928 2019년03월29일 미국(US)

(71) 출원인
주노 쎄러퓨티크스 인코퍼레이티드
미국 워싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 덱스터 애비뉴 노스 400
(72) 발명자
하스칼, 젠스
스위스, 부드히 씨에이치-2017 루트 데 페륙스 1
프랭클, 스탠리 알.
미국, 뉴저지 07901, 모리스 애비뉴 서밋 86
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인이룸리온

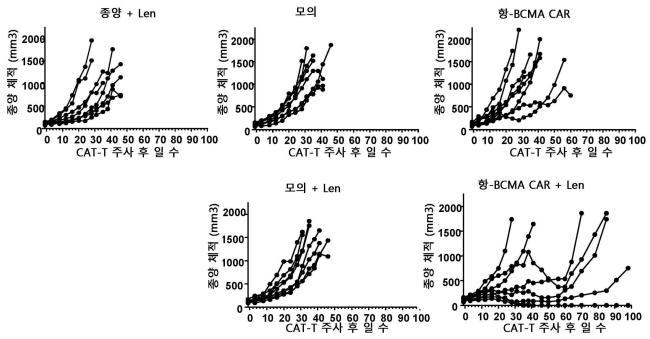
전체 청구항 수 : 총 189 항

(54) 발명의 명칭 **치료 및 T 세포 조절을 위한 방법 및 조합**

(57) 요 약

본 발명은 일부 측면에서 입양 세포 요법(예를 들어, T 세포 요법)과 같은 면역 요법, 및 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3-유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물을 포함한 방법, 조성물 및 용도에 관한 것이다. 제공된 방법, 조성물 및 용도는 하나 이상의 면역 조절 화합물을, 키메라 항원 수용체(CAR)-발현 T 세포와 같은 재조합 수용체로 조작된 세포를 포함한 유전자 조작된 T 세포 요법과 같은 T 세포 요법과 함께 투여 또는 사용을 포함하는 병용 요법을 위한 것을 포함한다. 또한 조성물, 대상체에 투여하는 방법, 제조품 및 상기 방법에서 사용하기 위한 키트가 또한 제공된다. 일부 측면에서, 상기 방법 및 세포의 특징은 입양 세포 요법을 위한 T 세포 또는 면역 요법제에 의해 모집된 내인성 T 세포의 활성, 효능, 지속성, 증폭 및/또는 증식의 증가 또는 향상을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/517 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 39/0011 (2021.08)
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07K 16/2878 (2013.01)
C12N 5/0636 (2013.01)

(72) 발명자
포츠, 마이클
미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 덱스터 애비뉴 노스 400
푸어덴나드, 마이클
미국, 뉴저지 07901, 모리스 애비뉴 서밋 86
제섭, 헤이디
미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 덱스터 애비뉴 노스 400
장, 위에
미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 덱스터 애비뉴 노스 400
친, 짐 시 시앙
미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 덱스터 애비뉴 노스 400
소니, 네하
미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 덱스터 애비뉴 노스 400
웍스, 멜리사
미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 덱스터 애비뉴 노스 400

명 세 서

청구범위

청구항 1

T 세포 활성을 위한 또는 이를 구조하기 위한 방법에 있어서,

탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택된 면역 조절 화합물의 유효량에 탈진된 표현형을 가진 복수의 T 세포를 노출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 하나 이상의 T 세포는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 3

T 세포 활성 또는 효능을 증가시키고 T 세포 탈진의 시작을 예방 또는 억제, 감소 또는 지연시키는 방법에 있어서,

상기 방법은, 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택된 면역 조절 화합물의 유효량에 복수의 T 세포를 노출하는 단계를 포함하며,

상기 노출하는 단계의 적어도 일부는 상기 화합물의 부재 하에서 상기 복수의 T 세포 내의 탈진된 표현형을 유도하거나 유도할 수 있는 조건 중에 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 4

T 세포 탈진의 시작을 감소 또는 지연시키는 방법에 있어서,

상기 방법은, 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택된 면역 조절 화합물의 유효량에 복수의 T 세포를 노출하는 단계를 포함하며,

상기 노출하는 단계의 적어도 일부는 상기 화합물의 부재 하에서 상기 복수의 T 세포 내의 탈진된 표현형을 유도하거나 유도할 수 있는 조건 중에 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서,

상기 조건은 상기 복수의 T 세포에서 신호를 자극할 수 있는 적어도 하나의 T 세포 자극제에 노출을 포함하는 T 세포 자극 조건을 포함하며, 상기 신호는 선택적으로 1차 및/또는 공자극 신호를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 조건은 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제에 대한 지속적이거나, 반복적이거나, 오래 계속되는 또는 장기간의 노출을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 다클론 제제(polyclonal agent), 상기 복수의 T 세포에서 발현되는 수용체에 의해 특이적으로 인식되는 항원 또는 상기 복수의 T 세포에 의해 발현되는 항원 수용체에 의해 결합되는 제제를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 항-CD3 항체를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 T 세포 공자극 분자에 특이적으로 결합하는 제제를 더 포함하고, 선택적으로 상기 T 세포 공자극 분자는 CD28, CD137(4-1-BB), OX40, CD40L 또는 ICOS인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 항-CD28 항체를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 11

제3항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 복수의 T 세포 중 하나 이상은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 상기 재조합 항원 수용체에 결합하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 상기 재조합 항원 수용체에 특이적인 항-이디오타입 항체이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 상기 재조합 항원 수용체에 의해 인식되거나 결합되는 상기 표적 항원 또는 이의 일부이거나 이를 포함하고 및/또는 상기 조건은 상기 표적 항원에 대한 노출을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 재조합 항원 수용체는 재조합 T 세포 수용체(TCR)인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 16

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 재조합 항원 수용체는 키메라 항원 수용체(CAR)인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 T 세포는 1차 인간 T 세포이고, 선택적으로 대상체로부터 유래한 것임을 특징으로 하는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 노출하는 단계는 생체 외(ex vivo) 시험으로 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 노출하는 단계는 생체 내(in vivo)에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서,

상기 노출하는 단계는 대상체에 상기 화합물의 투여를 포함하고, 선택적으로 상기 T 세포는 상기 대상체로부터 유래하는 것이고, 상기 화합물의 투여는 상기 대상체에 대한 것임을 특징으로 하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 노출은 상기 화합물의 상기 투여를 포함하고, 상기 노출하는 단계 전에, 상기 대상체는 질병 또는 병태를 치료하기 위해 상기 대상체에 상기 복수의 T 세포를 포함한 조성물을 투여받았고, 선택적으로 여기서 상기 표적 항원은 상기 질병 또는 병태와 관련되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 노출하는 단계는 대상체에 상기 복수의 T 세포의 투여를 포함하고, 선택적으로 상기 T 세포는 상기 대상체로부터 유래하는 것이고, 상기 화합물의 투여는 상기 대상체에 대한 것임을 특징으로 하는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 노출은 질병 또는 병태를 치료하기 위해 상기 대상체에 상기 복수의 T 세포의 투여를 포함하고, 선택적으로 상기 표적 항원은 상기 질병 또는 병태와 관련되어 있고, 여기서 상기 노출하는 단계 전에, 상기 대상체는 상기 화합물을 투여받았거나; 또는

상기 노출은 질병 또는 병태를 치료하기 위해 상기 대상체에 상기 복수의 T 세포의 투여를 포함하고, 선택적으로 상기 표적 항원은 상기 질병 또는 병태와 관련되어 있고, 상기 대상체에 상기 화합물의 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 24

치료 방법으로서,

상기 방법은 대상체에 면역 조절 화합물을 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 상기 면역 조절 화합물은 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택되고,

여기서,

(a) 상기 대상체는 상기 화합물의 투여 전에, 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함하는 T 세포 요법을 투여받았거나,

(b) 상기 화합물의 투여 전 또는 투여 시에, 상기 대상체 또는 상기 대상체의 혈액 샘플은 재조합 항원 수용체를 발현하는 하나 이상의 T 세포를 함유하거나 함유한 것으로 확인되고,

상기 화합물의 투여 시에 상기 대상체 내 상기 재조합 수용체 발현 T 세포 중 하나 이상이 탈진된 표현형을 갖는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서,

상기 화합물의 투여 시에 상기 재조합 수용체-발현 T 세포의 하나 이상의 탈진된 표현형 또는 이를 나타내는 표지자나 매개변수가 상기 대상체 내에서 또는 상기 대상체의 생물학적 샘플에서 검출되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서,

상기 대상체의 생물학적 샘플 내 총 재조합 수용체-발현 T 세포의 적어도 (약) 10%, 적어도 (약) 20%, 적어도 (약) 30%, 적어도 (약) 40% 또는 적어도 (약) 50%는 탈진된 표현형을 가지는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체의 생물학적 샘플 내 재조합 수용체-발현 T 세포의 (약) 10% 초과, (약) 20% 초과, (약) 30% 초과, (약) 40% 초과 또는 (약) 50% 초과는 이전 시간 지점에서 비교대상 생물학적 샘플 내에 탈진된 표현형을 가진 재조합 수용체-발현 세포의 백분율과 비교하여 탈진된 표현형을 가지는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 28

치료 방법으로서,

상기 방법은:

(a) 면역 조절 화합물의 투여를 위한 후보로 대상체를 선택하는 단계 - 상기 선택된 대상체는 탈진된 재조합 수용체-발현 T 세포를 가짐 -; 및

(b) 상기 대상체에 상기 면역 조절 화합물을 투여하는 단계 - 여기서 상기 면역 조절 화합물은 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성되는 군에서 선택됨 -;를 포함하는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서,

상기 선택된 대상체의 또는 그로부터 유래한 조직, 종양, 생물학적 체액 또는 생물학적 샘플이 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하고 탈진된 표현형을 가진, 하나 이상의 T 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서,

상기 조직, 종양, 생물학적 체액 또는 생물학적 샘플은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 포함하고, 상기 재조합 수용체를 발현하는 상기 조직, 체액, 종양 또는 샘플 내 T 세포의 적어도 (약) 10%, 적어도 (약) 20%, 적어도 (약) 30%, 적어도 (약) 40%, 적어도 (약) 50%, 적어도 (약) 60%, 적어도 (약) 70% 또는 적어도 (약) 80%는 탈진된 표현형을 갖는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서,

상기 조직, 종양, 생물학적 체액 또는 생물학적 샘플은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 포함하며,

여기서 상기 재조합 항원 수용체를 발현하는 상기 선택된 대상체의 또는 그로부터 유래한 조직, 종양, 체액 또는 샘플 내의 T 세포의 (약) 10% 초과 이상, (약) 20% 초과 이상, (약) 30% 초과 이상, (약) 40% 초과 이상, 또는 50% 초과 이상, 또는 2배 초과 이상, 또는 3배 초과 이상, 또는 5배 초과 이상, 또는 10배 초과 이상이, 더 이전 시점에 탈진된 표현형을 가졌던 상기 대상체로부터 유래한 상기 또는 비교 대상 체액, 조직, 종양 또는 샘플 내의 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 백분율 또는 숫자와 비교하여, 탈진된 표현형을 가지는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 32

제27항 또는 제30항에 있어서,

상기 화합물의 투여 전에, 상기 대상체는 상기 재조합 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 투여받았고, 상기 더 이전 시점은 상기 대상체에 재조합 항원 수용체를 발현하는 상기 복수의 T 세포를 투여하기 직전 시점인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 33

제27항 또는 제30항에 있어서,

상기 화합물의 상기 투여 전에, 상기 대상체는 상기 재조합 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 투여받았고 상기 더 이전 시점은 상기 T 세포의 투여 다음이고 상기 선택 이전인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 34

제27항, 제30항 또는 제33항에 있어서,

상기 이전 시점은:

상기 선택된 대상체에 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 투여 다음 시점이고; 상기 결정 또는 선택하기 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일 또는 그 이상 전 내에서 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 피크 또는 최대 수준이 상기 대상체의 혈액에서 검출 가능한 시점 또는 그 전 시점인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 35

제24항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 T 세포 요법의 투여 시에 상기 대상체는 질병 또는 병태를 가졌거나; 또는

상기 T 세포 요법의 투여 시 및 상기 화합물의 투여 시에 상기 대상체는 질병 또는 병태를 가진 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 36

제20항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 T 세포 요법의 투여 시에 상기 대상체는 질병 또는 병태를 가졌고, 상기 화합물의 투여 시에 상기 질병 또는 병태가 재발했거나 또는 진행되었거나 또는 상기 T 세포 요법의 투여 이후 상기 대상체에서 상기 화합물에 반응하지 않는 것으로 판단된 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

T 세포 또는 T 세포의 집단과 관련하여, 상기 탈진 표현형은:

동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, T 세포 또는 T 세포들 상에서 표면 발현의 수준 또는 정도의 증가 또는 하나 이상의 탈진 표지자, 선택적으로 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탈진 표지자의 표면 발현을 나타내는 상기 T 세포의 집단의 백분율의 증가; 또는

동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제에 노출 시 상기 T 세포 또는 T 세포의 집단에 의해 나타나는 활성의 수준 또는 정도의 감소;

를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서,

상기 수준, 정도 또는 백분율의 증가는 (약) 1.2배 이상, (약) 1.5배 이상, (약) 2.0배 이상, (약) 3배 이상, (약) 4배 이상, (약) 5배 이상, (약) 6배 이상, (약) 7배 이상, (약) 8배 이상, (약) 9배 이상, (약) 10배 또는 그 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

제37항에 있어서,

상기 수준, 정도 또는 백분율의 감소는 (약) 1.2배 이상, (약) 1.5배 이상, (약) 2.0배 이상, (약) 3배 이상, (약) 4배 이상, (약) 5배 이상, (약) 6배 이상, (약) 7배 이상, (약) 8배 이상, (약) 9배 이상, (약) 10배 또는 그 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기준 T 세포 집단은 비-탈진된 표현형을 가진 것으로 알려진 T 세포의 집단이거나, 나이브 T 세포의 집단이거나, 중앙 기억 T 세포의 집단이거나, 또는 줄기 중앙 기억 T 세포의 집단이고, 선택적으로 이들은 동일한 대상체로부터 유래했거나 또는 상기 대상체와 동일한 종의 것이고, 이 대상체로부터 상기 탈진된 표현형을 갖는 상기 T 세포 또는 T 세포들이 유래되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 41

제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기준 T 세포 집단은 (a) 상기 탈진된 표현형을 갖는 상기 T 세포 또는 T 세포들이 유래한 대상체의 혈액으로부터 단리된 벌크 T 세포를 포함하는 대상체 일치 집단(subject-matched population)이고, 선택적으로 상기 벌크 T 세포는 상기 재조합 수용체를 발현하지 않고 및/또는 (b) 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량의 투여를 받기 전에, 상기 탈진된 표현형을 갖는 상기 T 세포 또는 T 세포들이 유래한 대상체로부터 수득되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 42

제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기준 T 세포 집단은 상기 T 세포 요법의 샘플을 포함하는 조성물이거나, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하는 약학 조성물이고, 상기 대상체에 투여하기 전에 선택적으로 상기 조성물은 냉동 보존된 샘플인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 43

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 탈진 표지자의 하나 이상은 억제성 수용체인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 44

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 탈진 표지자의 하나 이상은 PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, 2B4, CD160, CD39, VISTA 및 TIGIT 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 45

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 활성은 염증성 사이토카인의 하나 또는 조합의 증식, 세포 독성 또는 생산 중 하나 이상이고, 선택적으로 상기 사이토카인의 하나 또는 조합은 IL-2, IFN-감마 및 TNF-알파로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 46

제37항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제에 노출은 상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제, 선택적으로 상기 재조합 수용체에 결합하는 제제와의 인큐베이션을 포함하고, 상기 항원은 선택적으로 상기 표적 항원인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서,

상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제는 항원-발현 표적 세포, 선택적으로 상기 질병, 장애 또는 병태의 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 48

제2항 및 제11항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 질병, 장애 또는 병태의 세포 또는 조직과 관련되고, 이에 특이적이고 및/또는 이에서 발현되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 49

제2항 및 제11항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 종양 항원인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 50

제2항 및 제11항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 αvβ6 인테그린(avb6 integrin), B 세포 성숙 항원(BCMA), BAFF-R, B7-H3, B7-H6, 탄산 탈수 효소 9(CA9; CAIX 또는 G250으로도 공지), 암 고환 항원, 암/고환 항원 1B(CTAG; NY-ESO-1 및 LAGE-2로도 공지), 암배아 항원(CEA), 사이클린, 사이클린 A2, C-C 모티프 케모카인 리간드 1(CCL-1), CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD123, CD133, CD138, CD171, CS-1, 콘드로이틴 황산 프로테오글리칸 4(chondroitin sulfate proteoglycan 4, CSPG4), 표피 성장 인자 단백질(EGFR), 절단형 표

피 성장 인자 단백질(tEGFR), 타입 III 표피 성장 인자 수용체 돌연변이(EGFR vIII), 상피 당단백질 2(EPG-2), 상피 당단백질 40(EPG-40), 에프린B2, 에프린 수용체 A2(EPHa2), 에스트로겐 수용체, Fc 수용체 유사 5(FCRL5; Fc 수용체 동족체 5 또는 FCRH5로도 공지), 태아 아세틸콜린 수용체(태아 AchR), 엽산 결합 단백질(FBP), 엽산 수용체 알파, 강글리오사이드 GD2, O-아세틸화 GD2(OGD2), 강글리오사이드 GD3, 당단백질 100(gp100), 글리피칸-3(GPC3), G 단백질 결합 수용체 5D(GPCR5D), Her2/neu(수용체 티로신 키나아제 erb-B2), Her3(erb-B3), Her4(erb-B4), erbB 이량체, 인간 고분자량 흑색종 관련 항원(HMW-MAA), B형 간염 표면 항원, 인간 백혈구 항원 A1(HLA-A1), 인간 백혈구 항원 A2(HLA-A2), IL-22 수용체 알파(IL-22Rα), IL-13 수용체 알파 2(IL-13Rα2), 키나아제 삽입 도메인 수용체(kinase insert domain receptor, kdr), 카파 경쇄, L1 세포 부착 분자(L1-CAM), L1-CAM의 CE7 에피토프, 8족 A 멤버를 함유하는 류신 풍부 반복(Leucine Rich Repeat Containing 8 Family Member A, LRRC8A), 루이스 Y, 흑색종 관련 항원(MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A10, 메소텔린(MSLN), c-Met, 뮤린 시토메갈로 바이러스(CMV), 뮤신 1(MUC1), MUC16, 자연 살생 2 그룹 D 멤버(NKG2D) 리간드, 멜란 A(MART-1), 신경 세포 부착 분자(NCAM), 종양태아성 항원, 흑색종 우선 발현 항원(PRAME), 프로게스테론 수용체, 전립선 특이적 항원, 전립선 줄기세포 항원(PSCA), 전립선 특이적 막 항원(PSMA), 수용체 티로신 키나아제 유사 희귀 수용체 1(ROR1), 서바이빈(survivin), TACI, 영양막 당단백질(TPBG; 5T4로도 공지), 종양 관련 당단백질 72(TAG72), 티로시나아제 관련 단백질 1(TRP1; TYRP1 또는 gp75로도 공지), 티로시나아제 관련 단백질 2(TRP2; 도파크롬 타우토메라제, 도파크롬 델타 이성화 효소 또는 DCT로도 공지), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR), 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2), 빌름스 종양 1(WT-1), 병원체 특이적 또는 병원체 발현 항원, 또는 보편적 꼬리표(universal tag) 관련 항원, 및/또는 비오틴화 분자들, 및/또는 HIV, HCV, HBV 또는 다른 병원체에 의해 발현된 분자들 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양 또는 B 세포 유래 악성 종양인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 52

제2항 및 제11항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 53

제2항 및 제11항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 CD19인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 54

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 질병 또는 병태는 다발성 골수종인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 55

제2항 및 제11항 내지 제51항 및 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 BCMA, G 단백질 결합 수용체 C 클래스 5 그룹 D 멤버(GPRC5D), CD38(환형 ADP 리보오스 가수분해 효소), CD138(신데칸-1, 신데칸, SYN-1), CS-1(CS1, CD2 서브세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319 및 19A24), BAFF-R, TACI 또는 FcRH5인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 56

제2항 및 제11항 내지 제51항 및 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 BCMA인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 57

제26항, 제27항 및 제29항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 생물학적 샘플은 혈액 샘플인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 58

제26항, 제 27항 및 제29항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 생물학적 샘플은 종양 샘플, 선택적으로 종양 생검 샘플인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 59

치료 방법으로서,

상기 방법은:

(a) 암에 걸린 대상체에 T 세포 요법을 투여하는 단계 - 상기 T 세포 요법은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함함 -; 및

(b) 상기 대상체에, 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination) 및/또는 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택된 면역 조절 화합물을 하기에 대하여 효과적인 양, 기간 및/또는 빈도로 투여하는 단계 - 여기서:

(1) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 상기 T 세포의 노출 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는, 상기 대상체에서 나이브 또는 비탈진된 T 세포의 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진(driven) 활성의 증가를 가져옴; 또는

(2) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 상기 T 세포의 노출 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는, 상기 대상체에서 나이브 또는 비탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연함; 또는

(3) 상기 대상체의 상기 투여의 부재와 비교하여, 상기 대상체에서, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는 탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형을 역전시킴; -

를 포함하는, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서,

상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하고/거나 상기 탈진 표현형을 역전시키기에 효과적인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 61

제59항 또는 제60항에 있어서,

상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하기에 효과적인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 62

제59항 또는 제60항에 있어서,

상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하고 상기 탈진 표현형을 역전시키기에 효과적인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 63

치료 방법으로서,

상기 방법은:

(a) 암에 걸린 대상체에 T 세포 요법을 투여하는 단계 - 상기 T 세포 요법은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함함 -; 및

(b) 상기 대상체에, 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination) 및/또는 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택된 면역 조절 화합물을 하기에 대하여 효과적인 양, 기간 및/또는 빈도로 투여하는 단계 - 여기서:

(1) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 상기 T 세포의 노출 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는, 상기 대상체에서 나이브 또는 비탈진된 T 세포의 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져옴; 또는

(2) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 상기 T 세포의 노출 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는, 상기 대상체에서 나이브 또는 비탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연함; 또는

(3) 상기 대상체의 상기 투여의 부재와 비교하여, 상기 대상체에서, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는 탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형을 역전시키킴; - 를 포함하는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서,

상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하고/거나 상기 탈진 표현형을 역전시키기에 효과적인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 65

제63항 또는 제64항에 있어서,

상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하기에 효과적인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 66

제63항 또는 제64항에 있어서,

상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하고 상기 탈진 표현형을 역전시키기에 효과적인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 67

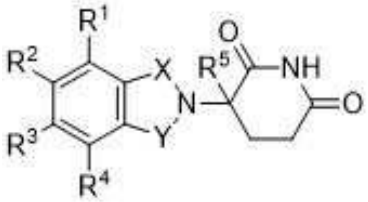
제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 이카로스(IKZF1)를 고갈시키거나 분해하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 다음과 같은 구조의 화합물:



여기서,

X와 Y 중 하나는 -C(O)- 이고, X와 Y 중 다른 하나는 -C(O)- 또는 $-CH_2-$ 이고;

(1) R^1, R^2, R^3, 및 R^4의 각각은 독립적으로 할로(halo), 1 내지 4개 탄소 원자의 알킬, 또는 1 내지 4개 탄소 원자의 알콕시이고, 또는

(2) R^1, R^3, R^4, 및 R^5 중 하나는 $-NHR^a$이고 R^1, R^2, R^3, 및 R^4 중 나머지는 수소이고, R^a는 수소 또는 1 내지 8개 탄소 원자의 알킬이고;

R^5는 수소 또는 1 내지 8개 탄소 원자의 알킬, 벤질, 또는 할로이고;

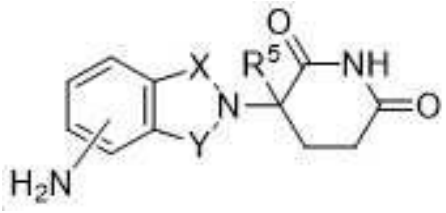
단, X와 Y가 -C(O)- 이고 (i) R^1, R^2, R^3, 및 R^4의 각각이 플루오로(fluoro)이거나 (ii) R^1, R^2, R^3, 및 R^4 중 하나가 아미노(amino)인 경우, R^5는 수소 이외의 것임;

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 다음과 같은 구조의 화합물:



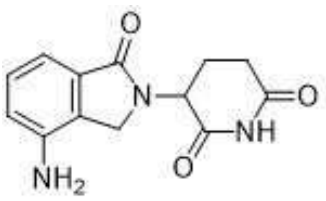
여기서, X와 Y 중 하나는 -C(O)- 이고, X와 Y 중 다른 하나는 -C(O)- 또는 $-CH_2-$ 이고, R^5는 수소 또는 저급 알킬임;

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 다음과 같은 구조를 가진 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온:



또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수

화물, 공결정, 포접체(clathrate), 또는 다형체이거나 이를 포함하는 화합물인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 71

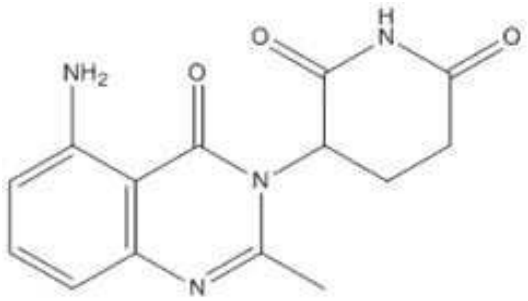
제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 72

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 다음과 같은 구조를 가진 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온:



또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이거나 이를 포함하는 화합물인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 73

제1항 내지 제67항 및 제72항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 74

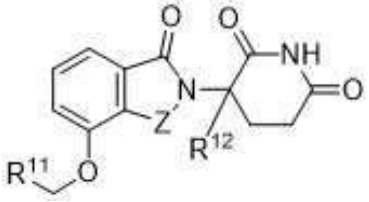
제20항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역 조절 화합물은 1일당 (약) 1mg 내지 50mg, 1일당 (약) 1mg 내지 25mg, 1일당 (약) 1mg 내지 10mg, 1일당 (약) 1mg 내지 5mg, 1일당 (약) 5mg 내지 50mg, 1일당 (약) 5mg 내지 25mg, 1일당 (약) 5mg 내지 10mg의 유효량으로 투여되고, 선택적으로 상기 투여는 일정 기간 동안 매일 순환 요법으로 이루어지는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 75

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 다음과 같은 구조의 화합물:



여기서,

Z는 C=O 또는 CH_2이고;

R^{11}은 $-Z^1-R^{13}$이고;

R^{12}는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

Z^1은 6 내지 10개 멤버의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐 또는 결합으로 치환되고;

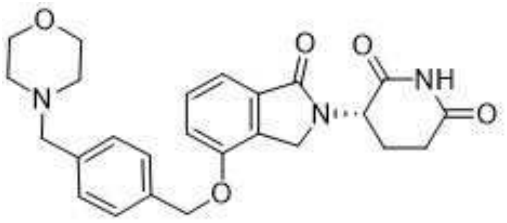
R^{13}은 -(CH_2)$_n$-아릴, -O-(CH_2)$_n$-아릴, 또는 -(CH_2)$_n$-O-아릴이고,

여기서 상기 아릴은, 선택적으로: 그 자체가 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 그 자체가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시; 옥소; 아미노; 카르복실; 시아노(cyano); 하이드록실(hydroxyl); 할로겐; 듀테륨(deuterium); 선택적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, 또는 할로겐 중 하나 이상으로 치환된 6 내지 10개 멤버의 아릴 또는 헤테로아릴; -$CONH_2$; 또는 -COO-(C_1-C_6)알킬 중 하나 이상으로 치환되고, 여기서 상기 알킬은 선택적으로 하나 이상의 할로겐; -(CH_2)$_n$-헤테로사이클, -O-(CH_2)$_n$-헤테로사이클 또는 -(CH_2)$_n$-O-헤테로사이클로 치환되고, 여기서 상기 헤테로사이클은 선택적으로: 그 자체가 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 그 자체가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시; 옥소; 아미노; 카르복실; 시아노; 하이드록실; 할로겐; 듀테륨; 선택적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시 또는 할로겐 중 하나 이상으로 치환된 6 내지 10개 멤버의 아릴 또는 헤테로아릴; -$CONH_2$; 또는 -COO-(C_1-C_6)알킬 중 하나 이상으로 치환되고, 여기서 상기 알킬은 선택적으로: 하나 이상의 할로겐; 또는 -(CH_2)$_n$-헤테로아릴, -O-(CH_2)$_n$-헤테로아릴 또는 -(CH_2)$_n$-O-헤테로아릴로 치환될 수 있고, 여기서 상기 헤테로아릴은 선택적으로: 그 자체가 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 그 자체가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시; 옥소; 아미노; 카르복실; 시아노; 하이드록실; 할로겐; 듀테륨; 선택적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시 또는 할로겐 중 하나 이상으로 치환된 6 내지 10개 멤버의 아릴 또는 헤테로아릴; -$CONH_2$; 또는 -COO-(C_1-C_6)알킬 중 하나 이상으로 치환되고, 여기서 상기 알킬은 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환될 수 있고; 그리고 n은 0, 1, 2 또는 3임;

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체 이성질체인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 76

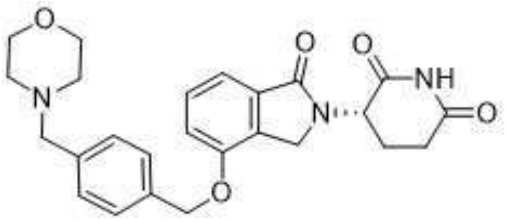
제1항 내지 제67항 및 제75항 중 어느 한 항에 있어서,



상기 화합물은 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체 이성질체인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 77

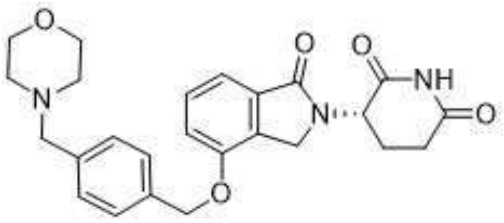
제1항 내지 제67항, 제75항 및 제76항 중 어느 항 항에 있어서,



상기 화합물은 의 염산염의 A형 결정형인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 78

제77항에 있어서,



의 염산염의 A형 결정형의 XRPD 패턴은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 다음 위치 또는 대략 다음 위치: 9.69, 12.82, 15.09, 15.94, 16.76, 17.65, 19.44, 19.80, 22.30, 22.47, 22.95, 23.02, 24.29, 24.48, 24.70, 26.27, 26.77, 27.60, 29.43, 29.72, 및 32.91도(degree) 2Θ 모두에 위치하는XRPD 피크들로 특징지어질 수 있는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 79

제20항 내지 제67항 및 제75항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역 조절 화합물은 1일당 (약) 0.1mg 내지 1mg, 1일당 (약) 0.1mg 내지 0.6mg, 1일당 (약) 0.1mg 내지 0.3mg 투여되고, 선택적으로 상기 투여는 일정 기간 동안 매일 순환 요법으로 이루어지는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 80

제20항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 이후에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 81

제59항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암은 B 세포 악성 종양, B 세포 유래 악성 종양, 비혈액암 또는 고형 종양인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 82

제59항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 종양 항원이고, 선택적으로 상기 표적 항원은 상기 암의 세포 또는 조직과 관련되고, 이에 특이적이고 및/또는 이에서 발현되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 83

제59항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 B 세포 성숙 항원(BCMA), αvβ6 인테그린(avb6 인테그린), BAFF-R, B7-H3, B7-H6, 탄산 탈수 효소 9(CA9; CAIX 또는 G250으로도 공지), 암 고환 항원, 암/고환 항원 1B(CTAG; NY-ESO-1 및 LAGE-2로도 공지), 암배아 항원(CEA), 사이클린, 사이클린 A2, C-C 모티프 케모카인 리간드 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, 콘드로이틴 황산 프로테오글리칸 4(chondroitin sulfate proteoglycan 4, CSPG4), 표피 성장 인자 단백질(EGFR), 절단형 표피 성장 인자 단백질(tEGFR), 타입 III 표피 성장 인자 수용체 돌연변이(EGFR vIII), 상피 당단백질 2(EPG-2), 상피 당단백질 40(EPG-40), 에프린B2, 에프린 수용체 A2(EPHa2), 에스트로겐 수용체, Fc 수용체 유사 5(FCRL5; Fc 수용체 동족체 5 또는 FCRH5로도 공지), 태아 아세틸콜린 수용체(태아 AchR), 엽산 결합 단백질(FBP), 엽산 수용체 알파, 강글리오사이드 GD2, O-아세틸화 GD2(OGD2), 강글리오사이드 GD3, 당단백질 100(gp100), 글리피칸-3(GPC3), G 단백질 결합 수용체 5D(GPCR5D), Her2/neu(수용체 티로신 키나아제 erb-B2), Her3(erb-B3), Her4(erb-B4), erbB 이량체, 인간 고분자량 흑색종 관련 항원(HMW-MAA), B형 간염 표면 항원, 인간 백혈구 항원 A1(HLA-A1), 인간 백혈구 항원 A2(HLA-A2), Ig카파, Ig람다, IL-22 수용체 알파(IL-22Rα), IL-13 수용체 알파 2(IL-13Rα2), 키나아제 삽입 도메인 수용체(kinase insert domain

receptor, kdr), L1 세포 부착 분자(L1-CAM), L1-CAM의 CE7 에피토프, 8족 A 멤버를 함유하는 류신 풍부 반복(Leucine Rich Repeat Containing 8 Family Member A, LRRC8A), 루이스 Y, 흑색종 관련 항원(MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A10, 메소텔린(MSLN), c-Met, 뮤린 시토메갈로 바이러스(CMV), 뮤신 1(MUC1), MUC16, 자연 살생 2 그룹 D 멤버(NKG2D) 리간드, 멜란 A(MART-1), 신경 세포 부착 분자(NCAM), 종양태아성 항원, 흑색종 우선 발현 항원(PRAME), 프로게스테론 수용체, 전립선 특이적 항원, 전립선 줄기세포 항원(PSCA), 전립선 특이적 막 항원(PSMA), ROR1, 서바이빈(survivin), TACI, 영양막 당단백질(TPBG; 5T4로도 공지), 종양 관련 당단백질 72(TAG72), 티로시나아제 관련 단백질 1(TRP1; TYRP1 또는 gp75로도 공지), 티로시나아제 관련 단백질 2(TRP2; 도파크롬 타우토메라제, 도파크롬 델타 이성화 효소 또는 DCT로도 공지), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR), 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2), 빌름스 종양 1(WT-1), 병원체 특이적 또는 병원체 발현 항원 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 84

제51항, 제82항 또는 제83항에 있어서,

상기 B 세포 악성 종양은 림프종인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 85

제84항에 있어서,

상기 림프종은 비호지킨 림프종(NHL)인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 86

제85항에 있어서,

상기 NHL은 공격적인 NHL, 확산성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL), DLBCL-NOS, 선택적으로 형질 전환된 무통성; EBV 양성 DLBCL-NOS; T 세포/조직구가 풍부한 거대 B 세포 림프종; 1차 종격동 거대 B 세포 림프종(primary mediastinal large B cell lymphoma, PMBCL); 여포성 림프종(follicular lymphoma, FL), 선택적으로, 여포성 림프종 3B 등급(follicular lymphoma Grade 3B, FL3B); 및/또는 DLBCL 조직 구조를 갖는 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열을 갖는 고급 B 세포 림프종(이중/삼중 히트)을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 1 이하의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 상태를 갖는 것으로 확인되거나 확인된 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 88

제59항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 89

제59항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 CD19인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 90

제59항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30이 아닌 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 91

제59항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암은 다발성 골수종인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 92

제59항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 BCMA, G 단백질 결합 수용체 C 클래스 5 그룹 D 멤버(GPRC5D), CD38(환형 ADP 리보오스 가수분해 효소), CD138(신데칸-1, 신데칸, SYN-1), CS-1(CS1, CD2 서브세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319 및 19A24), BAFF-R, TACI 또는 FcRH5인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 93

제59항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 BCMA인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 94

제20항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 3개월 이상 동안 연장되는 기간 동안 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 95

제74항에 있어서,

상기 유효량은 1일당 (약) 4mg 이내인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 96

제74항에 있어서,

상기 유효량은 1일당 (약) 1.0mg 내지 (약) 4mg인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 97

제74항에 있어서,

상기 유효량은 1일당 (약) 3mg 이내인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 98

제74항 및 제97항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유효량은 (약) 1.0mg 내지 (약) 3mg인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 99

제74항에 있어서,

상기 유효량은 1일당 (약) 2.5mg 이내인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 100

제74항 및 제95항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 순환 요법의 매주, 또는 상기 순환 요법의 적어도 1주 동안, 상기 화합물의 투여는 상기 일주일 중 5연속일 이내 중 매일 상기 화합물을 투여하고 상기 일주일 중 나머지 기간 동안 상기 화합물이 투여되지 않는 휴지기간이 이어지는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 101

제100항에 있어서,

상기 5연속일 이내는 일주일당 3연속일이고 상기 화합물이 투여되지 않는 4일의 휴지 기간이 이어지는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 102

제100항에 있어서,

상기 5연속일 이내는 일주일당 4연속일이고 상기 화합물이 투여되지 않는 3일의 휴지 기간이 이어지는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 103

제100항에 있어서,

상기 5연속일 이내는 일주일당 5연속일이고 상기 화합물이 투여되지 않는 2일의 휴지 기간이 이어지는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 104

제20항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 4개월 이상 동안 연장되는 기간 동안 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 105

제20항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 5개월 이상 동안 연장되는 기간 동안 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 106

제20항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 6개월 이상 동안 연장되는 기간 동안 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 107

제74항 및 제95항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

1일당 상기 화합물의 투여는 (약) 3㎎의 양인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 108

제74항 및 제95항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

1일당 상기 화합물의 투여는 (약) 2.5㎎의 양인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 109

제74항 및 제95항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

1일당 상기 화합물의 투여는 (약) 2㎎의 양인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 110

제74항 및 제95항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

1일당 상기 화합물의 투여는 (약) 1.5mg의 양인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 111

제74항 및 제95항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

1일당 상기 화합물의 투여는 1일당 (약) 1mg의 양인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 112

제20항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는, 상기 기간의 종료 시에 상기 대상체가 상기 치료 후 완전 관해(CR)를 나타내는 경우, 상기 기간의 종료 시에 중지되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 113

제20항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는, 상기 기간의 종료 시에 상기 암이 상기 치료 후 관해된 이후에 진행되거나 재발한 경우, 상기 기간의 종료 시에 중지되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 114

제20항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는 (약) 3개월 내지 (약) 6개월 동안 연장되는 기간 동안 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 115

제20항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 3개월 동안 연장되는 기간 동안 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 116

제20항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는, 상기 대상체가 (약) 3개월 이내에 상기 치료 이후 완전 관해(CR)를 달성하였거나 상기 암이 상기 치료 후 관해된 이후에 진행 또는 재발한 경우, 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 3개월 동안 연장되는 기간 동안 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 117

제116항에 있어서,

상기 화합물의 투여는, 상기 대상체가 3개월 시점에 완전 관해(CR)를 달성한 경우, 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 3개월 동안 연장되는 기간 동안 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 118

제20항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 6개월 동안 연장되는 기간 동안 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 119

제20항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는, 상기 대상체가 (약) 6개월 이내에 상기 치료 이후 완전 관해(CR)를 달성하였거나 상기 암이 상기 치료 후 관해된 이후에 진행 또는 재발한 경우, 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 6개월 동안

연장되는 기간 동안 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 120

제119항에 있어서,

상기 기간은, 상기 대상체가 6개월 시점에 완전 관해(CR)를 달성한 경우, 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 6개월 동안 연장되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 121

제20항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여는, 상기 대상체가 상기 기간의 종료 전의 시점에 완전 관해(CR)를 달성한 경우라도 상기 기간 동안 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 122

제20항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 상기 투여 기간 동안 및 상기 투여 기간의 종료 전에 완전 관해(CR)를 달성하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 123

제20항 내지 제111항, 제114항, 제115항, 제119항, 제121항 및 제122항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 상기 기간의 종료 시에 부분 관해(PR) 또는 안정 병변(SD)을 나타내는 경우, 상기 기간의 종료 후에 상기 투여를 계속하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 124

제20항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여는, 상기 대상체가 치료 후 (약) 6개월 시점에 부분 관해(PR) 또는 안정 병변(SD)을 나타내는 경우, 6개월이 넘는 기간 동안 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 125

제123항 또는 제124항에 있어서,

상기 투여는, 상기 대상체가 상기 치료 이후에 완전 관해(CR)를 달성할 때까지 또는 상기 암이 치료 후 관해된 이후에 진행되거나 재발할 때까지 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 126

제20항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는, 상기 대상체의 혈액에서 상기 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능할 때 또는 그 이후에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 127

제20항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는, 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 14 내지 약 35일에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 128

제20항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 21 내지 약 35일에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 129

제20항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 21 내지 약 28일에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 130

제20항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 21일, (약) 22일, (약) 23일, (약) 24일, (약) 25일, (약) 26일, (약) 27일 또는 (약) 28일에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 131

제20항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 28일에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 132

제20항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여 개시 시점에, 상기 대상체가 상기 T 세포 요법의 투여 이후에 중증 독성을 나타내지 않는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 133

제132항에 있어서,

상기 중증 독성은 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS), 선택적으로 3급 이상, 지연성 3급 이상 또는 4급 또는 5급 CRS이고/거나;

상기 중증 독성은 중증 신경 독성, 선택적으로 3급 이상, 지연성 3급 이상 또는 4급 또는 5급 신경 독성인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 134

제20항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 상기 화합물의 투여 이후 독성, 선택적으로 혈액성 독성을 나타내는 경우, 상기 화합물의 투여는 일시 중단되고/거나(suspended) 상기 투여는 변경되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 135

제134항에 있어서,

상기 독성은 중증 호중구 감소증, 선택적으로 열성 호중구 감소증, 지연성 3급 이상 호중구 감소증에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 136

제134항 또는 제135항에 있어서,

상기 화합물의 투여는, 상기 대상체가 더는 상기 독성을 나타내지 않은 후에 재시작되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 137

제136항에 있어서,

상기 투여는, 상기 화합물의 투여가 재시작된 후에 변경되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 138

제134항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 변경된 투여는 상기 화합물의 양을 감소하여 투여하고/거나 상기 화합물의 투여 빈도를 줄이는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 139

제134항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 변경된 투여는 상기 화합물의 양을 감소하여 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 140

제139항에 있어서,

상기 화합물의 단위 용량은 감소되고, 상기 감소된 양은 1주일당 5일 이내 기간 동안 1일당 (약) 1mg 내지 (약) 2mg인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 141

제1항 내지 제67항 및 제75항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용 가능한 염이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 142

제1항 내지 제67항 및 제75항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온의 수화물이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 143

제1항 내지 제67항 및 제75항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온의 용매화물이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 144

제1항 내지 제67항 및 제75항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 145

제1항 내지 제74항 및 제80항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 용매화물이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 146

제1항 내지 제74항 및 제80항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 수화물이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 147

제1항 내지 제74항 및 제80항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용 가능한 염이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 148

제1항 내지 제74항 및 제80항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 149

제20항 내지 148항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 경구로 투여되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 150

제20항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는:

상기 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포 내 탈진 표현형을 역전시키거나;

상기 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포 내 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하거나;

상기 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포 내 탈진 표현형의 수준 또는 정도를 감소시키거나; 또는

상기 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포의 총 수 중에서 탈진 표현형을 갖는 백분율을 감소시키는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 151

제3항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여 개시는 상기 T 세포 요법의 투여 이후에 수행되고, 상기 화합물의 투여 또는 이의 개시 이후에, 상기 대상체는 상기 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포의 항원-특이적 또는 종양-특이적 활성 또는 기능의 복구 또는 구조(rescue)를 나타내고, 선택적으로 상기 복구, 구조 및/또는 상기 화합물의 투여 개시는, 상기 대상체 내 또는 상기 대상체의 혈액 내 재조합 수용체-발현 T 세포가 탈진된 표현형을 나타낸 이후 일정 시점에 이루어지는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 152

제3항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 투여는:

(a) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 상기 T 세포의 노출 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는, 상기 대상체에서 나이브 또는 비탈진된 T 세포의 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에; 또는

(b) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 상기 T 세포의 노출 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는, 상기 대상체에서 나이브 또는 비탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하기에; 또는

(c) 상기 대상체의 상기 투여의 부재와 비교하여, 상기 대상체에서 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는 탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형을 역전시키기에;

효과적인 양, 빈도 및/또는 기간으로 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 153

제152항에 있어서,

상기 화합물의 투여는 (i) 상기 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 상기 시작을 예방, 억제 또는 지연하고/거나 상기 탈진 표현형을 역전시키기에, 효과적인 양, 빈도 및/또는 기간으로 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 154

제152항 또는 제153항에 있어서,

상기 대상체 내의 상기 T 세포는 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하고/거나 상기 항원은 상기 표적 항원인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 155

제150항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서,

T 세포 또는 T 세포의 집단과 관련하여, 상기 탈진 표현형은:

동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, T 세포 또는 T 세포들 상에서 표면 발현의 수준 또는 정도의 증가 또는 하나 이상의 탈진 표지자, 선택적으로 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탈진 표지자의 표면 발현을 나타내는 상기 T 세포의 집단의 백분율의 증가; 또는

동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제에 노출 시 상기 T 세포 또는 T 세포의 집단에 의해 나타나는 활성의 수준 또는 정도의 감소;

를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 156

제155항에 있어서,

상기 수준, 정도 또는 백분율의 증가는 (약) 1.2배 이상, (약) 1.5배 이상, (약) 2.0배 이상, (약) 3배 이상, (약) 4배 이상, (약) 5배 이상, (약) 6배 이상, (약) 7배 이상, (약) 8배 이상, (약) 9배 이상, (약) 10배 또는 그 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 157

제155항에 있어서,

상기 수준, 정도 또는 백분율의 감소는 (약) 1.2배 이상, (약) 1.5배 이상, (약) 2.0배 이상, (약) 3배 이상, (약) 4배 이상, (약) 5배 이상, (약) 6배 이상, (약) 7배 이상, (약) 8배 이상, (약) 9배 이상, (약) 10배 또는 그 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 158

제155항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기준 T 세포 집단은 비-탈진된 표현형을 가진 것으로 알려진 T 세포의 집단이거나, 나이브 T 세포의 집단이거나, 중앙 기억 T 세포의 집단이거나, 또는 줄기 중앙 기억 T 세포의 집단이고, 선택적으로 이들은 동일한 대상체로부터 유래했거나 또는 상기 대상체와 동일한 종의 것이고, 이 대상체로부터 상기 탈진된 표현형을 갖는 상기 T 세포 또는 T 세포들이 유래되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 159

제155항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기준 T 세포 집단은 (a) 상기 탈진된 표현형을 갖는 상기 T 세포 또는 T 세포들이 유래한 대상체의 혈액으로부터 단리된 벌크 T 세포를 포함하는 대상체 일치 집단이고, 선택적으로 상기 벌크 T 세포는 상기 재조합 수용체를 발현하지 않고 및/또는 (b) 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량의 투여를 받기 전에, 상기 탈진된 표현형을 갖는 상기 T 세포 또는 T 세포들이 유래한 대상체로부터 수득되는 것을 특징으로 하는, 방

법.

청구항 160

제155항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기준 T 세포 집단은 상기 T 세포 요법의 샘플을 포함하는 조성물이거나, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하는 약학 조성물이고, 상기 대상체에 투여하기 전에 선택적으로 상기 조성물은 냉동 보존된 샘플인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 161

제155항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 탈진 표지자는 억제성 수용체인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 162

제155항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 탈진 표지자는 PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, 2B4, CD160, CD39, VISTA 및 TIGIT 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 163

제155항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 활성은 염증성 사이토카인의 하나 또는 조합의 증식, 세포 독성 또는 생산 중 하나 이상이고, 선택적으로 상기 사이토카인의 하나 또는 조합은 IL-2, IFN-감마 및 TNF-알파로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 164

제155항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제에 노출은 상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제, 선택적으로 상기 재조합 수용체에 결합하는 제제와의 인큐베이션을 포함하고, 상기 항원은 선택적으로 상기 표적 항원인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 165

제164항에 있어서,

상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제는 항원-발현 표적 세포, 선택적으로 상기 질병, 장애 또는 병태의 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 166

제2항 및 제11항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항원은 인간 항원인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 167

제1항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 인간인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 168

제1항 내지 제167항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 재조합 항원 수용체는 상기 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 169

제16항 또는 제168항에 있어서,

상기 키메라 항원 수용체(CAR)는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 세포외 항원 인식 도메인 및 ITAM을 포함하는 세포내 신호 전달 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 170

제169항에 있어서,

상기 세포내 신호 전달 도메인은 CD3-제타(CD3ζ) 사슬, 선택적으로 인간 CD3-제타 사슬의 신호 전달 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 171

제169항 또는 제170항에 있어서,

상기 키메라 항원 수용체(CAR)는 공자극 신호 전달 영역을 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 172

제171항에 있어서,

상기 공자극 신호 전달 영역은 CD28 또는 4-1BB, 선택적으로 인간 CD28 또는 인간 4-1BB의 신호 전달 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 173

제171항 또는 제172항에 있어서,

상기 공자극 도메인은 인간 4-1BB의 신호 전달 도메인이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 174

제16항 및 제168항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CAR은 상기 표적 항원에 특이적인 scFv; 막관통 도메인; 선택적으로 4-1BB, 선택적으로 인간 4-1BB이거나 이를 포함하는 공자극 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인; 및 선택적으로 CD3제타 신호 전달 도메인, 선택적으로 인간 CD3제타 신호 전달 도메인이거나 이를 포함하는 1차 신호 전달 ITAM-함유 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인을 포함하고; 선택적으로 상기 CAR은 상기 막관통 도메인과 상기 scFv 사이에 스페이서를 더 포함하거나;

상기 CAR은 상기 표적 항원에 특이적인 scFv; 막관통 도메인; 선택적으로 4-1BB 신호 전달 도메인, 선택적으로 인간 4-1BB 신호 전달 도메인이거나 이를 포함하는 공자극 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인; 및 선택적으로 CD3제타 신호 전달 도메인, 선택적으로 인간 CD3제타 신호 전달 도메인인 1차 신호 전달 ITAM-함유 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인을 순서대로 포함하거나; 또는

상기 CAR은 상기 표적 항원에 특이적인 scFv; 스페이서; 막관통 도메인; 선택적으로 4-1BB 신호 전달 도메인인 공자극 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인; 및 선택적으로 CD3제타 신호 전달 도메인이거나 이를 포함하는 1차 신호 전달 ITAM-함유 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인을 순서대로 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 175

제21항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 (약) 1×10^5 내지 5×10^8개 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^6 내지 2.5×10^8개 총 CAR-발현 T 세포, 5×10^6 내지 1×10^8개 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^7 내지 2.5×10^8개 총 CAR-발현 T 세포, 또는 5×10^7 내지 1×10^8개 총 CAR-발현 T 세포(각 수치 포함)를 포함하는 것을 특징으로 하는,

방법.

청구항 176

제21항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 적어도 (약) 1 x 10^5개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5 x 10^5개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 5 x 10^5개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 1 x 10^6개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5 x 10^6개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 5 x 10^6개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 1 x 10^7개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5 x 10^7개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 5 x 10^7개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 1 x 10^8개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5 x 10^8개 CAR-발현 세포, 또는 적어도 (약) 5 x 10^8개 CAR-발현 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 177

제21항 내지 제176항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 (약) 5 x 10^7개 총 CAR-발현 T 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 178

제21항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 (약) 1 x 10^8개 CAR-발현 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 179

제21항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포의 단위 용량은 비경구적으로, 선택적으로 정맥 내 투여되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 180

제21항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 T 세포는 대상체로부터 수득된 1차 T 세포인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 181

제21항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 T 세포는 상기 대상체 자가(autologous)인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 182

제21항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 T 세포는 상기 대상체에 대해 동종이계(allogeneic)인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 183

제21항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 상기 CAR을 발현하는 CD4+ T 세포 및 상기 CAR을 발현하는 CD8+ T 세포를 포함하고, 상기 단위 용량의 투여는 복수의 별도의 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 복수의 별도의 조성물은 상기 CD4+ T 세포 및 상기 CD8+ T 세포 중 하나를 포함하는 제1 조성물 및 상기 CD4+ T 세포 또는 상기 CD8+ T 세포 중 다른 하나를 포함하는 제2 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 184

제21항 내지 제183항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여 전에, 상기 대상체는 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파미드의 투여를 포함하는 림프구 고갈 요법으로 사전 조절된 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 185

제21항 내지 제184항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여 직전에 상기 대상체에 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파미드의 투여를 포함하는 림프구 고갈 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 186

제184항 또는 제185항에 있어서,

상기 림프구 고갈 요법은 2 내지 4일 동안, 선택적으로 3일 동안 매일, 약 200-400mg/m^2, 선택적으로 (약) 300mg/m^2(수치 포함)의 사이클로포스파미드의 투여, 및/또는 약 20-40mg/m^2, 선택적으로 30mg/m^2의 플루다라빈의 투여를 포함하거나, 또는 상기 림프구 고갈 요법은 약 500mg/m^2의 사이클로포스파미드의 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 187

제184항 내지 제186항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 림프구 고갈 요법은 3일 동안 (약) 300mg/m^2의 사이클로포스파미드 및 약 30mg/m^2의 플루다라빈의 투여를 포함하고/거나;

상기 림프구 고갈 요법은 3일 동안 (약) 500mg/m^2의 사이클로포스파미드 및 약 30mg/m^2의 플루다라빈의 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 188

제20항 내지 제187항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법에 따라 치료를 받은 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%는 완전 관해(CR)를 달성하며, 상기 완전 관해는 6개월 이상 또는 9개월 이상 동안 지속 가능하거나 상기 CR을 달성한 대상체의 적어도 60, 70, 80, 90, 또는 95%에서 지속 가능하고; 및/또는

6개월까지 CR을 달성한 대상체의 적어도 60, 70, 80, 90, 또는 95%는 3개월 이상 및/또는 6개월 이상 및/또는 9개월 이상 동안 반응을 유지하고, CR을 유지하고, 및/또는 생존하거나 진행 없이 생존하고; 및/또는

상기 방법에 따라 치료를 받은 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%는 객관적 반응률(OR)을 달성하고, 선택적으로 여기서 상기 OR은 6개월 이상 또는 9개월 이상 동안 지속 가능하거나 또는 상기 OR을 달성한 대상체의 적어도 60, 70, 80, 90, 또는 95%에서 지속 가능하고; 및/또는

6개월까지 OR을 달성한 대상체의 적어도 60, 70, 80, 90, 또는 95%는 3개월 이상 및/또는 6개월 이상 동안 반응을 유지하거나 생존을 유지하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 189

키트로서,

(a) 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함하는 T 세포 요법; 및

(b) 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination) 및/

또는 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택된 면역 조절 화합물; 및

(c) 제1항 내지 제187항 중 어느 한 항의 방법에 따라 상기 화합물 및/또는 상기 T 세포 요법을 투여하기 위한 지침;

을 포함하는, 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일부 측면에서 입양 세포 요법(예를 들어, T 세포 요법)과 같은 면역 요법, 및 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3-유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물을 포함한 방법, 조성물 및 용도에 관한 것이다. 제공된 방법, 조성물 및 용도는 하나 이상의 면역 조절 화합물을, 키메라 항원 수용체(CAR)-발현 T 세포와 같은 재조합 수용체로 조작된 세포를 포함한 유전자 조작된 T 세포 요법과 같은 T 세포 요법과 함께 투여 또는 사용을 포함하는 병용 요법을 위한 것을 포함한다. 또한 조성물, 대상체에 투여하는 방법, 제조품 및 상기 방법에서 사용하기 위한 키트가 또한 제공된다. 일부 측면에서, 상기 방법 및 세포의 특징은 입양 세포 요법을 위한 T 세포 또는 면역 요법제에 의해 모집된 내인성 T 세포의 활성, 효능, 지속성, 증폭(expansion) 및/또는 증식의 증가 또는 향상을 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0003] 본 출원은 2018년 11월 8일에 출원된 미국 가출원 번호 62/757,755, 및 2019년 3월 29일에 출원된 미국 가출원 번호 62/826,928의 우선권을 주장하고, 이의 내용들은 그 전체가 참조로 포함된다.

[0004] 서열 목록의 참조 포함

[0005] 본 출원은 전자 형식의 서열 목록과 함께 제출된다. 서열 목록은 2019년 11월 7일에 생성된 735042019440SeqList.txt라는 제목의 파일로 제공되며 파일 크기는 320 킬로바이트이다. 전자 형식의 서열 목록 내 정보는 그 전체가 참조로 포함된다.

[0006] 면역 요법, 예를 들어 입양 요법을 위해 조작된 T 세포를 투여하기 위한 다양한 전략이 이용 가능하다. 예를 들어, 유전자 조작 항원 수용체, 예컨대 CAR을 발현하는 T 세포를 조작하고 상기 세포를 함유하는 조성물을 대상체에 투여하기 위한 전략이 이용 가능하다. 세포의 효능 개선, 예를 들어 대상체에 투여시 세포의 지속성, 활성 및/또는 증식을 개선하기 위한 개선된 전략이 필요하다. 상기 요구를 충족시키는 방법, 조성물, 키트 및 시스템이 제공된다.

발명의 내용

[0007] 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물 중에서 선택된 면역 조절 화합물의 유효량에 탈진된 표현형(exhausted phenotype)을 가진 복수의 T 세포를 노출하는 것을 포함한, T 세포 활성을 구조하기(rescuing) 위한 방법이 본원에 제공된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 하나 이상의 T 세포는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함한다.

[0008] T 세포 탈진(T cell exhaustion)의 시작을 예방 또는 억제 또는 감소 또는 지연시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택된 면역 조절 화합물의 유효량에 복수의 T 세포를 노출하는 단계를 포함하며, 상기 노출하는 단계의 적어도 일부는 상기 화합물의 부재 하에서 상기 복수의 T 세포 내의 탈진된 표현형을 유도하거나 유도할 수 있는 조건

하에서 수행된다.

[0009] T 세포 탈진의 시작을 감소 또는 지연시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택된 면역 조절 화합물의 유효량에 복수의 T 세포를 노출하는 단계를 포함하며, 상기 노출하는 단계의 적어도 일부는 상기 화합물의 부재 하에서 상기 복수의 T 세포 내의 탈진된 표현형을 유도하거나 유도할 수 있는 조건 중에 수행된다.

[0010] T 세포 활성 또는 효능을 증가시키고 T 세포 탈진의 시작을 예방 또는 억제 또는 감소 또는 지연시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물 중에서 선택된 면역 조절 화합물의 유효량에 복수의 T 세포를 노출하는 단계를 포함하며, 상기 노출하는 단계의 적어도 일부는 상기 화합물의 부재 하에서 상기 복수의 T 세포 내의 탈진된 표현형을 유도하거나 유도할 수 있는 조건 하에서 수행된다.

[0011] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 조건은 T 세포 자극 조건을 포함하며, 선택적으로 상기 복수의 T 세포에서 신호를 자극할 수 있는 적어도 하나의 T 세포 자극제에 노출을 포함하며, 상기 신호는 선택적으로 1차 및/또는 공자극 신호를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조건은 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제에 지속적이거나, 반복적이거나 오래 계속되는 또는 장기간의 노출을 포함한다.

[0012] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 다클론 제제(polyclonal agent), 상기 복수의 T 세포에서 발현되는 수용체에 의해 특이적으로 인식되는 항원 또는 상기 복수의 T 세포에 의해 발현되는 항원 수용체에 의해 결합되는 제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 PMA 및 이오노마이신이거나 이를 포함하거나 또는 T 세포 작용제 또는 T 세포 수용체 복합체 작용제이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제제는 TCR 복합체의 멤버에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 상기 제제는 CD3에, 선택적으로 CD3제타에 특이적으로 결합한다.

[0013] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 항-CD3 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 T 세포 공자극 분자에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 상기 T 세포 공자극 분자는 CD28, CD137(4-1-BB), OX40, CD40L 또는 ICOS이거나 또는 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 T 세포 공자극 분자에 특이적으로 결합하는 제제를 더 포함하고, 선택적으로 상기 T 세포 공자극 분자는 CD28, CD137(4-1-BB), OX40, CD40L 또는 ICOS이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 항-CD28 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 하나 이상의 상기 복수의 T 세포에 의해 발현되는 항원 수용체에 의해 인식되는 MHC-펩타이드 복합체, 또는 하나 이상의 상기 복수의 T 세포에 의해 발현되는 항원 수용체에 의해 인식되는 항원을 포함하거나 더 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 복수의 T 세포 중 하나 이상은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현한다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 상기 재조합 항원 수용체에 결합한다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 상기 재조합 항원 수용체에 특이적인 항-이디오타입 항체이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 상기 재조합 항원 수용체에 의해 인식되거나 결합되는 표적 항원 또는 이의 일부이거나 이를 포함하고 및/또는 상기 조건은 상기 표적 항원에 대한 노출을 포함한다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 재조합 항원 수용체는 재조합 T 세포 수용체(TCR)이다. 일부 구현예에서, 상기 재조합 항원 수용체는 키메라 항원 수용체(CAR)이다.

[0014] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 하나 이상의 T 세포는 1차 인간 T 세포이고, 선택적으로 대상체로부터 온 것이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물의 유효량에 상기 T 세포를 노출하는 단계는 *생체 외 시험*에서 수행된다. 다른 구현예에서, 상기 노출하는 단계는 *생체 내*에서 수행되고, 상기 노출하는 단계는 대상체에 상기 화합물의 투여를 포함하며, 선택적으로 여기서, 상기 T 세포는 상기 대상체로부터 온 것이고, 상기 화합물의 투여는 상기 대상체에 대한 것이고; 및/또는 상기 노출하는 단계는 대상체에 상기 복수의 T 세포의 투여를 포함하고, 선택적으로 여기서, 상기 T 세포는 상기 대상체로부터 온 것이며, 상기 화합물의 투여는 상기 대상체에 대한 것이다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물의 유효량에 상기 T 세

포를 노출하는 단계는 상기 화합물의 상기 투여를 포함하고, 상기 노출하는 단계 전에, 상기 대상체는 질병 또는 병태를 치료하기 위해 대상체에 상기 복수의 T 세포를 포함한 조성물을 투여받았고, 선택적으로 여기서 상기 표적 항원은 상기 질병 또는 병태와 관련된다.

[0015] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물의 유효량에 상기 T 세포를 노출하는 단계는 상기 화합물의 상기 투여를 포함하고, 상기 노출하는 단계 전에, 상기 대상체는 질병 또는 병태를 치료하기 위해 대상체에 상기 복수의 T 세포를 함유한 조성물을 투여받았고, 선택적으로 여기서 상기 표적 항원은 상기 질병 또는 병태와 관련되거나; 또는 상기 노출은 질병 또는 병태를 치료하기 위해 상기 대상체에 상기 T 세포의 투여를 포함하고, 선택적으로 여기서 상기 표적 항원은 상기 질병 또는 병태와 관련되고, 상기 노출하는 단계 전에, 상기 대상체는 상기 화합물을 투여받았거나; 또는 상기 노출은 질병 또는 병태를 치료하기 위해 상기 대상체에 상기 T 세포의 투여를 포함하고, 선택적으로 여기서 상기 표적 항원은 상기 질병 또는 병태와 관련되고, 상기 대상체에 상기 화합물의 투여를 포함한다.

[0016] 대상체에 면역 조절 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 본원에 제공되고, 여기서 상기 면역 조절 화합물은 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물 중에서 선택되고, 여기서 (a) 상기 대상체는 상기 화합물의 투여 전에, 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함하는 T 세포 요법을 투여받았거나, (b) 상기 화합물의 투여 전 또는 투여 시에, 상기 대상체 또는 상기 대상체의 혈액 샘플은 재조합 항원 수용체를 발현하는 하나 이상의 T 세포를 함유하거나 함유한 것으로 확인되고, 여기서 상기 화합물의 투여 시에: (i) 상기 대상체 내의 재조합 수용체-발현 T 세포 중 하나 이상은 탈진된 표현형을 가지고; (ii) 상기 대상체 내의 재조합 수용체-발현 T 세포 중 하나 이상은 탈진된 표현형을 가진 것으로 확인되고; (iii) 하나 이상의 재조합 수용체-발현 T 세포의 탈진된 표현형 또는 이를 나타내는 표지자나 매개변수가 상기 대상체 내에서 또는 상기 대상체의 생물학적 샘플에서 검출되거나 측정되었고; (iv) 상기 대상체의 생물학적 샘플 내 총 재조합 수용체-발현 T 세포의 적어도 (약) 10%, 적어도 (약) 20%, 적어도 (약) 30%, 적어도 (약) 40% 또는 적어도 (약) 50%는 탈진된 표현형을 가지고; 및/또는 (v) 상기 대상체의 생물학적 샘플 내 재조합 수용체-발현 T 세포의 (약) 10% 초과, (약) 20% 초과, (약) 30% 초과, (약) 40% 초과 또는 (약) 50% 초과는 이전 시간 지점에서 비교대상 생물학적 샘플 내에 탈진된 표현형을 가진 재조합 수용체-발현 세포의 백분율과 비교하여 탈진된 표현형을 가진다.

[0017] (a) 면역 조절 화합물의 투여를 위한 후보로 대상체를 선택하는 단계 - 상기 선택된 대상체는 탈진된 재조합 수용체-발현 T 세포를 가짐 -; 및 (b) 상기 대상체에 상기 면역 조절 화합물을 투여하는 단계 - 여기서 상기 면역 조절 화합물은 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물 중에서 선택됨 -;를 포함하는 치료 방법이 본원에 제공된다.

[0018] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 선택된 대상체의 또는 그로부터 유래한 조직, 종양, 생물학적 체액 또는 생물학적 샘플은: (i) 표적 항원에 결합하 재조합 항원 수용체를 발현하고 탈진된 표현형을 가진, 하나 이상의 T 세포를 포함하고; (ii) 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 포함하고 - 여기서 상기 재조합 수용체를 발현하는 상기 조직, 체액, 종양 또는 샘플 내 T 세포의 적어도 (약) 10%, 적어도 (약) 20%, 적어도 (약) 30%, 적어도 (약) 40%, 적어도 (약) 50%, 적어도 (약) 60%, 적어도 (약) 70% 또는 적어도 (약) 80%는 탈진된 표현형을 가짐 -; 및/또는 (iii) 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 포함한다(여기서 상기 재조합 항원 수용체를 발현하는 상기 선택된 대상체의 또는 그로부터 유래한 조직, 종양, 체액 또는 샘플 내의 T 세포의 (약) 10% 초과 이상, (약) 20% 초과 이상, (약) 30% 초과 이상, (약) 40% 초과 이상, 또는 (약) 50% 초과 이상, 또는 2배 초과 이상, 또는 3배 초과 이상, 또는 5배 초과 이상, 또는 10배 초과 이상이, 더 이전 시점에 탈진된 표현형을 가졌던 상기 대상체로부터 유래한 상기 또는 비교대상 체액, 조직, 종양 또는 샘플 내의 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 백분율 또는 숫자와 비교하여, 탈진된 표현형을 가진다). 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여 전에, 상기 대상체는 상기 재조합 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 투여받았고, 상기 더 이전 시점은 상기 대상체에 재조합 항원 수용체를 발현하는 상기 복수의 T 세포를 투여하기 직전 시점이다.

[0019] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 대상체의 상기 선택은 상기 선택된 대상체의 또는 그로부터 유래한 조직, 종양, 생물학적 체액 또는 생물학적 샘플이: (i) 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하고 탈진된 표현형을 가진, 하나 이상의 T 세포를 포함하고; (ii) 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 포함하고 - 여기서 상기 재조합 수용체를 발현하는 상기 조직, 체액, 종양 또는 샘플 내 T 세포의 적어도 (약) 10%, 적어도 (약) 20%, 적어도 (약) 30%, 적어도 (약) 40%, 적어도 (약) 50%, 적어도 (약) 60%, 적어도 (약) 70% 또는 적어도 (약) 80%는 탈진된 표현형을 가짐 -; 및/또는 (iii) 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 포함하는 - 여기서 상기 재조합 항원 수용체를 발현하는 상기 선택된 대상체의 또는 그로부터 유래한 조직, 종양, 체액 또는 샘플 내의 T 세포의 (약) 10% 초과 이상 초과, (약) 20% 초과 이상, (약) 30% 초과 이상, (약) 40% 초과 이상, 또는 (약) 50% 초과 이상, 또는 2배 초과 이상, 또는 3배 초과 이상, 또는 5배 초과 이상, 또는 10배 초과 이상이, 더 이전 시점에 탈진된 표현형을 가졌던 상기 대상체로부터 유래한 상기 또는 비교대상 체액, 조직, 종양 또는 샘플 내의 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 백분율 또는 숫자와 비교하여, 탈진된 표현형을 가짐 - 것을 결정하는 단계를 포함하거나 또는 그 결정에 기초한다.

[0020] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 상기 투여 전에, 상기 대상체는 상기 재조합 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 투여받았고 선택적으로 여기서 상기 더 이전 시점은 상기 T 세포의 투여 다음이고 상기 선택 이전이다.

[0021] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 이전 시점은 상기 선택된 대상체에 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 투여 다음 시점이고 상기 결정 또는 선택하기 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일 또는 그 이상 전 내에서 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 피크 또는 최대 수준이 상기 대상체의 혈액에서 검출 가능한 시점 또는 그 전 시점이다.

[0022] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 T 세포 요법의 투여 시에 상기 대상체는 질병 또는 병태를 가졌고; 상기 T 세포 요법의 투여 시 및 상기 화합물의 투여 시에 상기 대상체는 질병 또는 병태를 가졌고; 상기 T 세포 요법의 투여 시에 대상체는 질병 또는 병태를 가졌고, 상기 화합물의 투여 시에 상기 질병 또는 병태가 재발했거나 또는 진행되었거나 또는 상기 T 세포 요법의 투여 이후 상기 대상체에서 상기 화합물에 반응하지 않는 것으로 판단되었다.

[0023] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, T 세포 또는 T 세포의 집단과 관련하여 상기 탈진 표현형은 동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, T 세포 또는 T 세포들 상에서 표면 발현의 수준 또는 정도의 증가 또는 하나 이상의 탈진 표지자, 선택적으로 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탈진 표지자의 표면 발현을 나타내는 상기 T 세포의 집단의 백분율의 증가를 포함한다. 다른 구현예에서, T 세포 또는 T 세포의 집단과 관련하여 상기 탈진 표현형은 동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제에 노출 시 상기 T 세포 또는 T 세포의 집단에 의해 나타나는 활성의 수준 또는 정도의 감소를 포함한다.

[0024] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 수준, 정도 또는 백분율의 증가는 (약) 1.2배 이상, (약) 1.5배 이상, (약) 2.0배 이상, (약) 3배 이상, (약) 4배 이상, (약) 5배 이상, (약) 6배 이상, (약) 7배 이상, (약) 8배 이상, (약) 9배 이상, (약) 10배 또는 그 이상이다. 일부 구현예에서, 상기 수준, 정도 또는 백분율의 감소는 (약) 1.2배 이상, (약) 1.5배 이상, (약) 2.0배 이상, (약) 3배 이상, (약) 4배 이상, (약) 5배 이상, (약) 6배 이상, (약) 7배 이상, (약) 8배 이상, (약) 9배 이상, (약) 10배 또는 그 이상이다.

[0025] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 기준 T 세포 집단은 비-탈진된 표현형을 가진 것으로 알려진 T 세포의 집단이거나, 나이브 T 세포의 집단이거나, 중앙 기억 T 세포의 집단이거나, 또는 줄기 중앙 기억 T 세포의 집단이고, 선택적으로 이들은 동일한 대상체로부터 유래했거나 또는 상기 대상체와 동일한 종의 것이고, 이 대상체로부터 탈진된 표현형을 갖는 T 세포 또는 T 세포들이 유래한다. 일부 구현예에서, 상기 기준 T 세포 집단은 (a) 탈진된 표현형을 갖는 T 세포 또는 T 세포들이 유래한 대상체의 혈액으로부터 단리된 벌크 T 세포를 포함한 대상체 일치 집단(subject-matched population)이고, 선택적으로 여기서 벌크 T 세포는 재조합 수용체를 발현하지 않고 및/또는 (b) 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량의 투여를 받기 전에, 탈진된 표현형을 갖는 T 세포 또는 T 세포들이 유래한 대상체로부터 수득된다. 다른 구현예에서, 상기 기준 T 세포 집단은 상기 T 세포 요법의 샘플을 포함하는 조성물이거나, 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하는 약학 조성물이고, 상기 대상체에 투여하기 전에 선택적으로 상기 조성물은 냉동 보존된 샘플이다.

[0026] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 하나 이상의 탈진 표지자의 하나 이상은 억제성 수용체이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 탈진 표지자의 하나 이상은 PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, 2B4, CD160,

CD39, VISTA 및 TIGIT 중에서 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 "활성 또는(activity or)"은 염증성 사이토카인의 하나 또는 조합의 증식, 세포 독성 또는 생산 중 하나 이상이고, 선택적으로 여기서 상기 사이토카인의 하나 또는 조합은 IL-2, IFN-감마 및 TNF-알파 중에서 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제에 노출은 상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제, 선택적으로 재조합 수용체에 결합하는 제제와의 인큐베이션을 포함하고, 여기서 상기 항원은 선택적으로 상기 표적 항원이다.

[0027] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제는 항원-발현 표적 세포, 선택적으로 상기 질병, 장애 또는 병태의 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 질병, 장애 또는 병태의 세포 또는 조직과 관련되고, 이에 특이적이고 및/또는 이에서 발현된다. 특정 구현예에서, 표적 항원은 종양 항원이다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 αvβ6 인테그린(avb6 integrin), B 세포 성숙 항원(BCMA), BAFF-R, B7-H3, B7-H6, 탄산 탈수 효소 9(CA9; CAIX 또는 G250으로도 공지), 암 고환 항원, 암/고환 항원 1B(CTAG; NY-ESO-1 및 LAGE-2로도 공지), 암배아 항원(CEA), 사이클린, 사이클린 A2, C-C 모티프 케모카인 리간드 1(CCL-1), CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD123, CD133, CD138, CD171, CS-1, 콘드로이틴 황산 프로테오글리칸 4(chondroitin sulfate proteoglycan 4, CSPG4), 표피 성장 인자 단백질(EGFR), 절단형 표피 성장 인자 단백질(tEGFR), 타입 III 표피 성장 인자 수용체 돌연변이(EGFR vIII), 상피 당단백질 2(EPG-2), 상피 당단백질 40(EPG-40), 에프린B2, 에프린 수용체 A2(EPHa2), 에스트로겐 수용체, Fc 수용체 유사 5(FCRL5; Fc 수용체 동족체 5 또는 FCRH5로도 공지), 태아 아세틸콜린 수용체(태아 AchR), 엽산 결합 단백질(FBP), 엽산 수용체 알파, 강글리오사이드 GD2, O-아세틸화 GD2(OGD2), 강글리오사이드 GD3, 당단백질 100(gp100), 글리피칸-3(GPC3), G 단백질 결합 수용체 5D(GPCR5D), Her2/neu(수용체 티로신 키나아제 erb-B2), Her3(erb-B3), Her4(erb-B4), erbB 이량체, 인간 고분자량 흑색종 관련 항원(HMW-MAA), B형 간염 표면 항원, 인간 백혈구 항원 A1(HLA-A1), 인간 백혈구 항원 A2(HLA-A2), IL-22 수용체 알파(IL-22Rα), IL-13 수용체 알파 2(IL-13Rα2), 키나아제 삽입 도메인 수용체(kinase insert domain receptor, kdr), 카파 경쇄, L1 세포 부착 분자(L1-CAM), L1-CAM의 CE7 에피토프, 8족 A 멤버를 함유하는 류신 풍부 반복(Leucine Rich Repeat Containing 8 Family Member A, LRRC8A), 루이스 Y, 흑색종 관련 항원(MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A10, 메소텔린(MSLN), c-Met, 뮤린 시토메갈로 바이러스(CMV), 뮤신 1(MUC1), MUC16, 자연 살생 2 그룹 D 멤버(NKG2D) 리간드, 멜란 A(MART-1), 신경 세포 부착 분자(NCAM), 종양태아성 항원, 흑색종 우선 발현 항원(PRAME), 프로게스테론 수용체, 전립선 특이적 항원, 전립선 줄기세포 항원(PSCA), 전립선 특이적 막 항원(PSMA), 수용체 티로신 키나아제 유사 희귀 수용체 1(ROR1), 서바이빈(survivin), TACI, 영양막 당단백질(TPBG; 5T4로도 공지), 종양 관련 당단백질 72(TAG72), 티로시나아제 관련 단백질 1(TRP1; TYRP1 또는 gp75로도 공지), 티로시나아제 관련 단백질 2(TRP2; 도파크롬 타우토메라제, 도파크롬 델타 이성화 효소 또는 DCT로도 공지), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR), 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2), 빌름스 종양 1(WT-1), 병원체 특이적 또는 병원체 발현 항원, 또는 보편적 꼬리표(universal tag) 관련 항원, 및/또는 비오틴화 분자들 및/또는 HIV, HCV, HBV 또는 다른 병원체에 의해 발현된 분자들 중에서 선택된다.

[0028] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양 또는 B 세포 유래 악성 종양이다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30이다. 특정 구현예에서, 표적 항원은 CD19이다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 다발성 골수종이다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 BCMA, G 단백질 결합 수용체 C 클래스 5 그룹 D 멤버(GPRC5D), CD38(환형 ADP 리보오스 가수 분해 효소), CD138(신데칸-1, 신데칸, SYN-1), CS-1(CS1, CD2 서브세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319 및 19A24), BAFF-R, TACI 또는 FcRH5이다. 특정 구현예에서, 표적 항원은 BCMA이다.

[0029] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 종양 샘플, 선택적으로 종양 생검 샘플이다.

[0030] (a) 암에 걸린 대상체에 T 세포 요법을 투여하는 단계 - 상기 T 세포 요법은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함함 -; 및 (b) 상기 대상체에 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination) 및/또는 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물 중에서 선택된 면역 조절 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 본원에 제공되고, 이에 의해, 상기 요법과 상기 화합물의 상기 투여 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 증폭 또는 활성을 나타내는 인자 및 반응의 지속성을 나타내는 인자가 기준 방법과 비교하여 증

가되며, 여기서: 상기 기준 방법은 (a)의 투여하는 단계를 단독으로 포함하거나, 또는 상기 면역 조절 화합물의 투여 없이 (a)의 투여를 포함하며; 상기 증폭 또는 활성을 나타내는 인자는 (i) 상기 투여 이후에 대상체의 혈액 또는 암에서 관찰되는 T 세포의 최대수의 측정치, (ii) 상기 투여와 대상체의 혈액 또는 암에서 T 세포의 상기 최대수 도달 사이의 경과한 일수(number of days), (iii) 시간에 따른 CAR-발현 세포의 곡선 하 면적(AUC) 또는 (iv) 대상체에서 반응의 정도를 포함한다.

[0031] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 반응의 지속성의 측정치는 무진행 생존, 생존, 또는 최적 반응의 지속의 시간이다. 일부 구현예에서, 기준 방법은 IL-2의 투여를 포함한다.

[0032] (a) 암에 걸린 대상체에 T 세포 요법을 투여하는 단계 - 상기 T 세포 요법은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함함 -; 및 (b) 상기 대상체에, 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination) 및/또는 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물 중에서 선택된 면역 조절 화합물을 하기에 대하여 효과적인 양, 기간 및/또는 빈도로 투여하는 단계 - 여기서 (1) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 T 세포의 노출 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는, 상기 대상체에서 나이브 또는 비탈진된 T 세포의 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져옴; 또는 (2) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 T 세포의 노출 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는, 상기 대상체에서 나이브 또는 비탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연함; 또는 (3) 상기 대상체의 상기 투여의 부재와 비교하여, 상기 대상체에서, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는 탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형을 역전시킴; 효과적인 양, 기간 및/또는 빈도로 투여함 - 를 포함하는 치료 방법이 본원에 제공된다.

[0033] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하고 및/또는 상기 탈진 표현형을 역전시키기에 효과적이다. 일부 구현예에서, 상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하기에 효과적이다. 다른 구현예에서, 상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하고 상기 탈진 표현형을 역전시키기에 효과적이다.

[0034] (a) 암에 걸린 대상체에 T 세포 요법을 투여하는 단계 - 상기 T 세포 요법은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함함 -; 및 (b) 상기 대상체에, 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination) 및/또는 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물 중에서 선택된 면역 조절 화합물을 하기에 대하여 효과적인 양, 기간 및/또는 빈도로 투여하는 단계 - 여기서 (1) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 T 세포의 노출 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는, 상기 대상체에서 나이브 또는 비탈진된 T 세포의 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져옴; 또는 (2) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 T 세포의 노출 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는, 상기 대상체에서 나이브 또는 비탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연함; 또는 (3) 상기 대상체의 상기 투여의 부재와 비교하여, 상기 대상체에서, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는 탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형을 역전시킴; - 를 포함하는 치료 방법이 본원에 제공된다.

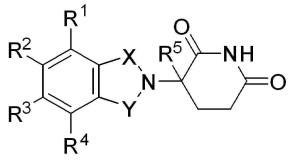
[0035] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하고 및/또는 상기 탈진 표현형을 역전시키기에 효과적이다. 일부 구현예에서, 상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하기에 효과적이다. 다른 구현예에서, 상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하고

상기 탈진 표현형을 역전시키기에 효과적이다.

[0036] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 투여하는 1일당 (약) 1mg 내지 50mg, 투여하는 1일당 (약) 1mg 내지 25mg, 투여하는 1일당 (약) 1mg 내지 10mg, 투여하는 1일당 (약) 1mg 내지 5mg, 투여하는 1일당 (약) 5mg 내지 50mg, 투여하는 1일당 (약) 5mg 내지 25mg, 투여하는 1일당 (약) 5mg 내지 10mg의 유효량으로 투여한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 (i) 1주일이 넘는 기간 동안 매일, (ii) 1주일이 넘는 기간 동안 일주일당 6일 이내의 기간 동안 1일당, (iii) 1주일이 넘는 기간 동안 일주일당 5일 이내의 기간 동안 1일당, 또는 (iv) 1주일이 넘는 기간 동안 일주일당 4일 이내의 기간 동안 1일당 상기 화합물의 유효량의 투여를 포함하는 순환 요법으로 수행된다. 특정 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 1주일이 넘는 기간 동안 일주일당 5일 이내의 기간 동안 1일당 상기 화합물의 유효량의 투여를 포함하는 순환 요법으로 수행된다.

[0037] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 이카로스(IKZF1)를 고갈시키거나 분해한다.

[0038] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 다음과 같은 구조의 화합물:



[0039] 또는 약학적으로 허용 가능한 염이고,

[0040] 여기서,

[0041] X와 Y 중 하나는 -C(O)- 이고 X와 Y 중 다른 하나는 -C(O)- 또는 -CH_2- 이고;

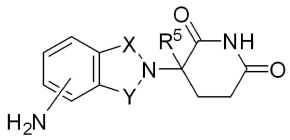
[0042] (1) R^1, R^2, R^3, 및 R^4의 각각은 독립적으로 할로(halo), 1 내지 4개 탄소 원자의 알킬, 또는 1 내지 4개 탄소 원자의 알콕시이고, 또는

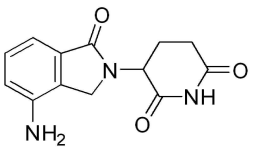
[0043] (2) R^1, R^3, R^4, 및 R^5 중 하나는 -NHR^a이고 R^1, R^2, R^3, 및 R^4 중 나머지는 수소이고, R^a는 수소 또는 1 내지 8개 탄소 원자의 알킬이고;

[0044] R^5는 수소 또는 1 내지 8개 탄소 원자의 알킬, 벤질, 또는 할로이고;

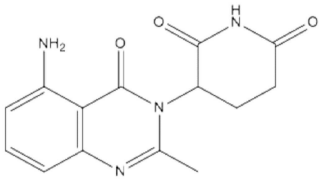
[0045] 단, X와 Y가 -C(O)- 이고, (i) R^1, R^2, R^3, 및 R^4의 각각이 플루오로(fluoro)이거나 (ii) R^1, R^2, R^3, 및 R^4 중 하나가 아미노(amino)인 경우, R^5는 수소 이외의 것이다.

[0046] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 다음과 같은 구조의 화합물:



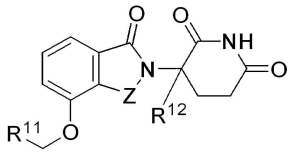
[0047] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서, X와 Y 중 하나는 -C(O)- 이고 X와 Y 중 다른 하나는 -C(O)- 또는 -CH_2- 이고, R^5는 수소 또는 저급 알킬이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 다음과 같은 구조를 가진 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온:  , 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이거나 이를 포함하는 화합물이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온이다.

[0048] 일부 구현예에서, 상기 화합물은 다음과 같은 구조를 가진 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리

딘-2,6-디온:  , 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이거나 이를 포함하는 화합물(또한 화합물 1이라 부름)이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온이다.

[0049] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 1일당 (약) 1mg 내지 50mg, 1일당 (약) 1mg 내지 25mg, 1일당 (약) 1mg 내지 10mg, 1일당 (약) 1mg 내지 5mg, 1일당 (약) 5mg 내지 50mg, 1일당 (약) 5mg 내지 25mg, 1일당 (약) 5mg 내지 10mg의 유효량으로 투여되고, 선택적으로 여기서 상기 투여는 일정 기간 동안 매일 순환 요법으로 이루어진다.

[0050] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 다음과 같은 구조의 화합물:



[0051] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체 이성질체이고, 여기서:

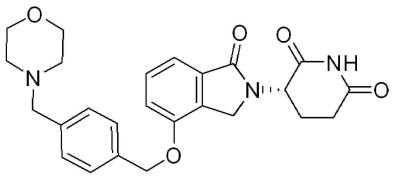
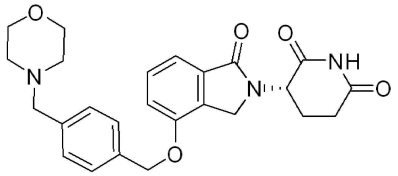
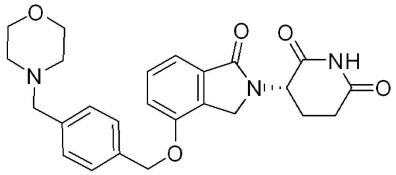
[0052] Z는 C=O 또는 CH_2이고;

[0053] R^{11}은 $-Z^1-R^{13}$이고;

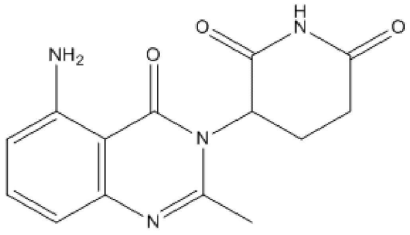
[0054] R^{12}는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

[0055] Z^1은 6 내지 10개 멤버의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐 또는 결합으로 치환되고;

[0056] R^{13}은 $-(CH_2)_n$-아릴, $-O-(CH_2)_n$-아릴, 또는 $-(CH_2)_n-O$-아릴이고, 여기서 상기 아릴은 선택적으로: 그 자체가 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 그 자체가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시; 옥소; 아미노; 카르복실; 시아노(cyano); 하이드록실(hydroxyl); 할로겐; 듀테륨(deuterium); 선택적으로 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, 또는 할로겐으로 치환된 6 내지 10개 멤버의 아릴 또는 헤테로아릴; $-CONH_2$; 또는 $-COO-(C_1-C_6)$알킬 중 하나 이상으로 치환되고, 여기서 상기 아릴은 하나 이상의 할로겐; $-(CH_2)_n$-헤테로사이클, $-O-(CH_2)_n$-헤테로사이클 또는 $-(CH_2)_n-O$-헤테로사이클로 치환되고, 여기서 상기 헤테로사이클은 선택적으로: 그 자체가 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 그 자체가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시; 옥소; 아미노; 카르복실; 시아노; 하이드록실; 할로겐; 듀테륨; 선택적으로 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시 또는 할로겐으로 치환된 6 내지 10개 멤버의 아릴 또는 헤테로아릴; $-CONH_2$; 또는 $-COO-(C_1-C_6)$알킬 중 하나 이상으로 치환되고, 여기서 상기 알킬은 선택적으로: 하나 이상의 할로겐; 또는 $-(CH_2)_n$-헤테로아릴, $-O-(CH_2)_n$-헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_n-O$-헤테로아릴로 치환될 수 있고, 여기서 상기 헤테로아릴은 선택적으로: 그 자체가 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 그 자체가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시; 옥소; 아미노; 카르복실; 시아노; 하이드록실; 할로겐; 듀테륨; 선택적으로 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시 또는 할로겐으로 치환된 6 내지 10개 멤버의 아릴 또는 헤테로아릴; $-CONH_2$; 또는 $-COO-(C_1-C_6)$알킬 중 하나 이상으로 치환되고, 여기서 상기 알킬은 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환될 수 있고; 그리고 n은 0, 1, 2 또는 3이다.

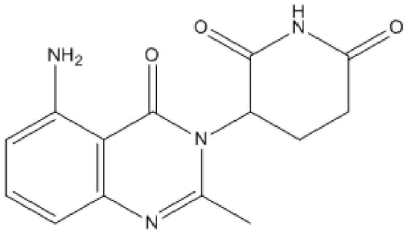
[0057] 일부 구현예에서, 상기 화합물은  이거나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 상기 화합물은  의 염산염의 A형 결정형이다. 일부 구현예에서,  의 염산염의 A형 결정형의 XRPD 패턴은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 다음 위치 또는 대략 다음 위치: 9.69, 12.82, 15.09, 15.94, 16.76, 17.65, 19.44, 19.80, 22.30, 22.47, 22.95, 23.02, 24.29, 24.48, 24.70, 26.27, 26.77, 27.60, 29.43, 29.72, 및 32.91도(degree) 2Θ 모두에 위치하는 XRPD 피크들을 특징으로 한다.

[0058] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 1일당 (약) 0.1mg 내지 1mg, 1일당 (약) 0.1mg 내지 0.6mg, 1일당 (약) 0.1mg 내지 0.3mg 투여하고, 선택적으로 상기 투여는 일정 기간 동안 매일 순환 요법으로 이루어진다.

[0059] (a) 암에 걸린 대상체에 T 세포 요법을 투여하는 단계 - 상기 T 세포 요법은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함함 -; 및 (b) 상기 대상체에, 다음과 같은 구조를 가진 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온:  , 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이거나 이를 포함하는 화합물(화합물 1)을 투여하는 단계 - 여기서 상기 화합물의 투여는 1주일을 넘는 기간 동안 1주일마다 5일 이내의 기간 동안 1일당 상기 화합물의 유효량의 투여를 포함하는 순환 요법으로 수행됨 - 를 포함하는 치료 방법이 본원에 제공된다.

[0060] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 이후에 개시된다. 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 T 세포 요법과 동시에 개시되고/거나 T 세포 요법의 투여를 개시하기 전/후 1일 이내에 개시된다.

[0061] 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 T 세포 요법의 투여를 개시하기 전/후 (약) 1일에 또는 (약) 1일 이내에 개시된다.

[0062] 암에 걸린 대상체에 다음과 같은 구조를 가진 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온:  , 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약

학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이거나 이를 포함하는 화합물(화합물 1)을 투여하는 단계 - 상기 대상체는 상기 화합물의 투여 전에 재조합 항원 수용체를 발현하는 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량을 포함하는 T 세포 요법을 투여받았고, 여기서 상기 화합물의 투여는 1주일을 넘는 기간 동안 1주일마다 5일 이내의 기간 동안 1일당 상기 화합물의 유효량의 투여를 포함하는 순환 요법으로 수행됨 - 를 포함하는 치료 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 암은 B 세포 악성 종양, B 세포 유래 악성 종양, 비혈액암 또는 고형 종양이다.

[0063] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 표적 항원은 종양 항원이고, 선택적으로 상기 표적 항원은 상기 암의 세포 또는 조직과 관련되고, 이에 특이적이고 및/또는 이에서 발현된다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 B 세포 성숙 항원(BCMA), αvβ6 인테그린(avb6 인테그린), BAFF-R, B7-H3, B7-H6, 탄산 탈수 효소 9(CA9; CAIX 또는 G250으로도 공지), 암 고환 항원, 암/고환 항원 1B(CTAG; NY-ESO-1 및 LAGE-2로도 공지), 암배아 항원(CEA), 사이클린, 사이클린 A2, C-C 모티프 케모카인 리간드 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, 콘드로이틴 황산 프로테오글리칸 4(chondroitin sulfate proteoglycan 4, CSPG4), 표피 성장 인자 단백질(EGFR), 절단형 표피 성장 인자 단백질(tEGFR), 타입 III 표피 성장 인자 수용체 돌연변이(EGFR vIII), 상피 당단백질 2(EPG-2), 상피 당단백질 40(EPG-40), 에프린B2, 에프린 수용체 A2(EPHa2), 에스트로겐 수용체, Fc 수용체 유사 5(FCRL5; Fc 수용체 동족체 5 또는 FCRH5로도 공지), 태아 아세틸콜린 수용체(태아 AchR), 엽산 결합 단백질(FBP), 엽산 수용체 알파, 강글리오사이드 GD2, O-아세틸화 GD2(OGD2), 강글리오사이드 GD3, 당단백질 100(gp100), 글리피칸-3(GPC3), G 단백질 결합 수용체 5D(GPCR5D), Her2/neu(수용체 티로신 키나아제 erb-B2), Her3(erb-B3), Her4(erb-B4), erbB 이량체, 인간 고분자량 흑색종 관련 항원(HMW-MAA), B형 간염 표면 항원, 인간 백혈구 항원 A1(HLA-A1), 인간 백혈구 항원 A2(HLA-A2), Ig카파, Ig람다, IL-22 수용체 알파(IL-22Rα), IL-13 수용체 알파 2(IL-13Rα2), 키나아제 삽입 도메인 수용체(kinase insert domain receptor, kdr), L1 세포 부착 분자(L1-CAM), L1-CAM의 CE7 에피토프, 8족 A 멤버를 함유하는 류신 풍부 반복(Leucine Rich Repeat Containing 8 Family Member A, LRRC8A), 루이스 Y, 흑색종 관련 항원(MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A10, 메소텔린(MSLN), c-Met, 뮤린 시토메갈로 바이러스(CMV), 뮤신 1(MUC1), MUC16, 자연 살생 2 그룹 D 멤버(NKG2D) 리간드, 멜란 A(MART-1), 신경 세포 부착 분자(NCAM), 종양태아성 항원, 흑색종 우선 발현 항원(PRAME), 프로게스테론 수용체, 전립선 특이적 항원, 전립선 줄기세포 항원(PSCA), 전립선 특이적 막 항원(PSMA), ROR1, 서바이빈(survivin), TACI, 영양막 당단백질(TPBG; 5T4로도 공지), 종양 관련 당단백질 72(TAG72), 티로시나아제 관련 단백질 1(TRP1; TYRP1 또는 gp75로도 공지), 티로시나아제 관련 단백질 2(TRP2; 도파크롬 타우토메라제, 도파크롬 델타 이성화 효소 또는 DCT로도 공지), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR), 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2), 빌름스 종양 1(WT-1), 병원체 특이적 또는 병원체 발현 항원 중에서 선택된다. 특정 구현예에서, B 세포 악성 종양은 림프종이다. 일부 구현예에서, 상기 림프종은 비호지킨 림프종(NHL)이다. 일부 구현예에서, NHL은 공격적인 NHL, 확산성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL), DLBCL-NOS, 선택적으로 형질 전환된 무통성; EBV 양성 DLBCL-NOS; T 세포/조직구가 풍부한 거대 B 세포 림프종; 1차 종격동 거대 B 세포 림프종(primary mediastinal large B cell lymphoma, PMBCL); 여포성 림프종(follicular lymphoma, FL), 선택적으로 여포성 림프종 3B 등급(follicular lymphoma Grade 3B, FL3B); 및/또는 DLBCL 조직 구조를 갖는 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열을 갖는 고급 B 세포 림프종(이중/삼중 히트)을 포함한다.

[0064] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 1 이하의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 상태를 갖는 것으로 확인되거나 확인되었다.

[0065] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 표적 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30이다. 특정 구현예에서, 표적 항원은 CD19이다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30이 아니다. 일부 구현예에서, 암은 다발성 골수종이다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 BCMA, G 단백질 결합 수용체 C 클래스 5 그룹 D 멤버(GPRC5D), CD38(환형 ADP 리보오스 가수 분해 효소), CD138(신데칸-1, 신데칸, SYN-1), CS-1(CS1, CD2 서브세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319 및 19A24), BAFF-R, TACI 또는 FcRH5이다.

[0066] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 방법은 만일 상기 기간의 종료 시에 대상체가 부분 관해(PR) 또는 안정 병변(SD)을 나타내는 경우 상기 기간의 종료 후에 상기 순환 요법을 계속하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 순환 요법은 만일 치료 후 (약) 6개월 시점에 대상체가 부분 관해(PR) 또는 안정 병변(SD)을 나타내는 경우 6개월이 넘는 기간 동안 계속된다. 다른 구현예에서, 순환 요법은 대상체가 치료 이후에

완전 관해(CR)를 달성할 때까지 또는 암이 치료 후 관해된 이후에 진행되거나 재발할 때까지 계속된다.

[0067] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능할 때 또는 그 이후에 개시된다. 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 14일 내지 약 35일에 개시된다. 특정 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 21일 내지 약 35일에 개시된다. 다른 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 21일 내지 약 28일에 개시된다. 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 21일, (약) 22일, (약) 23일, (약) 24일, (약) 25일, (약) 26일, (약) 27일 또는 (약) 28일에 개시된다. 특정 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 28일에 개시된다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여 개시 시점에, 대상체가 T 세포 요법의 투여 이후에 중증 독성을 나타내지 않는다.

[0068] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 중증 독성은 중증 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome, CRS), 선택적으로 3급 이상, 지연성 3급 이상 또는 4급 또는 5급 CRS이고/거나; 중증 독성은 중증 신경 독성, 선택적으로 3급 이상, 지연성 3급 이상 또는 4급 또는 5급 신경 독성이다.

[0069] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 만일 대상체가 상기 화합물의 투여 이후 독성, 선택적으로 혈액성 독성을 나타내는 경우 상기 화합물의 투여는 일시 중단되고/거나(suspended) 상기 순환 요법은 변경된다. 일부 구현예에서, 상기 독성은 중증 호중구 감소증, 선택적으로 열성 호중구 감소증, 지연성 3급 이상 호중구 감소증에서 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 대상체가 더는 상기 독성을 나타내지 않은 후에 재시작된다. 일부 구현예에서, 순환 요법은 상기 화합물의 투여가 재시작된 후에 변경된다. 일부 구현예에서, 상기 변경된 순환 요법은 상기 화합물의 양을 감소하여 투여하는 것 및/또는 상기 화합물의 투여 빈도를 줄이는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 변경된 순환 요법은 상기 화합물의 양을 감소하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물의 단위 용량은 감소되고 감소된 양은 1주일당 5일 이내 기간 동안 1일당 (약) 1mg 내지 (약) 2mg이다. 일부 구현예에서, 감소된 양은 1주일당 5일 이내 기간 동안 1일당 (약) 1mg 또는 (약) 2mg이다. 일부 구현예에서, 순환 요법은 상기 화합물의 투여가 재시작된 후에 변경되지 않는다. 일부 구현예에서, 순환 요법은 1주일당 5일 이내의 기간 동안 1일당 상기 화합물의 약 2mg 이내 투여를 포함한다. 특정 구현예에서, 순환 요법은 1주일에 5일 이내의 기간 동안 1일당 상기 화합물의 (약) 1mg 투여를 포함한다.

[0070] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온의 용매화물이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온이거나 이를 포함한다.

[0071] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 용매화물이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 수화물이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용 가능한 염이거나 이를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온이거나 이를 포함한다.

[0072] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 기간은, 대상체가 6개월 시점에 완전 관해(CR)를 달성한 경우, T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 6개월 동안 연장된다. 다른 구현예에서, 순환 요법은 대상체가 상기 기간의 종료 전의 시점에 완전 관해(CR)를 달성한 경우라도 상기 기간 동안 계속된다. 일부 구현예에서, 대상체는 상기 기간 동안 및 상기 기간의 종료 전에 완전 관해(CR)를 달성한다.

[0073] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체가 상기 기간의 종료 시에 부분 관해(PR) 또는 안정 병변(SD)을 나타내는 경우 상기 기간의 종료 후에 상기 순환 요법을 계속하는 단계를 더 포함한다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 순환 요법은, 대상체가 치료 후 (약) 6개월 시점에 부분 관해(PR) 또는 안정 병변(SD)을 나타내는 경우 6개월이 넘는 기간 동안 계속된다. 일부 구현예에서, 순환 요법은 대상체가 치료 이후에 완전 관해(CR)를 달성할 때까지 또는 암이 치료 후 관해된 이후에 진행되거나 재발할 때까지 계속된다.

[0074] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의

피크 또는 최대 수준이 검출 가능할 때 또는 그 이후에 개시된다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 14일 내지 약 35일에 개시된다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 21일 내지 약 35일에 개시된다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 21일 내지 약 28일에 개시된다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 21일, (약) 22일, (약) 23일, (약) 24일, (약) 25일, (약) 26일, (약) 27일 또는 (약) 28일에 개시된다.

[0075] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 28일에 개시된다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여 개시 시점에, 대상체가 T 세포 요법의 투여 이후에 중증 독성을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 중증 독성은 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS), 선택적으로 3급 이상, 지연성 3급 이상 또는 4급 또는 5급 CRS이고/거나; 중증 독성은 중증 신경 독성, 선택적으로 3급 이상, 지연성 3급 이상 또는 4급 또는 5급 신경 독성이다.

[0076] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 만일 대상체가 상기 화합물의 투여 이후 독성, 선택적으로 혈액성 독성을 나타내는 경우 상기 화합물의 투여는 일시 중단되고/거나(suspended) 상기 순환 요법은 변경된다. 일부 구현예에서, 상기 독성은 중증 호중구 감소증, 선택적으로 열성 호중구 감소증, 지연성 3급 이상 호중구 감소증에서 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 대상체가 더는 상기 독성을 나타내지 않은 후에 재시작된다. 일부 구현예에서, 순환 요법은 상기 화합물의 투여가 재시작된 후에 변경된다. 일부 구현예에서, 상기 변경된 순환 요법은 상기 화합물의 양을 감소하여 투여하는 것 및/또는 상기 화합물의 투여 빈도를 줄이는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 변경된 순환 요법은 상기 화합물의 양을 감소하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물의 단위 용량은 감소되고 감소된 양은 1주일당 5일 이내 기간 동안 1일당 (약) 1mg 내지 (약) 2mg이다. 특정 구현예에서, 감소된 양은 1주일당 5일 이내 기간 동안 1일당 (약) 1mg 또는 (약) 2mg이다. 일부 구현예에서, 순환 요법은 상기 화합물의 투여가 재시작된 후에 변경되지 않는다. 일부 구현예에서, 순환 요법은 1주일당 5일 이내의 기간 동안 1일당 상기 화합물의 약 2mg 이내 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 순환 요법은 1주일에 5일 이내의 기간 동안 1일당 상기 화합물의 (약) 1mg 투여를 포함한다.

[0077] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 용매화물이거나 이를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 수화물이거나 이를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용 가능한 염이거나 이를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온이거나 이를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 경구 투여된다.

[0078] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는: 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포 내 탈진 표현형을 역전시키거나; 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포 내 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하거나; 또는 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포 내 탈진 표현형의 수준 또는 정도를 감소시키거나; 또는 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포의 총 수 중에서 탈진 표현형을 가진 백분율을 감소시킨다.

[0079] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여 개시는 T 세포 요법의 투여 이후에 수행되고, 상기 화합물의 투여 또는 이의 개시 이후에, 대상체는 상기 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포의 항원-특이적 또는 종양-특이적 활성 또는 기능의 복구 또는 구조(rescue)를 나타내고, 선택적으로 상기 복구, 구조 및/또는 상기 화합물의 투여 개시는 상기 대상체 내 또는 상기 대상체의 혈액 내 재조합 수용체-발현 T 세포가 탈진된 표현형을 나타낸 이후 일정 시점에 이루어진다.

[0080] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는: (1) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 T 세포의 노출 이후에, 상기 대상체에서 선택적으로 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함한 나이브 또는 비탈진된 T 세포의 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에; 또는 (2) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 T 세포의 노출 이후에, 상기 대상체에서 선택적으로 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함한 나이브 또는 비탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하기에; 또는 (3) 상기 대상체의 상기 투여의 부재와 비교하여, 상기 대상체에서 선택적으로 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하는 탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형을 역전시키기에; 효과적인 양, 빈도 및/또는 기간으로 투여하는 것을

포함한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물의 투여는 (i) 상기 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 상기 시작을 예방, 억제 또는 지연하고/거나 상기 탈진 표현형을 역전시키기에, 효과적인 양, 빈도 및/또는 기간으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체 내의 T 세포는 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하고/거나 상기 항원은 표적 항원이다.

[0081] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, T 세포 또는 T 세포의 집단과 관련하여 상기 탈진 표현형은 동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, T 세포 또는 T 세포들 상에서 표면 발현의 수준 또는 정도의 증가 또는 하나 이상의 탈진 표지자, 선택적으로 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탈진 표지자의 표면 발현을 나타내는 상기 T 세포의 집단의 백분율의 증가를 포함하거나; 또는 동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제에 노출 시 상기 T 세포 또는 T 세포의 집단에 의해 나타나는 활성의 수준 또는 정도의 감소를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 수준, 정도 또는 백분율의 증가는 (약) 1.2배 이상, (약) 1.5배 이상, (약) 2.0배 이상, (약) 3배 이상, (약) 4배 이상, (약) 5배 이상, (약) 6배 이상, (약) 7배 이상, (약) 8배 이상, (약) 9배 이상, (약) 10배 또는 그 이상이다. 다른 구현예에서, 상기 수준, 정도 또는 백분율의 감소는 (약) 1.2배 이상, (약) 1.5배 이상, (약) 2.0배 이상, (약) 3배 이상, (약) 4배 이상, (약) 5배 이상, (약) 6배 이상, (약) 7배 이상, (약) 8배 이상, (약) 9배 이상, (약) 10배 또는 그 이상이다.

[0082] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 기준 T 세포 집단은 비-탈진된 표현형을 가진 것으로 알려진 T 세포의 집단이거나, 나이브 T 세포의 집단이거나, 중앙 기억 T 세포의 집단이거나, 또는 줄기 중앙 기억 T 세포의 집단이고, 선택적으로 이들은 동일한 대상체로부터 유래했거나 또는 상기 대상체와 동일한 종의 것이고, 이 대상체로부터 탈진된 표현형을 갖는 T 세포 또는 T 세포들이 유래한다.

[0083] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 기준 T 세포 집단은 (a) 탈진된 표현형을 갖는 T 세포 또는 T 세포들이 유래한 대상체의 혈액으로부터 단리된 벌크 T 세포를 포함하는 대상체 일치 집단(subject-matched population)이고, 선택적으로 여기서 벌크 T 세포는 재조합 수용체를 발현하지 않고 및/또는 (b) 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량의 투여를 받기 전에, 탈진된 표현형을 갖는 T 세포 또는 T 세포들이 유래한 대상체로부터 수득된다. 일부 구현예에서, 상기 기준 T 세포 집단은 상기 T 세포 요법의 샘플을 포함하는 조성물이거나, 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하는 약학 조성물이고, 상기 대상체에 투여하기 전에 선택적으로 상기 조성물은 냉동 보존된 샘플이다.

[0084] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 하나 이상의 탈진 표지자는 억제성 수용체이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 탈진 표지자는 PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, 2B4, CD160, CD39, VISTA 및 TIGIT 중에서 선택된다.

[0085] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 “활성 또는(activity or)”은 염증성 사이토카인의 하나 또는 조합의 증식, 세포 독성 또는 생산 중 하나 이상이고, 선택적으로 여기서 상기 사이토카인의 하나 또는 조합은 IL-2, IFN-감마 및 TNF-알파 중에서 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제에 노출은 상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제, 선택적으로 재조합 수용체에 결합하는 제제와의 인큐베이션을 포함하고, 여기서 상기 항원은 선택적으로 상기 표적 항원이다. 일부 구현예에서, 상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제는 항원-발현 표적 세포, 선택적으로 상기 질병, 장애 또는 병태의 세포를 포함한다. 특정 구현예에서, 표적 항원은 인간 항원이다.

[0086] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 재조합 항원 수용체는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체이다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체(CAR)는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-인식 도메인 및 ITAM을 포함하는 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 CD3-제타(CD3ζ) 사슬, 선택적으로 인간 CD3-제타 사슬의 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체(CAR)는 공자극 신호 전달 영역을 더 포함한다. 다른 구현예에서, 공자극 신호 전달 영역은 CD28 또는 4-1BB, 선택적으로 인간 CD28 또는 인간 4-1BB의 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 공자극 도메인은 인간 4-1BB의 신호 전달 도메인이거나 이를 포함한다.

[0087] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, CAR은 표적 항원에 특이적인 scFv; 막관통 도메인; 선택적으로 4-1BB, 선택적으로 인간 4-1BB이거나 이를 포함하는 공자극 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인; 및 선택적으로 CD3제타 신호 전달 도메인, 선택적으로 인간 CD3제타 신호 전달 도메인이거나 이를 포함하는 1차 신호 전달 ITAM-함유 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인을 포함하고; 선택적으로 CAR은 막관통 도메인과 scFv 사이에 스페이서를 더 포함하거나; CAR은 표적 항원에 특이적인 scFv; 막관통 도메인; 선택적으로 4-1BB

신호 전달 도메인, 선택적으로 인간 4-1BB 신호 전달 도메인이거나 이를 포함하는 공자극 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인; 및 선택적으로 CD3제타 신호 전달 도메인, 선택적으로 인간 CD3제타 신호 전달 도메인인 1차 신호 전달 ITAM-함유 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인을 순서대로 포함하거나; 또는 CAR은 표적 항원에 특이적인 scFv; 스페이서; 막관통 도메인; 선택적으로 4-1BB 신호 전달 도메인인 공자극 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인; 및 선택적으로 CD3제타 신호 전달 도메인이거나 이를 포함하는 1차 신호 전달 ITAM-함유 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인을 순서대로 포함한다.

[0088] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 (약) 1×10^5 내지 5×10^8개 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^6 내지 2.5×10^8개 총 CAR-발현 T 세포, 5×10^6 내지 1×10^8개 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^7 내지 2.5×10^8개 총 CAR-발현 T 세포, 또는 5×10^7 내지 1×10^8개 총 CAR-발현 T 세포(각 수치 포함)를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 적어도 (약) 1×10^5개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5×10^5개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 5×10^5개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 1×10^6개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5×10^6개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 5×10^6개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 1×10^7개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5×10^7개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 5×10^7개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 1×10^8개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5×10^8개 CAR-발현 세포, 또는 적어도 (약) 5×10^8개 CAR-발현 세포를 포함한다. 특정 구현예에서, 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 (약) 5×10^7개 총 CAR-발현 T 세포를 포함한다. 다른 구현예에서, 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 (약) 1×10^8개 CAR-발현 세포를 포함한다.

[0089] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 세포의 단위 용량은 비경구적으로, 선택적으로 정맥 내 투여된다.

[0090] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 T 세포는 대상체로부터 수득된 1차 T 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포는 대상체 자가(autologous)이다. 다른 구현예에서, T 세포는 대상체에 대해 동종이계(allogeneic)이다.

[0091] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 CAR을 발현하는 CD4+ T 세포 및 CAR을 발현하는 CD8+ T 세포를 포함하고, 상기 단위 용량의 투여는 복수의 별도의 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 복수의 별도의 조성물은 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포 중 하나를 포함하는 제1 조성물 및 CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포 중 다른 하나를 포함하는 제2 조성물을 포함한다.

[0092] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 투여 전에, 대상체는 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파미드의 투여를 포함하는 림프구 고갈 요법으로 사전 조절되었다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 직전에 대상체에 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파미드의 투여를 포함하는 림프구 고갈 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 림프구 고갈 요법은 2 내지 4일 동안, 선택적으로 3일 동안 매일, 약 200-400mg/m^2, 선택적으로 (약) 300mg/m^2(수치 포함)의 사이클로포스파미드의 투여, 및/또는 약 20-40mg/m^2, 선택적으로 30mg/m^2의 플루다라빈의 투여를 포함하거나, 또는 림프구 고갈 요법은 약 500mg/m^2의 사이클로포스파미드의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 림프구 고갈 요법은 (약) 300mg/m^2의 사이클로포스파미드 및 약 30mg/m^2의 플루다라빈을 3일 동안 매일 투여하는 것을 포함하고/거나; 림프구 고갈 요법은 (약) 500mg/m^2의 사이클로포스파미드 및 약 30mg/m^2의 플루다라빈을 3일 동안 매일 투여하는 것을 포함한다.

[0093] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 방법에 따라 치료를 받은 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%는 완전 관해(CR)를 달성하며, 상기 완전 관해는 6개월 이상 또는 9개월 이상 동안 지속 가능하거나 CR을 달성한 대상체의 적어도 60, 70, 80, 90, 또는 95%에서 지속 가능하고; 및/또는 여기서 6개월까지 CR을 달성한 대상체의 적어도 60, 70, 80, 90, 또는 95%는 3개월 이상 및/또는 6개월 이상 및/또는 9개월 이상 동안 반응을 유지하고, CR을 유지하고, 및/또는 생존하거나 진행 없이 생존하고; 및/또는 상기 방법에 따라 치료를 받은 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%는 객관적 반응(OR)을 달성하고 선택적으로 여기서 OR은 6개월 이상 또는 9개월 이상 동안 지속 가능하거나 OR을 달성한 대상체의 적어도 60, 70, 80, 90, 또는 95%에서 지속 가능하고; 및/또는 여기서 6개월까지 OR을 달성한 대상체의 적어도 60, 70, 80, 90, 또는 95%는 3

개월 이상 및/또는 6개월 이상 동안 반응을 유지하거나 생존을 유지한다.

[0094] (a) 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함하는 T 세포 요법; 및 (b) 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(IKZF1)의 억제제; 아이올로스(IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination) 및/또는 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물 중에서 선택된 면역 조절 화합물; 및 (c) 본원에 제공된 임의의 방법에 따라 상기 화합물 및/또는 상기 T 세포 요법을 투여하기 위한 지침을 포함하는 키트가 또한 본원에 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0095] **도 1a**는 다발성 골수종 세포주(RPMI-8226, MM1.S, 및 OPM-2)의 표면 BCMA 발현을 도시한다. 점선은 백그라운드를 나타내며 BCMA 음성 세포주는 항-BCMA 항체로 염색되었다. MFI는 중간 형광 강도(median fluorescence intensity)이다.

도 1b는 레날리도마이드(10μM)의 존재 및 부재 하에서 6일의 공배양 후에 항-BCMA CAR+ T 세포에 의한 BCMA-발현 표적 세포(RPMI-8226)의 감소율을 도시한다. **도 1c**는 RPMI-8226 표적 세포에 대하여 항-BCMA CAR+ T 세포의 세포 용해 활성에 대한 레날리도마이드의 효과를 도시한다.

도 2a-2c는 레날리도마이드의 존재 및 부재 하에서 RPMI-8226 표적 세포를 항-BCMA CAR T 세포와 인큐베이션한 후에 상청액에서 관찰된 IL-2(도 2a), IFNɣ(도 2b), 및 TNF-α(도 2c)의 양을 도시한다.

도 3a는 OPM2 표적 세포에 대하여 항-BCMA CAR+ T 세포의 세포 용해 활성에 대한 레날리도마이드의 농도 증가 효과를 도시한다.

도 3b-3d는 농도를 증가시키는 레날리도마이드의 존재 하에서, 또는 레날리도마이드의 부재 하에서 OPM2 표적 세포를 항-BCMA CAR T 세포와 인큐베이션한 후에 상청액에서 관찰된 IFNɣ(도 3b), IL-2(도 3c), 및 TNF-α(도 3d)의 양을 도시한다.

도 3e는 농도가 변하는 레날리도마이드(0.01μM, 0.1μM, 1.0μM 또는 10μM 레날리도마이드)의 존재 하에서 또는 레날리도마이드의 부재 하에서 OPM-2 표적 세포에 대하여 대표적인 건강한 공여체 및 다발성 골수종 환자들로부터 유래한 항-BCMA CAR+ T 세포의 항원 특이적 항-BCMA CAR-T 세포 용해 활성 및 사이토카인 생산을 도시한다.

도 3f는 농도가 변하는 레날리도마이드(0.01μM, 0.1μM, 1.0μM 또는 10μM 레날리도마이드)의 존재 하에서 또는 레날리도마이드의 부재 하에서 OPM-2 및 RPMI-8226 표적 세포에 대하여 세 명의 건강한 공여체와 한 명의 다발성 골수종 환자로부터 유래한 항-BCMA CAR+ T 세포의 항원 특이적 항-BCMA CAR-T 세포 용해 활성을 도시한다. **도 3g**는 농도가 변하는 레날리도마이드(0.01μM, 0.1μM, 1.0μM 또는 10μM 레날리도마이드)의 존재 하에서 또는 레날리도마이드의 부재 하에서 OPM-2 표적 세포에 대하여 세 명의 건강한 공여체와 한 명의 다발성 골수종 환자로부터 유래한 항-BCMA CAR+ T 세포의 사이토카인 생산을 도시한다. **도 3h**는 농도가 변하는 레날리도마이드(0.01μM, 0.1μM, 1.0μM 또는 10μM 레날리도마이드)의 존재 하에서 또는 레날리도마이드의 부재 하에서 RPMI-8226 표적 세포에 대하여 세 명의 건강한 공여체와 한 명의 다발성 골수종 환자로부터 유래한 항-BCMA CAR+ T 세포의 사이토카인 생산을 도시한다.

도 4a는 농도가 변하는 레날리도마이드의 존재 하에서 재자극 후에 항-BCMA CAR T 세포의 증폭을 도시한다.

도 4b는 레날리도마이드의 존재 및 부재 하 모두에서 재자극 후에 항-BCMA CAR T 세포의 증폭을 도시한다.

도 5a는 매개물(vehicle) 또는 0.1μM 레날리도마이드의 존재 하에서, 재자극 분석법에서 각 시점에 대한 세 명의 공여체의 항-BCMA CAR+ T 세포의 세포 수(추정 집단 배가)를 도시한다. "x"는 상기 분석법에서 재-평판 배양을 위해 불충분한 세포를 나타낸다. **도 5b**는 CD25 중간 형광 강도(MFI)(살아 있는 $CD3^+$ CAR^+에서 게이팅함)를 도시한다. **도 5c**는 평판 배양된 세포 수에 대해 정규화한 사이토카인 생산(상단 및 왼쪽 하단 패널) 및 CD25 중간 형광 강도(MFI)(살아 있는 $CD3^+$ CAR^+에서 게이팅함)(오른쪽 하단 패널)를 도시한다.

도 6a는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 항-BCMA CAR T 세포 또는 CAR을 발현하지 않은 T 세포(모의)를 인큐베이션한 후 2일과 7일 후에 배양물에서 CD3+ 세포의 총 수를 도시한다. **도 6a** 및 **6c**는 레날리도마이드

의 존재 또는 부재 하에서 항-BCMA CAR T 세포 또는 CAR을 발현하지 않은 T 세포(모의)를 인큐베이션한 후 2일과 7일 후에 배양물에서 CD4+(도 6b) 및 CD8+(도 6c) T 세포 내 CD25+ 발현을 도시한다.

도 7a는 레날리도마이드의 존재 및 부재 하에서 항-BCMA CAR+ T 세포의 저용량 투여 후 시간에 따른 마우스의 종양 체적을 도시한다.

도 7b는 레날리도마이드의 존재 및 부재 하에서 항-BCMA CAR+ T 세포의 저용량을 투여한 마우스의 생존율을 도시한다. 대조군의 경우, 레날리도마이드의 존재 및 부재 하에서 CAR을 발현하지 않은 T 세포(모의)를 투여하였고, T 세포 없이 레날리도마이드도 투여하였다.

도 8a는 7일과 14일에 다른 치료군과 비교하여 항-BCMA CAR+ T 세포와 레날리도마이드로 치료한 마우스의 혈액에서 CD4+ CAR+ T 세포의 수준을 도시한다. **도 8b**는 21일과 36일에 다른 치료군과 비교하여 항-BCMA CAR+ T 세포와 레날리도마이드로 치료한 마우스의 혈액에서 CD4+ CAR+ T 세포의 수준을 도시한다. **도 8c**는 7일과 14일에 다른 치료군과 비교하여 항-BCMA CAR+ T 세포와 레날리도마이드로 치료한 마우스의 혈액에서 CD8+ CAR+ T 세포의 수준을 도시한다. **도 8d**는 21일과 36일에 다른 치료군과 비교하여 항-BCMA CAR+ T 세포와 레날리도마이드로 치료한 마우스의 혈액에서 CD8+ CAR+ T 세포의 수준을 도시한다.

도 8e는 7일과 14일에 다른 치료군과 비교하여 비-CAR+ T 세포와 레날리도마이드로 치료한 마우스의 혈액에서 CD4+ CAR+ T 세포의 수준을 도시한다. **도 8f**는 21일과 36일에 다른 치료군과 비교하여 비-CAR+ T 세포와 레날리도마이드로 치료한 마우스의 혈액에서 CD4+ CAR+ T 세포의 수준을 도시한다. **도 8g**는 7일과 14일에 다른 치료군과 비교하여 비-CAR+ T 세포와 레날리도마이드로 치료한 마우스의 혈액에서 CD8+ CAR+ T 세포의 수준을 도시한다. **도 8h**는 21일과 36일에 다른 치료군과 비교하여 비-CAR+ T 세포와 레날리도마이드로 치료한 마우스의 혈액에서 CD8+ CAR+ T 세포의 수준을 도시한다.

도 9a 및 9b는 마우스에 CAR+ T 세포를 맞히기 1일 전에 레날리도마이드를 투여한, 요법 A(Len A)에서 치료한 마우스의 종양 부담 결과를 도시한다.

도 9c는 53일차까지 개별 마우스의 종양 부담을 도시한다.

도 9d는 -1일차에 레날리도마이드를 맞고(Len A), 더 높은 CAR+ 용량(1×10^6)을 맞은 개별 마우스의 CAR+ 세포 투여 후 46일의 종양 영상 결과를 도시한다. **도 9e**는 -1일차에 레날리도마이드를 맞지 않고(Len A), 더 높은 CAR+ 용량(1×10^6)을 맞은 개별 마우스의 CAR+ 세포 투여 후 46일의 종양 영상 결과를 도시한다.

도 9f 및 9g는 CAR+T 투여 후 14일에 레날리도마이드의 투여를 개시한, 요법 B(Len B)에서 치료한 마우스의 종양 부담 결과를 도시한다.

도 9h는 53일차까지 개별 마우스의 종양 부담을 도시한다.

도 9i는 -1일차에 레날리도마이드를 맞고(Len A), 더 높은 - CAR+ 용량(1×10^6)을 맞은 개별 마우스의 (CAR+ 세포 투여 후 46일의) 종양 영상 결과를 도시한다. **도 9j**는 -1일차에 레날리도마이드를 맞지 않고(Len A), 더 높은 CAR+ 용량(1×10^6)을 맞은 개별 마우스의 (CAR+ 세포 투여 후 46일의) 종양 영상 결과를 도시한다.

도 10a-10d는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 마우스의 생존을 도시한다. 레날리도마이드는 요법 A(Len A; -1일차에 레날리도마이드의 투여 개시) 또는 요법 B(Len B; 14일에 레날리도마이드의 투여 개시)를 통해 CAR+ T 세포의 저용량(5×10^5 또는 $5e^5$) 또는 고용량(1×10^6 또는 $1e^6$)과 병용하여 투여하였다. 대조군의 경우, 레날리도마이드의 존재 및 부재 하에서 요법 A와 요법 B 모두를 통하여 CAR을 발현하지 않은 T 세포(모의)를 투여하였고, 요법 A와 요법 B 모두를 통하여 T 세포 없이 레날리도마이드도 투여하였다.

도 10e는 더 높은 CAR+ 용량(1×10^6)을 맞고 -1일(CAR-T 투여 1일 전){동시 레날리도마이드(레날리도마이드 (C)) 또는 매개물(매개물 (C))}에 또는 CAR-T(또는 모의) 세포 투여 후 14일(지연된 레날리도마이드 (D))에 개시되는 10mg/kg의 레날리도마이드 또는 매개물 대조군을 매일 복강내 투여한 마우스의 종양 부담 산정 결과를 도시한다. 유세포 분석에 의해 측정된 생체 발광에 의해 분석한 결과를 60일까지 도시한다. **도 10f**는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 마우스의 생존율을 도시한다. **도 10g** 및 **10h**는 두 공여체로부터 유래한 CAR-T 세포의 주사 후 8일, 14일, 22일 및 28일에 마우스의 혈액에서 모의 대조군 세포 및 CAR-T 세포의 유세포 분석을 도시한다.

도 11은 레날리도마이드의 존재 및 부재 하에서 준최적 농도의 항-CD3으로 자극한 항-CD19 CAR T 세포의 배양물에서 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 수를 도시한다.

도 12a는 최고의 전체 반응(best overall response)에 의해 그룹화한 대상체들에 대하여 주입 후 특정 시점에 측정한 말초 혈액 내 $CD3^+/CAR^+$ T 세포의 수를 도시한다.

도 12b는 3개월에 지속적인 반응(continued response)에 의해 그룹화한, 반응을 달성한 대상체들에 대하여 주입 후 특정 시점에 측정한 말초 혈액 내 $CD3^+/CAR^+$ T 세포를 도시한다.

도 12c-d는 3개월에 지속적인 반응(continued response)에 의해 그룹화한, 반응을 달성한 대상체들에 대하여 주입 후 특정 시점에 측정한 말초 혈액 내 $CD4^+/CAR^+$ T 및 $CD8^+/CAR^+$ T 세포 수준을 도시한다.

도 13a는 특정 시점에 측정한, 화학 요법 불응성의 형질 전환된 DLBCL을 가진 대상체의 말초 혈액 내 CD3+/CAR+, CD4+/CAR+, CD8+/CAR+ T 세포의 수를 도시한다. **도 13b**는 오른쪽 중두개와(middle cranial fossa)에서 두개골 내부의 이상(intracranial abnormality)과 오른쪽 후이개부(posterior auricular region)에서 피하 조직 내 광범위한 이상(extensive abnormality)을 보여주는 치료전 축(axial) PET-CT 이미지를 도시한다. **도 13c**는 항-CD19 CAR+ T 세포로 치료 후 도 13b에서 이상(abnormality)의 분해능을 도시하는 치료 후 PET-CT 이미지이다. **도 13d**는 오른쪽 중두개와에서 균질하게 조영제 증강되는 덩이(enhancing mass)를 보여주는 치료전 뇌 MRI(조영제를 사용한 고분해능 T_1-가중 이미지; 축영상)이다. **도 13e**는 거의 완전한 해상도의 조영제 증강되는 덩이를 보여주는 치료 후 MRI 이미지이다. **도 13f**는 ^{18}F-플루오로데옥시글루코스(화살표)의 강력한 흡수와 관련된 오른쪽 후이개 종양 재발을 보여주는 재발 시 축 PET-CT 이미지이다. **도 13g**는 절개 생검 및 CAR+ T 세포의 재-증폭 이후에 후이개 종양의 분해능을 보여주는 PET-CT 영상이다.

도 14는 1nM, 5nM, 60nM, 550nM 또는 5000nM 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 또는 레날리도마이드의 부재 하에서(대조군) 항-CD19 CAR+ T 세포를 K562-CD19 효과기 세포와 5:1의 효과기 대 표적 세포(E:T) 비율로 인큐베이션할 때 약 120시간 동안 생존 가능한 표적 세포의 레벨을 도시한다.

도 15a는 레날리도마이드의 존재 하에서 또는 키나아제를 표적화하는 대체 가능한 화합물의 존재 하에서 항-CD19 CAR+ T 세포를 K562-CD19 효과기 세포와 인큐베이션할 때 CD4+ 및 CD8+ T 세포 둘 모두에서 CD25+ 발현의 수준을 도시한다.

도 15b는 레날리도마이드의 존재 하에서 또는 키나아제를 표적화하는 대체 화합물의 존재 하에서 항-CD19 CAR+ T 세포를 PD-1 효과기 세포와 인큐베이션할 때 CD4+ 및 CD8+ T 세포 둘 모두에서 CD25+ 발현의 수준을 도시한다.

도 16은 다양한 농도의 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서, 항-CD19 CAR+ T 세포를 K562-CD19 효과기 세포와 3:1 또는 9:1의 효과기 대 표적 세포(E:T) 비율로 인큐베이션한 후 배양물 상청액에서 IL-10의 양을 도시한다.

도 17a는 1μM 레날리도마이드 또는 키나아제를 표적화하는 대체 화합물 50nM 또는 500nM의 존재 또는 부재 하에서 두 공여체(pt 1 및 pt 2)로부터의 항-CD19 CAR+ T 세포를 K562-CD19 효과기 세포로 자극한 후에 세포 수의 배수 변화(fold-change)를 도시한다. **도 17b**는 제2 및 제4 자극 후에 초기 수와 비교하여 세포 배가(cell doublings)의 수를 도시한다.

도 18a는 두 공여체 세포(pt 1 및 pt2)로부터의 항-CD19 CAR+ T 세포를 K562-CD19 세포(NucLight Red(NLR)로 표지함)로 그리고 1μM 레날리도마이드 또는 키나아제를 표적화하는 대체 화합물 50nM 또는 500nM의 존재 하에서 재자극한 것의 세포 용해 활성을 도시한다.

도 18b는 매개물-단독 대조군(100%로 설정)과 비교하여 K562-CD19 세포로 재자극된, 두 공여체 세포(1 또는 2)로부터의 항-CD19 CAR+ T 세포의 표적 세포 사멸 백분율을 도시한다.

도 19a는 1:1 T 세포 대 비드의 비율로 그리고 5μM 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 비드(200μg/mL BCMA-접합 비드 조성물)와 인큐베이션 후에 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물에서 총 세포의 CTV 염색의 히스토그램 도표를 도시한다.

도 19b 및 도 19c는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서, 각각 1:1 T 세포 대 비드 또는 고정화 항-CD3의

비율로 비드(200㎍/mL BCMA-접합 비드 조성물)와 인큐베이션 후에 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물에 존재하는 CD4+ T 세포(왼쪽 패널) 또는 CD8+ T 세포(우측 패널) 내에서 CD25에 대한 유세포 분석 히스토그램을 도시한다.

도 20a-20i는 자극 없이 또는 상이한 양의 BCMA-접합 비드 또는 항-CD3 및 항-CD28 접합 비드로 0㎛M, 0.5㎛M 또는 50㎛M 레날리도마이드의 존재 하에서 인큐베이션 후에 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물에 존재하는 CD4+ T 세포(왼쪽 패널) 또는 CD8+ T 세포(우측 패널) 내에서 또는 상에서 전사인자 및 활성화 표지자의 수준을 표시하는 그래프를 도시한다. Blimp1(**도 20a**), CD25(**도 20b**), CD31(**도 20c**), PD-1(**도 20d**), Tbet(**도 20e**), EOMES(**도 20f**), GATA3(**도 20g**), 헬리오스(**도 20h**), 및 이카로스(**도 20i**)의 수준이 도시된다. 200 BCMA, 50 BCMA, 및 5 BCMA는 대략 $4x10^8$ 비드 당 각각 200㎍, 50㎍ 및 5㎍의 BCMA 양에서 BCMA를 비드와 인큐베이션하여 생성된 BCMA-접합 비드를 나타낸다.

도 21a-21c는 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물을 5㎛M 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 두 가지 상이한 양의 BCMA-접합 비드와 인큐베이션 후의 배양물로부터의 세포외 IFN-감마(**도 21a**), IL-2 (**도 21b**), 및 TNF 알파(**도 21c**)의 수준을 표시하는 그래프를 도시한다. 50㎍ BCMA 및 5㎍ BCMA는 대략 $4x10^8$ 비드 당 각각 50㎍ 및 5㎍의 BCMA 양에서 BCMA를 비드와 인큐베이션하여 생성된 BCMA-접합 비드를 나타낸다.

도 21d는 0㎛M, 1㎛M 또는 5㎛M 레날리도마이드의 존재 하에서 두 상이한 공여체로부터의 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물을 상이한 양의 BCMA-접합 비드와 인큐베이션 후의 배양물로부터의 세포외 IL-2의 수준을 표시하는 그래프를 도시한다. 200 BCMA 및 5 BCMA는 대략 $4x10^8$ 비드 당 각각 200㎍ 및 5㎍의 BCMA 양에서 BCMA를 비드와 인큐베이션하여 생성된 BCMA-접합 비드를 나타낸다.

도 21e 및 도 21f는 5㎛M 레날리도마이드의 존재 하에서 상이한 양의 BCMA-접합 비드와 4일(**도 21e**) 또는 7일(**도 21f**) 동안 인큐베이션 후에 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물의 배양 이후에 총 세포 수를 도시한다. 50 BCMA 및 5 BCMA는 대략 $4x10^8$ 비드 당 각각 50㎍ 및 5㎍의 BCMA 양에서 BCMA 항원을 비드와 인큐베이션하여 생성된 BCMA-접합 비드를 나타낸다.

도 21g는 5㎛M 레날리도마이드의 존재 하에서 또는 레날리도마이드의 부재(매개물) 하에서 4일 또는 7일 동안 BCMA-접합 비드와 인큐베이션 후에 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물에서 CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포의 CTV 염색의 히스토그램 도표를 도시한다.

도 21h 및 도 21i는 5㎛M 레날리도마이드의 존재 하에서 또는 레날리도마이드의 부재(매개물) 하에서 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물을 상이한 양의 BCMA-접합 비드와 4일(도 21h) 또는 7일(도 21i) 동안 인큐베이션 후에 항-EGFR 항체에 의해 결정된 대리 표지자 EGFRt에 대해 양성인 세포의 백분율을 표시하는 그래프를 도시한다. "50" 및 "5"는 대략 $4x10^8$ 비드 당 각각 50㎍ 및 5㎍의 BCMA 양에서 BCMA를 비드와 인큐베이션하여 생성된 비드를 나타낸다.

도 21j는 5㎛M 레날리도마이드의 존재 하에서 또는 레날리도마이드의 부재(매개물) 하에서 상이한 양의 BCMA-접합 비드와 인큐베이션된 항-BCMA CAR+ T 세포 효과기 세포에 의한 RPMI-8226 표적 세포의 세포 사멸 백분율을 도시한다. 3:1 또는 1:1의 효과기 세포 대 표적 세포 비율을 함유한 조성물의 세포 용해 활성 및 추가로 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서의 세포 용해 활성이 도시된다. "50" 및 "5"는 대략 $4x10^8$ 비드 당 각각 50㎍ 및 5㎍의 BCMA 양에서 BCMA를 비드와 인큐베이션하여 생성된 BCMA-접합 비드를 나타낸다.

도 22a는 50㎍ BCMA 비드로 2시간의 CAR 자극(stim) 후에 인산화 STAT5의 유세포 분석을 도시한다. 무자극 대조군은 점선으로 도시하였다. **도 22b**는 24시간의 BCMA 비드 자극(형질도입된 살아 있는 CD3+ 상에서 게이팅함) 후에 대표적인 정상 CAR T 공여체 상에서 세포내 사이토카인 수준의 유세포 분석을 도시한다.

도 23a 및 도 23b는 BCMA-접합 비드(50㎍/mL)와 7일 동안 인큐베이션한 항-BCMA CAR T 세포 조성물의 일련의 재자극 분석의 결과를 도시한다. 상이한 세 공여체 조성물의 결과가 도시된다. 도 23a 및 도 23b는 상이한 두 공여체에 대하여 각 시점에서 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물의 세포 용해 활성을 도시한다.

공동 배양물에서 (막 해동된 (사전 자극하지 않은) 항-BCMA CAR T 세포와 비교하여) BCMA 비드로 사전 자극한 항-BCMA CAR T 세포에 대하여 **도 24a**는 CAR 항원 특이적 세포 용해 활성의 결과를 도시하고 **도 24b**는 사이토카인 생산의 결과를 도시하여, 레날리도마이드의 존재 대 부재 하에서 배양된 세포를 비교한다. **도 24c**는 세 항-BCMA CAR T 공여체에 대해 산정된 전체 생존력과 세포 수를 도시한다. **도 24d**는 1㎛M 레날리도마이드의 존재 또

는 부재 하에서, 7일 동안 BCMA 비드로 자극(사전 치료) 후 CD4+ 또는 CD8+ 항-BCMA CAR T 세포에 대한, 표면 CD25 및 PD-1 발현(평균 형광 강도, MFI)의 유세포 분석 결과를 도시한다. **도 24e**는 CAR T 공여체들에서, CD4+ CAR+ 및 CD8+ CAR+ 서브세트(살아 있는 CD3+ 세포 상에서 게이팅함)에서 T 세포 표지자의 표면 상의 중간 형광 강도(MFI; CD25 및 Tim3) 또는 양성 PD-1 및 Lag3 백분율에 대한 유세포 분석을 도시한다. 표시된 값들은 백분율 기준선(매개물) MFI, 생존력 또는 수(count)이다.

도 25a는 세 공여체 각각에 대하여 기준선(매개물) 반응과 비교하여 1μM 레날리도마이드의 존재 하에서 24시간 동안 50μg BCMA 비드 상에서 CAR 특이적 자극 이후에 효과기 사이토카인 생산의 분석을 도시한다.

도 25b는 레날리도마이드(0.1μM 또는 1μM)의 존재 또는 부재 하에서 상이한 농도의 BCMA 비드(즉, 5μg, 50μg 및 200μg) 상에서 활성화된 항-BCMA CAR T 세포의 CAR T 효과기 사이토카인 생산에 대한 효과를 도시한다.

도 25c는 1μM 레날리도마이드의 존재 하에서 또는 레날리도마이드의 부재 하에서, BCMA 비드 상에서 자극된 - 상기 비드 상에 PD-L1를 첨가한 경우와 첨가하지 않은 경우에 - 대표적으로 건강한 공여체와 다발성 골수종 환자로부터 유래한 항-BCMA CAR T 세포의 사이토카인 생산을 도시한다.

레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서, 상이한 네(4) 공여체(공여체 1-4)로부터 생성된 항-BCMA CAR-발현 T 세포에서 - 이를 BCMA-접합 비드로 24시간 동안 자극하거나(24hr + stim) 또는 7일 동안 자극하거나(d7 + stim) 또는 24시간 동안(24hr) 자극 없이 배양한 경우 - **도 26a** 및 **26b**는 유전자 발현에 대한 주성분 분석의 결과(PCA)(RNA-seq 결과에 기초; **도 26a**) 및 염색질 접근성(ATAC-seq 결과에 기초; **도 26b**)을 도시한다.

도 27a 및 **도 27b**는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서, BCMA-접합 비드로 24시간 동안 자극되거나(24hr + stim, **도 27a**) 또는 7일 동안 자극된(d7 + stim, **도 27b**) CAR+ T 세포에서, 증가한(오른쪽) 또는 감소한(왼쪽) 발현을 보여주는 유전자 또는 피크를 포함하여 유전자 발현에서 log2 배수 변화로 발현의 통계적 유의성(조정된 p-값의 log10)을 묘사하는 화산 도표를 도시한다. 표는 발현에서 통계적으로 유의성 있는 증가(up) 또는 감소(down)를 보여준 유전자 또는 피크의 수를 나타낸다.

도 27c 및 **도 27d**는 BCMA-접합 비드로 24시간 동안 자극되거나(24hr + stim, **도 27c**) 또는 7일 동안 자극된(d7 + stim, **도 27d**) CAR+ T 세포에서, 증가한(오른쪽) 또는 감소한(왼쪽) 접근성(accessibility)을 보여주는 유전자 또는 피크를 포함하여 g 염색질 접근성에서 log2 배수 변화로 발현의 통계적 유의성(조정된 p-값의 log10)을 묘사하는 화산 도표를 도시한다. 표는 접근성에서 통계적으로 유의성 있는 증가(up) 또는 감소(down)를 보여준 유전자 또는 피크의 수를 나타낸다.

도 28a및 **도 28b**는 BCMA-접합 비드로 24시간 동안 자극되거나(24hr + stim, **도 28a**) 또는 7일 동안 자극된(d7 + stim, **도 28b**) CAR+ T 세포에서, 발현이 통계적으로 유의성 있게 증가한(오른쪽) 또는 감소한(왼쪽) 유전자의 세트에서 농축된 생물학적 신호 전달 경로 내 유전자에 대한 발현의 방향성 및 유의성을 도시한다.

도 29는 T 세포 활성화 및 신호 전달에 관여한 선택된 유전자에 대하여, 각 유전자(원)에 대한 개별 염색질 접근성 피크(다이아몬드) 및 평균 염색질 접근성 변화를 유전자 발현 변화와 비교하는 도표를 도시한다.

도 30은 7일 배양물에서 레날리도마이드의 존재 하에서 접근성이 증가된 피크에 대하여 모티프 농축 분석, 농축 log p-값, 유병률 및 모티프에 결합하는 것으로 예측된 전사인자를 도시한다.

도 31a-31c는 CD4+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포 및 CD8+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포 둘 모두 상에서 세포내 이카로스 또는 아이올로스 발현의 유세포 분석을 도시한다. CAR-발현 T 세포는 레날리도마이드 또는 화합물 1의 다양한 농도 범위에서 처리한 5μg/mL(**도 31a-b**) 또는 1 μg/mL(**도 31c**)의 CAR-T 항-이디오타입 항체로 자극하였다. 이카로스 및 아이올로스에 대한 중간 형광 강도(MFI) 값을 정규화하고 매개물 대조군에 대한 백분율로 계산하였다.

도 32a 및 **도 32b**는 표적 세포와의 인큐베이션 후에 화합물 1(**도 32a**) 또는 레날리도마이드(**도 32b**)의 존재 하에서 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 사이토카인 생산의 분석을 도시한다. 상청액의 다중 사이토카인 분석은 여러 농도의 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 K562.CD19 표적 세포와 공배양한 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 3회의 웰로부터 24시간에 취했다. 두 가지 E:T 비율에 대하여 상이한 세 공여체로부터의 CAR-발현 T 세포의 IFN-γ, IL-2, 및 TNF-α 농도를 결정하였다. 데이터는 3번의 실험에 걸친 평균 +/- S.D.를 나타낸다.

도 33a-33d는 표적 세포와의 인큐베이션 후에 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 세포 용해 기능 또는 사이토카인 생산의 분석을 도시한다. 상이한 세 공여체로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포를, 5일 동안 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 두 가지 E:T 비율로 K562.CD19(**도 33a**), 또는

Granta-519 또는 Raji 세포(**도 33b-33d**) 표적 세포와 3회 공배양하였다. 결과는 정규화된 사멸 지수로 계산하였다. 데이터는 3번의 실험에 걸친 평균 +/- S.D.를 나타낸다.

도 34a-34d는 항-이디오타입 항체 자극 후에 화합물 1(**도 34a 및 도 34c**) 또는 레날리도마이드(**도 34b**)의 존재 하에서 항-CD19 CAR-발현 T 세포 또는 STAT5 인산화의 사이토카인 생산의 분석을 도시한다. 상청액의 다중 사이토카인 분석은 100nM 또는 1000nM 화합물 1(**도 34a 및 도 34c-34d**), 또는 500nM 또는 5000nM 레날리도마이드(**도 34b**)의 존재 하에서 작용제 항-이디오타입 항체와 공배양한 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 3회의 웰로부터 24시간에 취했다. 상이한 세 공여체로부터 유래한 CAR-발현 T 세포에 대하여 IFN-γ, IL-2, 및 TNF-α 농도(**도 34a-34c**) 및 인산화 STAT5(pSTAT5)의 중간 형광 강도(**도 34d**)를 결정하였다. 데이터는 3번의 실험에 걸친 평균 +/- S.D.를 나타낸다.

도 35a 및 **35b**는 항-이디오타입 항체 자극 후에 화합물 1의 존재 하에서 CD4+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포(**도 35a**) 및 CD8+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포(**도 35b**) 상에서 표면 표지자 발현의 분석을 도시한다. 상이한 세 공여체로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포를 화합물 1 100 또는 1000nM의 존재 하에서 0, 0.3, 3, 또는 30 μg/mL의 항-이디오타입 항체로 자극하였다. 4일차에 유세포 분석으로 세포를 분석하였다. 항-이디오타입 항체의 각 농도에 대하여 매개물 대조군 대비 중간 형광 강도의 절대값 변화를 계산하였다. 데이터는 3개의 실험을 나타낸다.

도 36a 및 **36b**는 항-이디오타입 항체 자극 후에 레날리도마이드의 존재 하에서 CD4+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포(**도 36a**) 및 CD8+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포(**도 36b**) 상에서 표면 표지자 발현의 분석을 도시한다. 상이한 세 공여체로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포를 레날리도마이드 500 또는 5000nM의 존재 하에서 0, 0.3, 3, 또는 30 μg/mL의 항-이디오타입 항체로 자극하였다. 4일차에 유세포 분석으로 세포를 분석하였다. 항-이디오타입 항체의 각 농도에 대하여 매개물 대조군 대비 중간 형광 강도의 절대값 변화를 계산하였다. 데이터는 3개의 실험을 나타낸다.

도 37a 및 **37b**는 일련의 자극 후에 화합물 1(**도 37a**) 또는 레날리도마이드(**도 37b**)의 존재 하에서 CD4+ 및 CD8+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포 상에서 CD28 표면 발현의 분석을 도시한다. 상이한 세 공여체로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포를 화합물 1(**도 37a**) 또는 레날리도마이드(**도 37b**)의 존재 하에서 3 내지 4일마다 2.5:1의 E:T 비율로 K562.CD19로 자극하였다. 28일차에 CD28에 양성인 세포의 백분율을 유세포 분석으로 측정하였다.

도 38은 일련의 자극 후에 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 세포 용해 기능의 분석을 도시한다. 24일간의 일련의 자극 후에 상이한 세 공여체로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포를 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 두 가지 E:T 비율로, 조사된(irradiated) K562.CD19 표적 세포와 3회 공배양하였다. 결과는 정규화된 사멸 지수로 계산하였다.

도 39a 및 **39b**는 화합물 1의 존재 또는 부재 하에서 28일의 일련의 자극 동안에 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 집단 배가(population doubling)의 분석을 도시한다. 상이한 세 공여체로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포를 28일 동안(x축으로 표시됨) 500nM 화합물 1의 존재 하에서 3 내지 4일마다 2.5:1 또는 10:1의 E:T 비율로 K562.CD19 표적 세포로 자극하였다. 각 자극 후에 세포 수를 세고 세포 배가를 계산하였다 (**도 39a**). 10nM, 100nM 또는 500nM 화합물 1의 존재 하에서 일련의 자극 24일차에 세포 배가의 백분율 변화는 **도 39b**에 도시하였다. 데이터는 3(세) 공여체로부터 세 번의 치료의 평균 +/- S.E.M을 나타낸다. 각 화살표는 재자극 시점을 나타낸다.

도 40a 및 **40b**는 레날리도마이드 의 존재 또는 부재 하에서 28일의 일련의 자극 동안에 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 집단 배가(population doubling)의 분석을 도시한다. 상이한 세 공여체로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포를 28일 동안(x축으로 표시됨) 1000nM 레날리도마이드의 존재 하에서 3 내지 4일마다 2.5:1 또는 10:1의 E:T 비율로 K562.CD19 표적 세포로 자극하였다. 각 자극 후에 세포 수를 세고 세포 배가를 계산하였다 (**도 40a**). 100nM 또는 1000nM 레날리도마이드의 존재 하에서 일련의 자극 24일차에 세포 배가의 백분율 변화는 **도 40b**에 도시하였다. 데이터는 세 공여체로부터 세 번의 치료의 평균 +/- S.E.M을 나타낸다. 각 화살표는 재자극 시점을 나타낸다.

도 41은 CAR-발현 T 세포를 화합물 1과 병용하였을 때 항-종양 효능의 분석을 도시하며, 이는 생존율로 도시한다. NOD.Cg.Prkdc^{scid}IL2rg^{tm1Wjl}/SzJ (NSG) 마우스에 0.5 x 10^6개의 Raji 림프종 종양 세포를 정맥 내(i.v.) 주사하고 6시간 동안 종양 생착이 이루어지도록 놓아 두었다. 7일차에, 마우스는 치료를 받지 않았거나, 항-CD19 CAR-발현 세포의 주사를 i.v.로 한 번 받았다. 한 연구 그룹(“동시”로 표기됨)에서, CAR-발현 세포의 투여 1일 전에(6일차) 마우스에 화합물 1 또는 매개물 대조군을 투여하였고, 이를 연구 기간 동안 하루에 한 번 계속하였다. 제2 그룹(“지연”으로 표기됨)에서, CAR-발현 T 세포 증폭의 피크 후인 14일차부터 시작하여 마우스에

매개물 대조군 또는 화합물 1을 투여하였고, 연구 기간 동안 하루에 한 번 투여를 계속하였다. 마우스의 생존을 CAR 발현 T 세포의 주입 후 100일까지 산정하고 비교하였다.

도 42는 화합물 1의 존재 하에서 CAR 신호 전달의 분석을 도시한다. 유세포 분석으로 검출한, 항-CD19 CAR 또는 항-ROR1 CAR을 발현하는 주르카트 Nur77-dTomato 리포터 세포 내 dTomato의 발현 수준을 최대 6시간 동안 화합물 1 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 인큐베이션 후에 측정하였다.

도 43a-43m은 장기간의 자극 후에 화합물 1 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 세포 용해 기능 분석 및 유전자 발현 분석을 도시한다. 항-CD19 CAR-발현 T 세포를 5일 또는 6일 동안 플레이트 결합 항-이디오타입(항-ID) 항체와 인큐베이션하여 만성 자극 조건에 노출시켰다. 5일 또는 6일의 배양 기간 후에, 항-CD19 CAR-발현 T 세포를 배양물에서 제거하고 화합물 1의 존재 하에서, 0.001μM 내지 10μM의 농도 범위로 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 최대 10일까지 CD19+ 종양 구상체(tumor spheroid)와 인큐베이션하였다. 만성 자극 조건에 노출되지 않은 막 해동된 항-CD19 CAR-발현 T 세포를 대조군으로서 종양 구상체와 동시에 인큐베이션하였다. 여러 기간에 세포의 세포 용해 기능(**도 43a, 43e 및 43f**), 종양 체적 감소(**도 43b, 43c 오른쪽 패널, 43d, 43f, 43g 및 43h**), CAR T 세포 수(**도 43i**), 및 사이토카인 생산(**도 43c 왼쪽 패널 및 43j**)에 대하여 산정하였다. **도 43k**는 만성 자극 대조군 대비 장기간 자극 및 후속으로 화합물 1과의 인큐베이션 둘 모두 후에 항-CD19 CAR-T 세포에서 유전자 발현(y축) 대 만성적으로 자극되고 장기간 자극 분석에서 자극되지 않은 것과 비교한 항-CD19 CAR+ T 세포에서 유전자 발현(x축)의 log2 배수 변화(log2FC)의 도표를 도시한다. **도 43l**은 화합물 1 존재(y축) 대 화합물 1 부재(x축)의 $\log_2$ 배수 변화의 도표를 도시한다. **도 43m**은 CAR-T RNA-seq 데이터의 KEGG 경로 분석을 도시한다.

도 44a-44f는 화합물 1 또는 레날리도마이드, 또는 매개물 대조군 또는 비교를 위해 IL-2의 존재 하에서 장기간 자극을 거친 CAR-발현 T 세포에서 세포 용해 기능 및 유전자 발현의 분석을 도시한다. 장기간 자극된 CAR-발현 T 세포로부터 단리된 RNA로부터 제조된 cDNA 샘플 상에서, 또는 장기간 자극을 거치지 않은 CAR-발현 T 세포 상에서 RNA-seq에 의해 유전자 발현을 분석하였다. 화합물(예를 들어, 화합물 1 또는 레날리도마이드) 또는 IL-2 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 장기간 자극에 대해, 치료 효과(장기간 자극 대 장기간 자극 없음)에 기초하여 차등 발현(DE)을 계산하였다. **도 44a**는 만성 자극 대조군 대비 화합물 1 또는 IL-2의 존재 하에서, 장기간 자극 후에 항-CD19 CAR-발현 T 세포에서 유전자 발현(y축) 대 만성적으로 자극되고 장기간 자극 분석에서 자극되지 않은 것과 비교한 항-CD19 CAR-발현 T 세포에서 유전자 발현(x축)의 $\log_2$ 배수 변화($\log_2$FC)의 도표를 도시한다. **도 44b**는 화합물 1 존재(y축) 대 화합물 1 부재(x축)의 $\log_2$ 배수 변화의 도표를 도시한다. **도 44a** 및 **44b**에서, 발현이 증가 또는 감소한 유전자가 식별된다. **도 44c**는 화합물 1의 존재 하에서 발현의 증가 또는 감소를 보인 유전자의 유전자 세트 농축 점수를 도시한다. **도 44d**는 CAR-T RNA-seq 데이터의 KEGG 경로 분석을 도시한다. 여러 기간에 세포의 세포 용해 기능(**도 44e**) 및 사이토카인 생산(**도 44f**)에 대하여 산정하였다.

도 45a-45d는 0.1μM 및 1μM 화합물 1, 또는 매개물 대조군, 또는 재조합 IL-2(비교용)의 존재 하에서(동시) 또는 이들을 이용한 후속 치료로(구조), 만성 자극을 유도하기 위한 조건에서 자극된 세 공여체로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포를 Granta-519 종양 구상체와 인큐베이션에 의해 공배양한 것의 세포 용해 기능 및 사이토카인 생산을 도시한다. 화합물 1로 동시(**도 45a**) 또는 후속(**도 45b**) 치료한 T 세포의 종양 구상체 크기를 9일차에 측정하였고, 5일차에 수확한 상청액으로부터 화합물 1로 동시(**도 45c**) 또는 후속(**도 45d**) 치료한 T 세포의 사이토카인 농도를 측정하였다.

도 46은 다양한 농도의 화합물 1 또는 화합물 2와 인큐베이션 후에 항-CD19 자극된 CAR-발현 T 세포에서 세포내 이카로스 및 아이올로스 발현을 도시한다.

도 47a는 다양한 농도의 화합물 1 또는 화합물 2의 존재 하에서 세 공여체의 항-CD19 CAR T 세포의 증식(평균 ± SEM)을 도시한다. **도 47b**는 자극이 3μg/mL 항-ID(왼쪽 패널) 또는 30μg/mL 항-ID(오른쪽 패널)로 수행될 때 세포 생존력에 대한 다양한 농도의 화합물 1 또는 화합물 2의 효과를 도시한다. **도 47c**는 1000nM 화합물 1 또는 100nM 화합물 2로 치료한 후에 항-CD19 CAR T 세포의 세포 주기 분석을 도시한다. **도 47d**는 다양한 농도의 화합물 1 또는 화합물 2에 노출되었을 때 세포 주기의 G1 단계에서 항-CD19 CAR T 세포의 백분율을 도시한다. **도 47e**는 30μg/mL 항-ID로 24시간 또는 72시간 동안 자극되고 화합물 1 또는 화합물 2에 노출된 항-CD19 CAR T 세포에서 IFNγ, 퍼포린, 그랜자임 B 및 IL-2의 세포내 사이토카인 발현 수준을 도시한다.

도 48a는 화합물 2(10nM 또는 100nM)의 존재 하에서 만성 자극을 받은 항-CD19 CAR T 세포에서 이카로스의 발현을 도시한다. **도 48b**는 CD19-발현 표적 세포를 재투여하기 전에 화합물의 부재(대조군)와 비교하여 화합물

2(0.001μM 또는 0.01μM)의 존재 하에서 동시에 인큐베이션된 만성적으로 자극된 세포에 대하여, 시간에 따라 종양 세포 수에 의해 측정한, 세포 용해 활성을 도시한다. **도 48c**는 1μM 화합물 1(왼쪽 패널) 또는 0.001μM 또는 0.01μM 화합물 2(오른쪽 패널)과 공배양 후에 여러 기간의 Granta-519 종양 구상체의 크기를 도시한다. **도 48d**는 화합물 2의 존재 하에서 9일 후에 Granta-519 종양 구상체의 평균 종양 체적을 도시한다. **도 48e**는 5일 동안 CD19 종양 구상체와 공배양되고 화합물 1 또는 화합물 2로 치료한 만성적으로 자극된 항-CD19 CAR T 세포의 상청액으로부터 측정된 IFNɣ, IL-2 및 TNF알파의 사이토카인 수준을 도시한다.

도 49a는 CD19(K562.CD19), Raji 세포 또는 Granta-519 세포로 형질도입된 K562 세포의 세포 용해 활성에 대한 화합물 2(0.001μM 또는 0.01μM)의 효과를 도시한다. **도 49b**는 CAR T 세포와 공배양 후 9일차에 Granta-519 종양 구상체의 크기의 평균 측정치를 도시한다. **도 49c**는 5일 동안 CD19 종양 구상체와 공배양되고 화합물 1 또는 화합물 2로 치료한 만성적으로 자극된 항-CD19 CAR T 세포의 상청액으로부터 측정된 IFNɣ, IL-2 및 TNF알파의 사이토카인 수준을 도시한다.

도 50b는 화합물 2(0.001μM, 0.01μM 또는 0.1μM)의 존재 하에서 CAR T 세포와 공배양 후 9일차에 A549.CD19 종양 구상체의 크기의 평균 측정치를 도시한다. **도 50b**는 5일 동안 CD19 종양 구상체와 공배양되고 화합물 1 또는 화합물 2로 치료한 만성적으로 자극된 항-CD19 CAR T 세포의 상청액으로부터 측정된 IFNɣ, IL-2 및 TNF알파의 사이토카인 수준을 도시한다. **도 50c**는 화합물 2(0.01μM 또는 0.1μM)로 치료하고, 5일차에 측정한, A549.CD19 종양 구상체와 공배양물에서 CAR T 세포의 수를 도시한다.

도 51a는 화합물 2(0.001μM, 0.01μM 또는 0.1μM)의 존재 하에서 항-CD19 CAR T 세포와 공배양한 RL CD19+ 종양 세포의, 종양 세포 수로 측정한, 세포 용해 활성을 도시한다. **도 51b** 및 **도 51c**는 화합물 1(1μM) 또는 화합물 2(0.001μM, 0.01μM 또는 0.1μM)의 존재 하에서 항-CD19 CAR T 세포와 공배양한 RL 종양 구상체의 종양 크기를 도시한다.

도 52는 7일 후에 레날리도마이드(1000nM) 또는 화합물 2(0.1nM, 1nM 또는 10nM)의 존재 하에서 세 공여체로부터의 항-BCMA CAR T 세포의 생존력 및 수를 도시한다.

도 53a는 레날리도마이드(1000nM) 또는 화합물 2(1nM 또는 10nM)의 존재 하에서 장기간 자극 중에 세 공여체로부터의 항-BCMA CAR T 세포의 세포 용해 활성을 도시한다. **도 53b-53d**는 레날리도마이드(1000nM) 또는 화합물 2(1nM 또는 10nM)의 존재 하에서 장기간 자극 중에 세 공여체로부터의 항-BCMA CAR T 세포에서 IFN-감마(**도 53b**), IL-2(**도 53c**), 및 TNF-알파(**도 53d**)의 생산을 도시한다.

도 54는 화합물 2(1nM 또는 10nM)의 존재 하에서 7일 동안 BCMA-접합 비드로 만성 자극 중에 BCMA-발현 RPMI-8226 MM 세포를 재투여한 세 공여체로부터의 항-BCMA CAR T 세포의 세포 용해 활성을 도시한다. **도 54b-54d**는 화합물 2(1nM 또는 10nM)의 존재 하에서 만성 자극 중에 세 공여체로부터의 항-BCMA CAR T 세포에서 IFN-감마(**도 54b**), IL-2(**도 54c**), 및 TNF-알파(**도 54d**)의 생산을 도시한다.

도 55는 IMiD/CELMoD 내성 세포주 DF-15R 및 화합물 2(1nM 또는 10nM)의 존재 하에서 7일 동안 BCMA-접합 비드로 만성 자극 중에 세 공여체로부터의 항-BCMA CAR T 세포의 세포 용해 활성을 도시한다. **도 55b-55d**는 IMiD/CELMoD 내성 세포주 DF-15R 및 화합물 2(1nM 또는 10nM)의 존재 하에서 만성 자극 중에 세 공여체로부터의 항-BCMA CAR T 세포에서 IFN-감마(**도 55b**), IL-2(**도 55c**), 및 TNF-알파(**도 55d**)의 생산을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0096] T 세포 요법과 같은, T 세포 기능 또는 활성을 포함한 면역 요법, 및 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3-유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물의 투여를 수반하는 병용 요법이 본원에 제공된다. 일부 측면에서, 제공된 방법은 예를 들어 T 세포 요법(예를 들어, CAR-발현 T 세포)과 같은 입양 세포 요법을 위한 세포를 포함하는 조성물과 같은 면역 요법 또는 면역 요법제의 투여와 관련하여 T 세포 활성의 증식 및/또는 활성을 증진 또는 조절한다. 일부 구현예에서, 병용 요법은 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 및/또는 E3-유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물의 투여, 및 예를 들어 T 세포 요법(예를 들어, CAR-발현 T 세포)과 같은 입양 세포 요법을 위한 세포를 포함하는 조성물과 같은 T 세포 요법의 투여를 포함한다.

[0097] 입양 세포 요법과 같은 T 세포 기반 요법(다른 입양 면역 세포 및 입양 T 세포 요법뿐만 아니라 키메라 항원 수용체(CAR) 및/또는 다른 재조합 항원 수용체와 같은 관심 질병 또는 장애에 특이적인 키메라 수용체를 발현하는 세포의 투여를 수반하는 것을 포함)은 암 및 기타 질병 및 장애의 치료에 효과적일 수 있다. T 세포의 표면 상

에서 키메라 항원 수용체(CAR)와 같은 재조합 수용체의 조작된 발현은 T 세포 특이성의 방향 전환을 가능하게 한다. 임상 연구에서, CAR-T 세포, 예를 들어 항-CD19 CAR-T 세포는 백혈병과 림프종 환자 모두에서 지속적인, 완전 관해(complete response)를 생성했다(Porter et al. (2015) Sci Transl Med., 7:303ra139; Kochenderfer (2015) J. Clin. Oncol., 33: 540-9; Lee et al. (2015) Lancet, 385:517-28; Maude et al. (2014) N Engl J Med, 371:1507-17).

[0098] 특정 맥락에서, 입양 세포 요법에 대한 이용 가능한 접근법이 항상 완전히 만족스럽지 않을 수 있다. 예를 들어, 특정 경우에, CAR T 세포 지속성이 림프종을 가진 많은 대상체에서 검출될 수 있다 하더라도, ALL을 가진 대상체에 비해 NHL을 가진 대상체에서 보다 적은 완전 관해(complete response, CR)가 관찰되었다. 보다 구체적으로, CAR T 세포 주입 후에 최대 80%의 보다 높은 전체 반응률(47% 내지 60%의 CR률)이 보고되었지만, 일부 반응은 일시적이며 대상체는 지속적인 CAR T 세포의 존재 하에 재발하는 것으로 나타났다(Neelapu, 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH): 2016; San Diego, CA, USA. Abstract No. LBA-6.2016; Abramson, Blood. 2016 Dec 01;128(22):4192). 다른 연구에서 40%의 장기간 CR률이 보고되었다(Schuster, Ann Hematol. 2016 Oct;95(11):1805-10).

[0099] 일부 측면에서, 상기에 대한 설명은 CAR 발현 T 세포 순환의 면역학적 탈진 및/또는 T 림프구 집단의 변화이다. 일부 맥락에서, 최적 효능은 투여된 세포가 표적, 예를 들어 표적 항원을 인식하고 결합하는 능력, 대상체, 종양 및 이의 환경 내에서 적절한 부위로 왕래, 국소화 및 성공적으로 진입하는 능력에 따라 달라질 수 있다. 일부 맥락에서, 최적 효능은 투여된 세포의: 활성화되고, 증폭되고, 세포 독성 사멸 및 사이토카인과 같은 다양한 인자의 분비를 포함한 다양한 효과기 기능을 발휘하고, 장기간을 포함하여 지속되고, 특정 표현형 상태(예컨대 장기 지속 기억의, 덜분화된, 효과기 상태)로의 분화, 전환 또는 재프로그래밍에 관여하고, 질병의 국소 미세환경에서 면역 억제 상태를 피하거나 감소시키고, 클리어런스 및 표적 리간드 또는 항원에 대한 재노출 후에 효과적이고 강력한 면역기억반응을 제공하고, 그리고 탈진, 아네르기, 말초 내성, 말단 분화 및/또는 억제 상태로의 분화를 피하거나 감소시키는, 능력에 따라 달라질 수 있다.

[0100] 일부 구현예에서, 조작된 세포의 노출 및 지속성은 대상체에 투여 후 감소 또는 하락한다. 하지만, 관찰에 따르면 일부 경우에 재조합 수용체를 발현하는 투여된 세포에 대한 대상체의 노출이 증가(예를 들어, 시간에 따라 세포 수 또는 기간의 증가)하면 입양 세포 요법에서 효능과 치료 결과를 향상시킬 수 있다는 것을 나타낸다. 다수의 임상 시험에서 다양한 CD19-발현 암을 가진 대상체들에게 상이한 CD19-표적화 CAR-발현 T 세포의 투여 후 실시된 예비 분석은 CAR-발현 세포에 대한 더 크고 및/또는 더 긴 노출 정도와 치료 결과 사이에 상관관계가 있음을 밝혔냈다. 상기 결과는 중증의 또는 심각한 종양 부담을 가진 개인에게서조차 환자의 생존 및 완화를 포함하였다.

[0101] 일부 구현예에서, 장기적인 자극 또는 항원에 대한 노출 및/또는 종양 미세 환경의 조건 하에서 노출 후, T 세포는 시간이 지남에 따라 기능 저하가 되고/거나 탈진 상태와 관련된 특징을 나타낼 수 있다. 일부 측면에서, 이는 항원에 대한 T 세포의 지속성 및 효능을 감소시키고 효과적인 능력을 제한한다. CAR T 세포의 효능 및 기능을 향상하기 위한, 구체적으로 기능 저하 또는 탈진 상태를 최소화, 감소, 예방 또는 역전시키기 위한 방법이 필요하다.

[0102] 제공된 방법은 예를 들어 T 세포 요법(예를 들어, CAR-발현 T 세포)과 같은 입양 세포 요법을 위한 세포를 포함하는 조성물과 같은 T 세포 요법, 및 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법 및 용도에서 사용하기 위한 면역 조절 화합물은 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제인 E3 연결효소 조절 화합물이다. 일부 구현예에서, 제공된 방법 및 용도에서 사용하기 위한 면역 조절 화합물은 레날리도마이드이다. 일부 구현예에서, 제공된 방법 및 용도에서 사용하기 위한 면역 조절 화합물은 화합물 1(3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온)이다. 일부 구현예에서, 제공된 방법 및 용도에서 사용하기 위한 면역 조절 화합물은 화합물 2((S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온)이다.

[0103] 구조식 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온을 가지거나, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물이거나, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체 또는 이의 다형체인, 레날리도마이드는 현재 다발성 골수종(MM) 및 외투 세포 림프종(MCL)의 치료를 위해 허용된, 그리고 활성화된 B 세포 면역 표현형의 확산성 거대 B 세포 림프종의 치료를 위해 임상 시험을 하고 있는 면역 조절 의약물이다. 일부 경우에, 레날리도마이드는 E3 유비퀴틴 리가아제 세레블론(CRBN)의 활성을 조절

하고, 이는 이카로스 및 아이올로스 전사인자의 유비퀴틴화 증가로 이어지고, 이는 결국 종양 세포의 표면에서 다양한 수용체의 발현의 변화를 초래함으로써 적어도 부분적으로 항종양 면역 반응을 증가시킨다(예를 들어, 문헌[Otáhal et al. (2016) *Oncoimmunology.*, April; 5(4): e1115940] 참조).

[0104] 구조식 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온을 가지거나, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 이의 라세미 혼합물인, 화합물 1은 1차 종양 성장을 직접적으로 약화시키고, 면역 억제성 종양 미세 환경을 조절하고 더 강력한 항-종양 염증 반응을 촉진할 수 있는 다면 발현성 저분자인 면역 조절 의약물이다. 화합물 1은 B 세포에 대하여 항-증식 활성을 발휘하고 B 세포 림프 악성 종양에서 종양을 표적화하는 단일 제제 치료로서 평가되고 있다.

[0105] 구조식 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온을 가지거나 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 이의 라세미 혼합물인, 화합물 2 또한 전사인자인 아이올로스 및 이카로스의 유비퀴틴화를 유도하는 CRBN을 조절하는 세레블론(CRBN) E3 연결효소 조절 화합물이다. 일부 측면에서, 유비퀴틴화는 프로테아좀-의존적 분해(degradation)를 증가시킨다. 화합물 2는 레날리도마이드 및 포말리도마이드보다 더 강력하게 CRBN에 결합하고, 아이올로스 및 이카로스를 분해하는 데 더 효율적이다. 본원에 나타난 바와 같이, 화합물 2 또한 화합물 1 대비 이카로스 및 아이올로스를 분해하는 데 10 내지 20배 더 강력하다. 화합물 2는 림프종 세포에 직접적인 항-증식 효과를 가지고 있다. 본원에 나타난 바와 같이, 화합물 2는 또한 T 세포 기능을 증강시킨다.

[0106] 화합물 1, 화합물 2 및 레날리도마이드와 같은 면역 조절 의약물은 이카로스족 전사인자의 분해를 통해 악성 림프구에 직접적으로 영향을 미치는 것으로 나타났다. 상기 화합물들의 분자 표적은 쿨린(Cullin) 4 RING E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 기질 수용체인, 단백질 세레블론(CRBN)으로 식별되었다. CRBN 내의 소수성 트리-트립토판 포켓에 결합하면 아이올로스(IKZF3)및 이카로스(IKZF1)를 포함한 여러 단백질 기질의 모집, 유비퀴틴화 및 후속적인 프로테아좀에 의한 분해를 증진한다. (Fischer, *Nature*. 2014 Aug; 512, 49-53; Chamberlain, *Nat Struct Mol Biol.* 2014 Sep;21(9):803-9; Gandhi, *Br J Haematol.* 2014 Mar;164(6):811-21; Lu, *Science*. 2014 Jan 17;343(6168):305-9; 및 Krönke, *Oncoimmunology*, 2014; 3(7): e941742.) 이카로스는 골수 분화의 미성숙기에 발현되고 초기 호중구 분화를 조절한다(Dumortier *et al.* (2003) *Blood* 101:2219). 따라서, 일부 경우에, 대상체에 면역 조절 화합물(예를 들어, 화합물 1)의 투여 등에 의한 이카로스의 고갈은 일부 경우에 호중구 감소증을 초래할 수 있다. B 세포 림프종에 대한 항-종양 활성을 유지하면서 호중구 감소증을 완화하기 위해서는, 5일 동안 4mg의 화합물 1을 투여한 후 2일의 휴식 기간(5/7일)이 DLBCL이 있는 대상체의 치료를 위한 최대 허용량(MTD)인 것으로 밝혀졌다(Carpio *et al.* (2015) *Blood*, 126:1594). 또한, 국제 출원 공개 번호 WO2017096024를 참조한다.

[0107] 악성 B 세포에 대한 세포 자율 활성 외에도, 화합물 1과 같은 E3 연결효소 조절 화합물은 T 세포 및 NK 세포와 같은 면역 세포에 공자극 효과를 또한 발휘한다. 이 활성은 또한 활성화 분자 및 인터루킨-2(IL-2) 발현과 같은 사이토카인의 음성 조절인자인, 아이올로스 및 이카로스의 CRBN 매개 분해를 통해 나타나는 것으로 나타났다. (Gandhi, *Br J Haematol.* 2014 Mar;164(6):811-21, Krönke, *Oncoimmunology*, 2014; 3(7): e941742.).

[0108] 제공된 방법은 기술된 바와 같이 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)이 T 세포의 하나 이상의 사이토카인, 세포 독성, 증폭, 증식 및 지속성을 생성하는 능력과 관련된 기능을 포함한 T 세포 기능을 향상시킨다는 관찰에 기초한다. 일부 측면에서, 제공된 방법은 T 세포 요법(예를 들어, CAR-발현 T 세포)의 투여와 관련된 T 세포 활성의 증식 및/또는 활성을 증진 또는 조절한다. 상기 방법 및 용도는 향상된 또는 더 큰 T 세포 기능성을 제공 또는 달성하고, 그로 인해 향상된 항-종양 효능을 제공하는 것으로 확인된다.

[0109] T 세포 기능을 강화하는 것에 더하여, 상기 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 T 세포 신호 전달을 증가시키고/거나 만성(장기적) 자극 후에 분화에 의해 조절된 하나 이상의 유전자를 변경함에 의한 것을 포함하여, T 세포 탈진을 역전, 지연 또는 예방하는 데 효과를 나타내는 것으로 본원에서 또한 확인된다. 따라서, 일부 경우에 T 세포 활성을 증가 또는 강화시키는 제제가 세포를 탈진된 상태로 몰아넣을 수 있는 반면, 상기 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 활성은 T 세포 활성에 강화 효과를 발휘하기 위해 T 세포 탈진으로부터 분리되는 것으로 본원에서 확인된다. 일부 구현예에서, 상기 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 화합물 투여를 수반하는

제공된 방법은 나이브 T 세포의 활성을 강화하고, 탈진을 지연, 제한, 감소, 억제 또는 예방할 수 있다.

[0110] 더욱이, 본원의 관찰은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)이 세포가 탈진의 특징을 나타낸 후에 하나 이상의 T 세포 활성을 복구하거나 부분적으로 복구하는 등에 의해 T 세포 탈진으로부터 T 세포를 구조하는 데 활성을 나타내는 것을 보여준다. 주목할만한 점은, 본원의 결과가 만성적으로 자극되어 탈진된 T 세포의 특징을 나타내는 T 세포를 본원에 기술된 화합물 1과 같은 면역 조절 화합물에 노출하면 활성을 회복할 수 있거나 활성이 복구 또는 부분 복구됨을 보여준다는 것이다. 이러한 결과는 일부 경우에 상기 면역 조절 화합물에 의해 유도된 하류 조절제인 인터루킨 2(IL-2)에서는 관찰되지 않는다. 본원의 관찰은 제공된 방법이 또한 예컨대 치료를 받은 특정 그룹의 대상체에서 특정 대체 방법과 비교하여 향상된 또는 더 지속되는 반응을 달성할 수 있음을 뒷받침한다.

[0111] 이러한 관찰은 CAR T 세포를 기능이 저하(예를 들어, 세포 용해 및 IL-2 분비 감소)되도록 하기 위해 만성 자극 분석법을 사용하여 이루어졌다. 이 모델을 사용하여, 기능 저하의 탈진 상태로 이르는 조건에 노출 중에(동시) 또는 이후에(구조) 존재할 때 CAR T 세포 기능에 대한 E3 연결효소를 억제하는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 영향을 산정하기 위해 CAR T 세포를 조사하였다. 항원 재투여 시, 본원에 제공된 연구결과는 상기 조건 중에 CAR T 세포의 동시 치료는 CAR T 세포 기능 저하와 관련된 활성 및 유전자 시그니처(gene signature)를 포함한 활성 및 표현형을 역전시키고 더 많은 효과기 기능을 보존함을 입증한다. 마찬가지로, 결과는 E3 연결효소를 억제하는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)이 탈진된 T 세포의 사이토카인 생산 및 세포 용해 활성을 포함하여 T 세포 기능을 구조 또는 복구할 수 있음을 보여준다. 또한, 이 결과는 상이한 표적 항원 및 상이한 CAR에서도 확인되었다.

[0112] 일부 구현예에서, 레날리도마이드 또는 화합물 1과 같은 면역 조절 화합물에 의해 관찰된 바와 같은 T 세포 탈진에 대한 효과는 IL-2에 의해 관찰되거나 유도되지 않는다. 일부 구현예에서, T 세포 탈진을 감소, 예방 또는 지연시키거나 탈진된 T 세포에서 T 세포 활성을 구조 또는 복구하는 능력과 같은 상기 효과는 생리학적으로 적절한 양 또는 치료적 유효량의 IL-2에 의해서는 유도되지 않는다. 일부 구현예에서, T 세포 탈진을 감소, 예방 또는 지연시키거나 탈진된 T 세포에서 T 세포 활성을 구조 또는 복구하는 능력과 같은, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1)에 의해 유도된 효과는 IL-2, 예컨대 생리학적으로 적절한 양 또는 치료적 유효량의 IL-2에 의해 관찰 또는 유도되는 것보다 약 1.2배, 2.0배 3.0배, 4.0배, 5.0배, 6.0배, 7.0배, 10.0배 또는 그 이상 더 크게 유도된다.

[0113] 본원에 제공된 관찰은 또한 E3 연결효소를 억제하는 면역 조절 화합물이 CAR T 세포에 의한 효과기 사이토카인 생산을 증가시키는 동시에 증식률을 늦추는 데 활성을 나타냄을 입증한다. 이 결과는 T 세포의 생존력에 대한 상기 화합물의 효과 때문은 아니다. 이 증식에 대한 효과는 다양한 농도에서 관찰되었고, G1기에 T 세포의 축적 때문인 것으로 밝혀졌다. 이 증식률로부터 효과기 사이토카인 생산의 분리는 효능을 제한할 수도 있는 생체 내 T 세포의 분화를 제한하는 등에 의해 임상적으로 유익할 수 있다.

[0114] 제공된 연구결과는 T 세포를 수반하는 예컨대 입양 T 세포 요법의 투여를 수반하는 방법에서, 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 병용 요법은 T 세포 활성을 강화하고 T 세포 탈진을 감소, 예방 또는 지연시키거나 T 세포 탈진으로부터 세포를 구조하는 등에 의해 T 세포 요법의 기능 향상을 달성한다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 세포 요법(예를 들어, 조작된 세포의 투여)과 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)의 병용은 T 세포 요법의 하나 이상의 기능 및/또는 효과, 예컨대 지속성, 증폭, 세포 독성 및/또는 치료 성과, 예를 들어, 종양 부담 또는 다른 질병이나 표적 세포를 사멸시키거나 줄이는 능력을 향상하거나 증진한다.

[0115] 특정 측면에서, 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 항원과의 조우 이후를 포함하여 활성화 이후에 T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포)의 세포의 기능 및/또는 생존의 지속을 촉진하는 것이 본원에서 확인된다. 일부 측면에서, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2는 예컨대 탈진 또는 세포 사멸을 예방함에 의해, 상기 T 세포가 장기적으로 지속되거나 기능하는 능력을 증가시킨다. 특정 구현예에서, E3 연결효소의 억제제인 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)을 이용한 병용 요법은 B 세포 악성 종양에서 종양 미세 환경을 조절하고, CAR T 세포의 항-종양 기능 지속을 향상함으로써 CAR T 세포의 활성을 증진하고 연장시키기 위한 유용한 치료적 접근법을 제공할 수 있다. 일부 경우에, 상기 화합물은 림프종 세포에 직접적인 항-종양 효과를 가질 수도 있다. 일부 구현예에서, 상기 향상은 T 세포 요법(예를

들어, CAR T 세포) 또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)을 단독으로 투여하는 것을 수반하는 단일요법으로 치료한 대상체에서와 비교하여 병용 요법이 향상된 전체 반응(예를 들어, 종양 부담의 감소) 및/또는 생존 증가를 나타내는 결과를 가져올 수 있다. 일부 측면에서, 제공된 방법은 다른 치료와 비교하여, 예컨대 T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포) 또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1)을 단독으로 투여하는 것을 수반하는 단일요법과 비교하여, 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상 전체 반응 및/또는 생존을 증가시킨다.

[0116] 제공된 방법은 T 세포 조절 효과를 나타내기 위한 유효량으로 화합물 1을 투여하는 것을 포함한다. 기술된 바와 같은 예시적인 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)의 특정 투여량은 T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포 요법)의 T 세포 기능을 증가시키거나 강화하는 것으로 본원에서 확인된다. 일부 경우에, 너무 높은 투여량은 T 세포 기능에 부정적인 영향을 줄 수 있다. 본원에 나타난 바와 같이, 생리학적으로 적절한 농도(10 또는 100nM)에서 화합물 1의 장기적인 치료는 CAR-발현 T 세포의 장기 증식 잠재력을 증가시킬 수 있는 반면 더 높은 농도(예를 들어, 500mM)는 장기 제품 성능에 해로울 수 있다. 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 1의 단위 용량은 (약) 1mg 내지 약 10mg, 예컨대 (약) 1mg 내지 약 5mg이다. 이 단위 용량은 치료 과정에서 또는 순환 요법으로 매일 투여될 수 있다.

[0117] 면역 조절 의약물 레날리도마이드의 T 세포 효능 활성은 화합물 1보다 더 낮음에도, 레날리도마이드에서도 비슷한 결과가 확인된다. CAR-발현 T 세포에서, 레날리도마이드 또는 화합물 1의 존재 하에서 농도 의존적 방식으로 비슷한 최대 효과 농도 절반(EC50) 값에서 이카로스 발현은 감소하였지만, 화합물 1 치료 이후에 이카로스 손실 규모는 더 커졌다. 특정 구현예에서, 40 내지 150nM 화합물 1의 단위 용량(~1mg 단위 용량 수준과 연관됨)은 T 세포(예를 들어, CAR-발현 T 세포)에서 50% 이카로스 분해라는 결과가 나온다. 또한, 시험관 내 연구에서 CD19-유도 CAR-발현 T 세포에 의한 항원-의존적 사이토카인 생산에 대한 화합물 1의 효과는 매개물 대조군 또는 등몰 농도의 레날리도마이드와 비교하여 IFNɣ 및 IL-2의 수준 증가를 보여주었다. 따라서, 제공된 방법에 따라 화합물 1을 투여하는 것은 조작된 T 세포의 T 세포 기능 및 활성을 강화 및/또는 복구함으로써 암 치료를 위한 CAR-발현 세포의 활성을 증가시킬 수 있고, 일부 측면에서, 또한 세포 자율적인 항종양 효과를 나타낼 수 있다.

[0118] 특정 구현예에서, 화합물 2는 제공된 임의의 방법에서 사용될 수 있다. 기술된 바와 같이, 연구결과는 화합물 2가 화합물 1보다 10 내지 20배 더 강력하고 따라서 화합물 2보다 더 강력함을 나타낸다. 일부 구현예에서, 제공된 방법은 T 세포 조절 효과를 나타내기 위한 유효량으로 화합물 2를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 유효량은 동일 또는 유사한 효과에 대해 화합물 1의 양보다 10 내지 20배 더 적다. 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 2의 단위 용량은 (약) 0.1mg 내지 약 1mg, 예컨대 (약) 0.3mg 내지 약 0.6mg이다. 이 단위 용량은 치료 과정에서 또는 순환 요법으로 매일 투여될 수 있다.

[0119] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물의 병용은 하나 이상의 성과 또는 기능적 속성을 향상시키지만, T 세포에서 하나 이상의 부작용 또는 원치 않는 변화에는 영향을 주지 않는데, 예컨대 세포가 활성화되거나, 하나 이상의 원하는 사이토카인을 분비하거나, 증폭하거나 및/또는 지속하는 능력을 감소시키지 않으며, 예를 들어, 이는 다른 조건은 동일하지만 면역 조절 화합물의 부재 하의 조건에서 배양된 세포와 비교하여 시험관 내 분석에서 측정한 바와 같다. 따라서 일부 구현예에서, 일반적으로 기능성의 예를 들어 CAR T 세포 기능성의 원하는 하나 이상의 다른 특성을 떨어뜨리지 않고, T 세포 기능 또는 표현형에서, 예를 들어, 내재하는 T 세포 기능성 및/또는 내재하는 T 세포 표현형에서, 향상을 가져오는 방법 및 조합물이 제공된다.

[0120] 일부 구현예에서, 제공된 방법은 T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포 요법)을 강화할 수 있고, 일부 측면에서, 이는 치료 성과를 향상할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체에서 T 세포 요법의 세포가 약한 증폭을 나타내고, 탈진되고, 지속성 감소를 나타내는 대상체에서 및/또는 다른 용법에 내성이 있거나 불응성이고, 공격성 또는 고위험 암이고, 및/또는 다른 유형의 암과 비교하여 또는 상이한 CAR T 세포 요법의 투여와 비교하여 상기 면역 조절 화합물 없이 투여된 CAR T 세포 요법에 상대적으로 낮은 반응률을 나타내거나 나타낼 가능성이 있는 대상체에서 특히 장점이 있다.

[0121] 일부 구현예에서, 제공된 방법은 T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포)이 탈진의 특징을 나타낼 수 있거나 나타낼 가능성이 있는 시점에 사용된다. 일부 구현예에서, 탈진 표현형은 T 세포가 피크 증폭에 도달하고 대상체의 혈액에서 수가 감소하기 시작한 후에 명백하다. 일부 구현예에서, T 세포 요법(CAR T 세포)의 T 세포를 E3 연결효소를 억제하는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)에 노출 또는 접촉시키는 방법은 T 세포를 항원에 노출하기 바로 전 시점(기준선) 또는 세포가 항원에 노출되었지만 계속 증식 중이고 아직 피크 증폭에 도달하지 않은 시점과 비교하여 T 세포가 기능 저하 또는 탈진 상태의 증가를 나타내는 시점

에 수행된다. 일부 구현예에서, 기능 저하 또는 탈진 상태의 증가는 이전 이른 시점과 비교하여 탈진 표지자의 발현 증가에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 탈진 표지자의 발현 증가와 같은 기능 저하 또는 탈진 상태의 증가는 T 세포 요법이 표적화한 항원과 관련된 질병 또는 병태를 가진 대상체에 T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포)을 투여한 이후 시점에 발생한다. 대상체에 투여 후에 말초 혈액 내 T 세포와 같은 T 세포는 PD-1, TIM-3 및 LAG-3과 같은 세포 활성화 또는 탈진 표지자에 대해 모니터링될 수 있다.

[0122] 일부 측면에서, 제공된 방법은 예를 들어 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 12 내지 15일에 상기 세포, 또는 이의 CD8+ 또는 CD3+ 서브세트의 10 μL 미만, 예컨대 5 μL 또는 1 μL 미만이 혈액에서 검출 가능한 대상체에서 T 세포의 지속성 결여 및/또는 탈진을 극복하는 것과 같이 T 세포 요법을 증진, 증가 또는 강화할 수 있다. 일부 구현예에서, T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포)의 투여를 받은 대상체에서 대상체 내의 예컨대 대상체의 생물학적 샘플 내의, 예를 들어 대상체의 혈액 내의 상기 요법의 T 세포의 존재, 부재 또는 수준을 모니터링한다. 일부 구현예에서, 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)이, T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포)을 받았지만 상기 세포가 약하게 증폭되고/거나 대상체의 샘플(예를 들어, 혈액 샘플) 내 임계값 수준 이하인 대상체에게, 대상체 내 CAR T 세포의 강력 또는 튼튼한 증폭이 T 세포 요법(예를 들어 CAR-T), 일부 경우에 동일한 T 세포 요법(예를 들어, 동일한 CAR T 세포)이 투여된 복수의 대상체에서 통상적으로 관찰되는 시점에, 투여된다. 일부 측면에서, 만일 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 12 내지 15일에 상기 세포, 또는 이의 CD8+ 또는 CD3+ 서브세트의 10 μL 미만, 예컨대 5 μL 또는 1 μL 미만이 혈액에서 검출 가능하면, 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)이 투여된다.

[0123] 특정 측면에서, 제공된 방법은 T 세포 요법에 대한 피크 반응이 관찰되었으나 상기 반응, 예를 들어 T 세포의 존재 및/또는 종양 부담의 감소가 감소되었거나 더 이상 검출 가능하지 않은 대상체에서 T 세포 요법을 증진, 증가 또는 강화할 수 있다. 일부 측면에서, 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은: (i) T 세포 요법의 피크 또는 최대 수준의 세포가 대상체의 혈액에서 검출 가능하고/거나; (ii) 혈액에서 검출 가능해진 뒤, 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포 수가 검출 가능하지 않거나 감소되거나, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점에 비해 감소되고/거나; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포 수가 T 세포 요법의 투여 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 피크 또는 최대 세포 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상 감소되고/거나; (iv) T 세포 요법의 피크 또는 최대 수준의 세포가 대상체의 혈액에서 검출 가능한 이후 시기에, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 또는 이로부터 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 중 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만의 전체 말초 혈액 단핵세포(PBMC)이고/거나; (v) 대상체가 T 세포 요법으로 치료 후 관해된 이후 질병 진행을 나타내고/거나 재발하였고/거나; (iv) 대상체가 T 세포의 투여 이전 또는 이후 시점 및 면역 조절 화합물의 투여 개시 전 시점에서의 종양 부담에 비해 종양 부담 증가를 나타낸; 후 일주일 이내에, 예컨대 1, 2 또는 3일 이내에 대상체에 투여된다.

[0124] 일부 구현예에서, 상기 방법은 질병 또는 병태, 예를 들어 B 세포 악성 종양 또는 혈액성 악성 종양을 치료하는 데, 그리고 특히 T 세포 요법 단독, 예컨대 입양 세포 요법을 위한 세포를 포함한 조성물, 예를 들어, 예컨대 T 세포 요법(예를 들어, CAR-발현 T 세포)으로 치료한 것에 대한 반응, 예를 들어 완전 관해 반응이 다른 T 세포 요법을 이용한 치료 또는 다른 질병 또는 악성 종양의 치료와 비교하여 상대적으로 낮고/거나(예를 들어, 그렇게 치료된 대상체의 (약) 60% 미만, 약 50% 미만 또는 약 45% 미만에서 CR) 대상체가 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2) 단독으로 치료한 것에 반응하지 않는 경우, 상기 질병, 병태 또는 악성 종양을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0125] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 병용 요법은, 입양 세포 요법을 위한 세포를 포함한 조성물과 같은 T 세포 요법(예를 들어, CAR-발현 T 세포)의 투여 개시 후에, 암을 가진 대상체가 T 세포 요법으로 치료 후 관해(remission) 이후 재발한 경우, 이 암을 가진 대상체에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 관해 후 재발한 대상체에 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)이 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 병용 요법은, 투여된 면역 조절 화합물의 양이 단일 제제로서 및/또는 T 세포 요법의 투여 부재 하에서, 질병 또는 병태 또는 증상 또는 이의 결과를 개선, 감소 또는 예방하기에 충분하지 않은, 예컨대 대상체 내 질병 또는 병태 또는 증상 또는 이의 결과를 개선, 감소 또는 예방하기에 충분하지 않은 경우, 이 질

병 또는 병태, 예를 들어 암을 가진 대상체에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 이에 의해 상기 방법은 질병 또는 병태의 증상 또는 결과 또는 부담을 (i) 선택적으로 질병 또는 병태를 가진 대상체의 집단 내 평균으로, 면역 조절제 단독 투여에 의해 효과가 있는 감소 또는 개선의 정도, 및 (ii) 선택적으로 질병 또는 병태를 가진 대상체의 집단 내 평균으로, T 세포 요법 단독 투여에 의해 효과가 있는 감소 또는 개선의 정도를 조합한 것보다 더 큰 정도까지 감소시키거나 개선한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 예를 들어 질병 또는 병태를 가진 대상체의 집단 내 평균과 비교하여, 상기 질병의 증상, 결과 또는 부담을 (약) 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 6.0배, 7.0배, 8.0배, 9.0배, 10.0배, 20.0배, 30.0배, 40.0배, 50.0배 또는 그 이상 감소시키거나 개선한다.

[0126] 일부 구현예에서, 제공된 병용 요법은 재조합 항원 수용체(예를 들어, CAR T 세포)의 최적의 자극이 달성이 어렵고/거나 지속적으로 관찰되지 않는, 특정 질병 또는 병태, 예를 들어 암을 치료하는 것과 관련하여 사용된다. 일부 구현예에서, 최적의 자극보다 적은 것은 생체 내에서, 예를 들어, 종양에서 또는 그에 대한 질병 항원의 낮은 또는 도달할 수 없는 수준의 결과일 수 있다. 일부 구현예에서, NHL(예를 들어, 고위험 또는 공격성 NHL)과 같은, 예컨대 DLBCL 같은 특정 암 및/또는 만성 림프성 백혈병(CLL)은 내재하는 T 세포 기능성의 결함 또는 감소와 관련이 있을 수 있고, 이는 일부 경우에 질병 자체에 의해 영향을 받는다. 예를 들어, CLL 및 NHL과 같은 많은 암(예를 들어, DLBCL)의 발병기전은 예컨대 예를 들어 종양 미세 환경 내 하나 이상의 인자에 의해 추동된, T 세포의 면역 억제로 인해 종양 성장 촉진 및 면역감시 회피로 이어지는 면역결핍과 관련이 있을 수 있다. 일부 경우에, 입양 세포 요법과 관련하여 사용하기 위해 상기 환자들의 암으로부터 수득된 내재적인 T 세포 결함을 완화하면 입양 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포 요법)에 대한 더 강력한 반응을 제공할 수 있다. 일부 경우에, 최적의 자극보다 적은 것은 대상체에 투여된 조작된 T 세포 상의 CAR의 발현 수준 차이 때문일 수 있다. 상기 구현예 중 어느 하나에서, 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 대상체의 생체 내 상기 T 세포의 자극 또는 활성을 증진할 수 있다.

[0127] 제공된 방법의 일부 구현예에서, 투여된 유전자 조작된 세포의 하나 이상의 특성은 기준 조성물의 투여된 세포와 비교하여 향상되거나 증가하거나 더 커질 수 있는데, 예컨대 대상체에서 상기 투여된 세포의 증폭 및/또는 지속성이 증가 또는 연장되거나 항원으로 재자극 시 면역기억반응이 증가하거나 더 커질 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 증가는 기준 세포 조성물의 투여 시 동일한 특성 또는 특징과 비교하여 상기 특성 또는 특징의 적어도 1.2배, 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배 또는 적어도 10배 증가일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 특성 또는 특징 중 하나 이상의 증가는 유전자 조작된 세포의 투여 및 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)의 투여 개시 후 7일 내, 14일 내, 21일 내, 한 달 내, 두 달 내, 세 달 내, 네 달 내, 다섯 달 내, 여섯 달 내 또는 12달 내에 관찰될 수 있거나 존재한다.

[0128] 일부 구현예에서, 기준 세포 조성물은 암을 가지고 있지 않거나 가진 것으로 의심되지 않는 대상체의 혈액으로부터의 T 세포의 조성물일 수 있거나 또는 면역 조절 화합물의 존재 하에서 인큐베이션 또는 투여되지 않은 것을 제외하고는 동일한 또는 실질적으로 동일한 조건에서 수득, 단리, 생성, 생산, 인큐베이션 및/또는 투여된 T 세포의 집단이다. 일부 구현예에서, 기준 세포 조성물은 동일한 재조합 수용체(예를 들어, CAR)의 발현을 포함하여 실질적으로 동일한 유전자 조작된 세포를 함유한다. 일부 측면에서, 상기 T 세포는 동일하게 또는 실질적으로 동일하게 처치되는데, 예컨대 비슷하게 제조되고, 비슷하게 제형화되고, 동일한 또는 거의 동일한 투여량 및 기타 비슷한 인자로 투여된다.

[0129] 일부 구현예에서, 제공된 방법은 유전자 조작된 세포가 투여된 대상체에서 지속성 증가 및/또는 더 나은 효능을 가져온다. 일부 구현예에서, 대상체에서 CAR-발현 T 세포와 같은 유전자 조작된 세포의 지속성은 기준 세포 조성물의 투여, 예를 들어, T 세포 요법의 투여를 수반하나 면역 조절 화합물의 투여의 부재 하에서 이루어지는 방법과 같은 다른 방법에 의해 달성될 수 있는 것과 비교하여 더 크다. 일부 구현예에서, 지속성은 적어도 (약) 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 100배 또는 그 이상 증가한다.

[0130] 일부 구현예에서, 투여된 세포의 지속성의 정도 또는 범위는 대상체에 투여 후에 검출 또는 정량화할 수 있다. 예를 들어, 일부 측면에서, 대상체의 혈액 또는 혈청 또는 기관 또는 조직(예를 들어, 질병 부위)에서 재조합 수용체(예를 들어, CAR-발현 세포)를 발현하는 세포의 양을 산정하기 위해 정량적 PCR(qPCR)을 사용한다. 일부 측면에서, 지속성은 DNA 마이크로그램당 수용체, 예를 들어, CAR을 암호화하는 DNA 또는 플라스미드의 카피수로

또는 샘플, 예를 들어 혈액 또는 혈청 마이크로리터당 수용체 발현, 예를 들어, CAR 발현 세포 수로 또는 샘플 마이크로리터당 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 백혈구 또는 T 세포의 총 수당으로 정량화된다. 일부 구현예에서, 일반적으로 수용체에 특이적인 항체를 사용하여 수용체를 발현하는 세포를 검출하는 유세포 분석법도 수행될 수 있다. 세포 기반 분석법 또한 수용체에 의해 인식되는 항원을 발현하거나 질병 또는 병태의 세포에 대해 반응, 예를 들어 세포 독성 반응을 유도하고 및/또는 중화하고 및/또는 이에 결합할 수 있는 세포와 같은 기능성 세포의 수 또는 백분율을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 상기 구현예의 어느 하나에서, 대상체에서 투여된 세포와 내인성 세포를 구분하기 위해 재조합 수용체(예를 들어, CAR 발현 세포)와 관련된 다른 표지자의 발현 정도 또는 수준을 사용할 수 있다.

[0131] 예컨대 세포, 세포를 함유한 조성물 및/또는 면역 조절 화합물을 조작, 제조 및 생산하기 위한 방법, 및 제공된 병용 요법 방법에 따라, 세포 및/또는 면역 조절 화합물을 함유하고 사용, 생산 및 투여하기 위한 키트 및 디바이스가 또한 제공된다.

[0132] 본 출원에서 언급된 특허 문헌, 과학 논문 및 데이터베이스를 포함한 모든 출판물은 각각의 개별 출판물이 개별적으로 참조로 통합된 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 포함된다. 본원에 제시된 정의가 본원에 참조로 포함된 특허, 출원, 공개된 출원 및 기타 출판물에 제시된 정의와 상반되거나 달리 부합하지 않는 경우, 본원에 제시된 정의가 본원에 참조로 포함된 정의보다 우선한다.

[0133] 본원에 사용된 섹션 제목은 단지 조직화를 위한 목적이며 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0134] **I.병용 요법**

[0135] 대상체에 1) 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2) 및 2) T 세포 요법, 예를 들어, CAR-발현 세포, 예를 들어, T 세포의 병용 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 질병 또는 장애, 예를 들어, 암 또는 증식성 질병을 치료하기 위한 병용 요법 방법이 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 면역 조절 화합물은 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제이다. 일부 구현예에서, T 세포 요법은 질병 또는 장애, 예를 들어, 암 또는 증식성 질병과 관련된 항원을 특이적으로 인식하고/거나 표적화하는 T 세포를 포함하는 입양 면역 세포 요법이다. T 세포 요법을 포함하는 조성물 및/또는 면역 조절 화합물을 포함하는 조성물을 함유하는 조합물 및 키트와 같은 제조품, 및 암을 포함한 질병, 병태 및 장애를 치료 또는 예방하기 위한 상기 조성물 및 조합물의 용도가 또한 본원에 제공된다.

[0136] 일부 구현예에서, 상기 방법은 T 세포 요법(예를 들어, CAR-발현 T 세포)의 투여(예를 들어, 투여의 개시) 전에, 와 동시에, 동안에, 과정 동안에(한 번 및/또는 과정 기간 동안에 주기적으로 포함) 및/또는 에 이어서 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 투여는 면역 조절 화합물 및 T 세포 요법의 순차적 또는 간헐적 투여를 포함할 수 있다.

[0137] 일부 구현예에서, 상기 세포 요법 입양 세포 요법이다. 일부 구현예에서, 상기 세포 요법은 종양 침윤 림프구(TIL) 요법, 형질전환(transgenic) TCR 요법 또는 선택적으로 키메라 항원 수용체(CAR)-발현 세포 요법인 재조합 수용체 발현 세포 요법(선택적으로 T 세포 요법)이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 요법은 B 세포 표적화 요법이다. 일부 구현예에서, 상기 요법은 B 세포 성숙 항원(BCMA)을 표적화한다. 일부 구현예에서, 상기 요법은 CD19를 표적화한다. 일부 구현예에서, 세포를 투여하기 위한 세포 및 투여량 요법은 “세포 요법의 투여”의 하위 섹션 A에 기술된 바와 같은 임의의 것을 포함할 수 있다.

[0138] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 T 세포의 기능성을 강화한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 항-골수종 활성을 추동한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 억제성 미세 환경을 변화시킨다.

[0139] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 레날리도마이드이거나 레날리도마이드의 유사체 또는 유도체, 입체 이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 이의 다형체를 포함하여 레날리도마이드와 동일한 또는 비슷한 특성을 가진 화합물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 기술된 바와 같은 화합물 1이거나 화합물 1의 유사체 또는 유도체, 입체 이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 이의 다형체를 포함하여 화합물 1과 동일한 또는 비슷한 특성을 가진 화합물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 기술된 바와 같은 화합물 1이거나 화합물 1의 유사체 또는 유도체, 입체 이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한

염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 이의 다형체를 포함하여 화합물 1과 동일한 또는 비슷한 특성을 가진 화합물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물을 투여하기 위한 투여량 요법은 "면역 조절 화합물 요법의 투여"의 하위 섹션 B에 기술된 바와 같은 임의의 것을 포함할 수 있다.

[0140] 일부 구현예에서, T 세포 요법(예를 들어, CAR-발현 T 세포) 및 면역 조절 화합물은 대상체에 투여를 위한 약학 조성물로 제공된다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 병용 요법을 위한 제제들, 예를 들어, 기술된 바와 같은 입양 세포 요법을 위한 T 세포 및 면역 조절 화합물 중 하나 또는 둘 모두의 치료적 유효량을 함유한다. 일부 구현예에서, 상기 제제는 별도의 약학 조성물로 투여하기 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 약학 조성물은 각 투여 경로에 적합한 투여량 형태로 제형화될 수 있다.

[0141] 일부 구현예에서, CAR-T 세포 요법과 같은 조작된 세포를 포함한 T 세포 요법, 및 면역 조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 병용 요법은 치료해야 하는 질병 또는 병태(예를 들어, 암)를 가졌거나 상기 질병 또는 병태(예를 들어, 암)를 가질 위험이 있는 대상체 또는 환자에게 투여된다. 일부 측면에서, 상기 방법은 면역 요법 또는 면역 요법제에 의해 인식되는 예를 들어 조작된 T 세포에 의해 인식되는 항원을 발현하는 암에서 예컨대 종양 부담을 줄임으로써, 질병 또는 병태의 하나 이상의 증상을 치료한다(예를 들어, 완화한다).

[0142] 일부 구현예에서, 치료되는 질병 또는 병태는 항원의 발현이 질병, 병태 또는 장애의 병인과 관련되고/거나 병인에 수반되는, 예를 들어, 상기 질병, 병태 또는 장애를 일으키거나, 악화하거나 또는 그렇지 않으면 그에 수반되는, 임의의 것일 수 있다. 예시적인 질병 및 병태는 악성 종양 또는 세포의 형질전환(예를 들어, 암), 자가면역 또는 염증성 질환, 또는 예를 들어 세균, 바이러스 또는 기타 병원체로 인한 감염성 질환과 관련된 질병 또는 병태를 포함할 수 있다. 치료할 수 있는 다양한 질병 및 병태와 관련된 항원을 포함하는 예시적인 항원들에는 본원에 기술된 임의의 항원이 포함될 수 있다. 특정 구현예에서, 키메라 항원 수용체 또는 형질전환 TCR을 포함한 병용 요법의 조작된 세포 상에서 발현되는 재조합 수용체는 질병 또는 병태와 관련된 항원에 특이적으로 결합한다.

[0143] 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 고형 종양, 림프종, 백혈병, 혈액 종양, 전이 종양 또는 기타 암이나 종양 유형과 같은 종양이다.

[0144] 일부 구현예에서, 암 또는 증식성 질병은 B 세포 악성 종양 또는 혈액성 악성 종양이다. 일부 구현예에서, 암 또는 증식성 질병은 림프모구 백혈병(ALL), 비호지킨 림프종(NHL) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL)이다. 일부 구현예에서, 암은 CLL이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 골수종, 림프종 또는 백혈병을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 비호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL), 만성 림프성 백혈병(CLL), 확산성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 골수종(예를 들어, 다발성 골수종(MM))을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 MM 또는 DBCBL을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0145] 일부 구현예에서, 질병 또는 장애와 관련된 항원은 ROR1, B 세포 성숙 항원(BCMA), Her2, L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA 및 B형 간염 표면 항원, 항-엽산 수용체, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, erbB 이량체, EGFR vIII, FBP, FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, kdr, 카파 경쇄, 루이스 Y, L1-세포 부착 분자(L1-CAM), 흑색종 관련 항원(MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 흑색종의 우선 발현 항원(Preferentially expressed antigen of melanoma, PRAME), 서바이빈(survivin), EGP2, EGP40, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 a2(IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, 엽산 수용체-a, CD44v6, CD44v7/8, avb6 인테그린, 8H9, NCAM, VEGF 수용체, 5T4, Foetal AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 보편적 꼬리표와 관련된 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, MUC1, MUC16, PSCA, NKG2D 리간드, NY-ESO-1, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, G 단백질 결합 수용체 5D(GPCR5D), 종양태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암배아 항원(CEA), 전립선 특이적 항원, PSMA, Her2/neu, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2(OGD2), CE7, 빌름스 종양(WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, 및 병원체-특이적 항원으로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, 항원은 보편적 꼬리표이거나 이와 관련된다.

[0146] 일부 구현예에서, 암 또는 증식성 질병은 BCMA를 발현한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법은 BCMA를 표적화하는 재조합 수용체-발현 T 세포(예를 들어, CAR-T 세포)를 채용한다.

[0147] 일부 구현예에서, 암 또는 증식성 질병은 CD19를 발현한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법은 CD19를 표적화하는

재조합 수용체-발현 T 세포(예를 들어, CAR-T 세포)를 채용한다.

[0148] 일부 구현예에서, 상기 방법은 고형 종양과 같은 비혈액암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 방광암, 폐암, 뇌암, 흑색종(예를 들어, 소세포성 폐, 흑색종), 유방암, 자궁경부암, 난소암, 대장암(colorectal cancer), 췌장암, 자궁내막암, 식도암, 신장암, 간암, 전립선암, 피부암, 갑상선암, 또는 자궁암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 암 또는 증식성 질병은 췌장암, 방광암, 대장암, 유방암, 전립선암, 신장암, 간세포암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 췌장암, 직장암, 갑상선암, 자궁암, 위암(gastric cancer), 식도암, 두경부암, 흑색종, 신경내분비암, CNS(중추신경계)암, 골암, 또는 연부조직 육종이다.

[0149] 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 바이러스, 레트로바이러스, 박테리아 및 원생 동물 감염, 면역결핍, 시토메갈로 바이러스(Cytomegalovirus, CMV), 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV), 아데노바이러스, BK 폴리오마바이러스 같은 감염성 질병 또는 병태이나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 자가면역 또는 염증성 질병 또는 병태, 예컨대 관절염, 예를 들어 류머티스성 관절염(rheumatoid arthritis, RA), I형 당뇨병, 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE), 염증성 장질환, 건선, 피부 경화증, 자가면역 갑상선 질환, 그레이브병, 크론병, 다발성 경화증, 천식 및/또는 이식과 관련된 질병 또는 병태이다.

[0150] 질병의 예방 또는 치료를 위한, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2) 및/또는 T 세포 요법(예를 들어, CAR-발현 T 세포) 같은 면역 요법의 적절한 투여량은 치료할 질병의 유형, 특정 면역 조절 화합물, 세포 및/또는 세포 상에서 발현되는 재조합 수용체, 질병의 중증도 및 진행 경과, 투여 경로, 면역 조절 화합물 및/또는 T 세포 요법이 예방 목적 또는 치료 목적으로 투여하는 것인지, 선행 요법, 투여 빈도, 대상체의 임상 이력 및 세포에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 따라 달라질 수 있다. 일부 구현예에서 조성물 및 세포는 한 번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 대상체에 적합하게 투여된다. 제공된 병용 요법의 예시적인 투여량 요법 및 일정이 기술된다.

[0151] 일부 구현예에서, T 세포 요법 및 면역 조절 화합물은 추가 병용 치료의 일환으로 투여되며, 이는 다른 치료적 개입과 동시에 또는 순차적으로 임의의 순서로 투여될 수 있다. 일부 맥락에서, T 세포 요법, 예를 들어, 조작된 T 세포, 예컨대 CAR-발현 T 세포는 T 세포 요법이 하나 이상의 추가 치료제의 효과를 강화하도록(또는 그 역으로 강화하도록) 충분히 가까운 시점에 다른 요법과 공동-투여된다. 일부 구현예에서, 세포는 하나 이상의 추가 치료제보다 앞서 투여된다. 일부 구현예에서, T 세포 요법, 예를 들어, 조작된 T 세포, 예컨대 CAR-발현 T 세포는 하나 이상의 추가 치료제 이후에 투여된다. 일부 구현예에서, 병용 요법 방법은 화학 요법제의 투여와 같은 림프구 고갈 요법을 더 포함한다. 일부 구현예에서, 병용 요법은 항암제, 관문 억제제, 또는 다른 면역 조절제와 같은 다른 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 용도는 상기 방법 및 치료에서 병용 요법의 용도, 및 상기 병용 요법 방법을 수행하기 위한 약제의 제조에서 상기 조성물의 용도를 포함한다. 일부 구현예에서, 이에 의해 상기 방법 및 용도는 대상체에서 암 또는 증식성 질병과 같은 질병 또는 병태 또는 장애를 치료한다.

[0152] 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법, 예컨대 CAR-T 세포 요법) 및/또는 면역 조절 화합물의 투여 전, 도중 또는 이후에, T 세포 요법의 생물학적 활성, 예를 들어, 조작된 세포 집단의 생물학적 활성이, 일부 구현예에서, 예를 들어, 다수의 공지된 방법 중 어느 하나에 의해 측정된다. 산정 매개변수는 조작된 세포의 표적 세포 파괴 능력, 지속성 및 예컨대 아래 섹션 III에서 기술되는 분석법과 같이 당업계에 공지된 적합한 임의의 방법을 사용하여 측정된, 기타 T 세포 활성의 측정치를 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포 기반 요법을 위해 투여된 세포(예를 들어, T 세포)의 생물학적 활성은 예컨대 항원으로 재자극 시, 세포 독성 세포 사멸, 발현 및/또는 하나 이상의 사이토카인 분비, 증식 또는 증폭을 분석하여 측정한다. 일부 측면에서, 생물학적 활성은 질병 부담 및/또는 종양 부담 또는 부하 감소와 같은 임상 결과를 산정하여 측정한다. 일부 구현예에서, 병용 요법의 제제 하나 또는 둘 모두의 투여 및/또는 상기 요법의 임의의 반복 투여는 병용 요법의 제제 하나 또는 둘 모두의 투여 전, 도중, 과정 기간 동안 또는 후에 분석의 결과에 기초하여 결정될 수 있다.

[0153] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물과 세포 요법을 병용한 병용 효과는 면역 조절 화합물만을 포함한 치료 또는 세포 요법을 이용한 단일요법과 비교하여 상승적일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 원하는 치료 효과의 증가 또는 향상, 예컨대 암과 관련된 하나 이상의 증상의 감소 또는 억제의 증가 또는 향상을 가져온다.

[0154] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 조작된 T 세포, 예컨대 CAR T 세포의 증폭 또는 증식을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 상기 증폭 또는 증식의 증가는 대상체에 투여 시 생체 내에서 관찰된다. 일부 구현예에서, 조작된 세포, 예를 들어 CAR T 세포의 수 증가는 (약) 1.2배, 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 6.0배, 7.0배, 8.0

배, 9.0배, 10.0배 또는 그 이상 증가한다.

[0155] **A.T 세포 요법의 투여**

[0156] 본원에 제공된 방법, 조성물, 조합물, 키트 및 용도의 일부 구현예에서, 병용 요법은 대상체에 T 세포 요법(예를 들어, CAR-발현 T 세포)과 같은 면역 세포 요법을 투여하는 것을 포함한다. 상기 요법의 투여는 기술된 바와 같은 하나 이상의 면역 조절 화합물의 투여 전, 이후, 와 동시에 개시될 수 있다.

[0157] 일부 구현예에서, 세포 기반 요법은 종양 또는 암과 같은 병변의 표면에 발현되는 분자를 표적화하는 세포, 예컨대 면역 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 투여이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포 수용체(TCR) 또는 다른 항원 결합 수용체를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 형질전환 TCR 또는 키메라 항원 수용체(CAR)와 같은 재조합 수용체를 발현한다. 일부 구현예에서, 상기 세포는 대상체 자가(autologous)이다. 일부 구현예에서, 상기 세포는 대상체에 대해 동종이계(allogeneic)이다.

[0158] 일부 측면에서, T 세포 요법은 종양 침윤 림프구(TIL) 요법, 형질전환 TCR 요법 또는 재조합 수용체 발현 세포 요법과 같은 유전자 조작된 세포를 포함하는 T 세포 요법이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 질병 또는 병태와 관련된, 예를 들어, 종양 또는 암의 세포와 관련된 또는 그 위에서 발현되는 것과 같은, 리간드에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, T 세포 요법은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 조작된 T 세포를 투여하는 것을 포함한다.

[0159] 일부 구현예에서, 제공된 세포는 리간드 결합 도메인 또는 이의 결합 단편, T 세포 수용체(TCR) 및 이의 성분, 및/또는 키메라 항원 수용체(CAR)와 같은 기능성 비TCR 항원 수용체를 함유하는 것을 포함한 재조합 수용체와 같은 수용체를 발현하고/거나 발현하도록 조작된다. 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 항원에 특이적으로 결합하는 세포외 리간드 결합 도메인을 함유한다. 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 항원에 특이적으로 결합하는 세포외 항원 인식 도메인을 함유하는 CAR이다. 일부 구현예에서, 항원과 같은 리간드는 세포의 표면 상에 발현된 단백질이다. 일부 구현예에서, CAR은 TCR 유사 CAR이고 항원은 TCR과 마찬가지로 주요 조직적합성 복합체(major histocompatibility complex, MHC) 분자의 맥락에서 세포 표면 상에서 인식되는 세포내 단백질의 펩타이드 항원과 같은 가공된 펩타이드 항원이다.

[0160] 재조합 수용체를 함유하는 조작된 세포를 포함한 조작된 세포가 아래 섹션 II에 기술된다. CAR 및 재조합 TCR을 포함하는 예시적 재조합 수용체, 및 상기 수용체를 조작하고 세포 내로 도입하는 방법은 예를 들어 문헌[국제 특허 출원 공개 번호 WO200014257, WO2013126726, WO2012/129514, WO2014031687, WO2013/166321, WO2013/071154, WO2013/123061, WO2016/0046724, WO2016/014789, WO2016/090320, WO2016/094304, WO2017/025038, WO2017/173256, 미국 특허 출원 공개 번호 US2002131960, US2013287748, US20130149337, 미국 특허 번호 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, 및 9,765,342, 및 유럽 특허 출원 번호 EP2537416]에 기재된 것들 및/또는 문헌[Sadelain *et al.*, *Cancer Discov.*, 3(4): 388-398 (2013); Davila *et al.*, *PLoS ONE* 8(4): e61338 (2013); Turtle *et al.*, *Curr. Opin. Immunol.*, 24(5): 633-39 (2012); Wu *et al.*, *Cancer*, 18(2): 160-75 (2012)]에 기재된 것들을 포함한다. 일부 측면에서, 유전자 조작된 항원 수용체는 문헌[미국 특허 번호 7,446,190]에 기재된 바와 같은 CAR 및 문헌[국제 특허 출원 공개 번호 WO/2014055668 A1]에 기재된 것을 포함한다.

[0161] 일부 구현예에서, 항원은 αvβ인테그린(avb6 integrin), B 세포 성숙 항원(BCMA), B7-H3, B7-H6, 탄산 탈수효소 9(CA9; CAIX 또는 G250으로도 공지), 암-고환 항원, 암/고환 항원 1B(CTAG; NY-ESO-1 및 LAGE-2로도 공지), 암배아 항원(CEA), 사이클린, 사이클린 A2, C-C 모티프 케모카인 리간드 1(CCL-1), CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD123, CD133, CD138, CD171, 콘드로이틴 황산 프로테오글리칸 4(chondroitin sulfate proteoglycan 4, CSPG4), 표피 성장 인자 단백질(EGFR), 절단형 표피 성장 인자 단백질(tEGFR), 타입 III 표피 성장 인자 수용체 돌연변이(EGFR vIII), 상피 당단백질 2(EPG-2), 상피 당단백질 40(EPG-40), 에프린B2, 에프린 수용체 A2(EPHa2), 에스트로겐 수용체, Fc 수용체 유사 5(FCRL5; Fc 수용체 동족체 5 또는 FCRH5로도 공지), 태아 아세틸콜린 수용체(태아 AchR), 엽산 결합 단백질(FBP), 엽산 수용체 알파, 강글리오사이드 GD2, O-아세틸화 GD2(OGD2), 강글리오사이드 GD3, 당단백질 100(gp100), 글리피칸-3(GPC3), G 단백질 결합 수용체 5D(GPCR5D), Her2/neu(수용체 티로신 키나아제 erb-B2), Her3(erb-B3), Her4(erb-B4), erbB 이량체, 인간 고분자량 흑색종 관련 항원(HMW-MAA), B형 간염 표면 항원, 인간 백혈구 항원 A1(HLA-A1), 인간 백혈구 항원 A2(HLA-A2), IL-22 수용체 알파(IL-22Rα), IL-13 수용체 알파 2(IL-13Rα2), 키나아제 삽입 도메인 수용체(kinase insert domain receptor, kdr), 카파 경쇄, L1 세포 부착 분자(L1-CAM),

L1-CAM의 CE7 에피토프, 8족 A 멤버를 함유하는 류신 풍부 반복(Leucine Rich Repeat Containing 8 Family Member A, LRRC8A), 루이스 Y, 흑색종 관련 항원(MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A10, 메소텔린(MSLN), c-Met, 뮤린 시토메갈로 바이러스(CMV), 뮤신 1(MUC1), MUC16, 자연 살생 2 그룹 D 멤버(NKG2D) 리간드, 멜란 A(MART-1), 신경 세포 부착 분자(NCAM), 종양태아성 항원, 흑색종 우선 발현 항원(PRAME), 프로게스테론 수용체, 전립선 특이적 항원, 전립선 줄기세포 항원(PSCA), 전립선 특이적 막 항원(PSMA), 수용체 티로신 키나아제 유사 희귀 수용체 1(ROR1), 서바이빈(survivin), 영양막 당단백질(TPBG; 5T4로도 공지), 종양 관련 당단백질 72(TAG72), 티로시나아제 관련 단백질 1(TRP1; TYRP1 또는 gp75로도 공지), 티로시나아제 관련 단백질 2(TRP2; 도파크롬 타우토메라제, 도파크롬 델타 이성화 효소 또는 DCT로도 공지), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR), 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2), 빌름스 종양 1(WT-1), 병원체 특이적 또는 병원체 발현 항원, 또는 보편적 꼬리표(universal tag) 관련 항원, 및/또는 비오틴화 분자 및/또는 HIV, HCV, HBV 또는 다른 병원체에 의해 발현된 분자이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 수용체에 의해 표적화되는 항원은 다수의 공지된 B 세포 표지자 중 어느 하나와 같은 B 세포 악성 종양과 관련된 항원을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30이거나 이를 포함한다.

[0162] 일부 구현예에서, 항원은 병원체 특이적 또는 병원체 발현 항원이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원은 바이러스성 항원(예컨대 HIV, HCV, HBV 등으로부터의 바이러스 항원), 세균성 항원 및/또는 기생 항원이다.

[0163] 일부 구현예에서, 병용 요법은 암과 관련된 및/또는 보편적 꼬리표 상에 존재하는 항원을 특이적으로 인식하고/거나 표적화하는 재조합 수용체를 발현하는 세포(예를 들어, T 세포)를 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포에 의해 인식 또는 표적화된 항원은 ROR1, B 세포 성숙 항원(BCMA), 탄산 탈수 효소 9(CAIX), tEGFR, Her2/neu(수용체 티로신 키나아제 erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA 및 B형 간염 표면 항원, 항 엽산 수용체, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, 상피 당단백질 2(EPG-2), 상피 당단백질 40(EPG-40), EPHa2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB 이량체, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질(folate binding protein, FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나아제 삽입 도메인 수용체(kinase insert domain receptor, kdr), 카파 경쇄, 루이스 Y, L1-세포 부착 분자(L1-cell adhesion molecule, L1-CAM), 흑색종 관련 항원(Melanoma-associated antigen, MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 흑색종 우선 발현 항원(Preferentially expressed antigen of melanoma, PRAME), 서바이빈(survivin), TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2(IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2, PSCA, 엽산 수용체-a, CD44v6, CD44v7/8, avb6 인테그린, 8H9, NCAM, VEGF 수용체, 5T4, Foetal AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, 뮤린 CMV, 뮤신 1(MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, G 단백질 결합 수용체 5D(GPCR5D), 종양태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암배아 항원(carcinoembryonic antigen, CEA), Her2/neu, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2(OGD2), CE7, 빌름스 종양(Wilms Tumor 1, WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, 선택적으로 전술한 것 중 임의의 인간 항원; 병원체-특이적 항원이다.

[0164] 입양 세포 요법을 위한 조작된 세포의 투여 방법은 공지되어 있으며 제공된 방법 및 조성물과 관련하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 입양 T 세포 요법 방법은, 예를 들어, 문헌[미국 특허 출원 공개 번호 2003/0170238(Gruenberg et al); 미국 특허 번호 4,690,915(Rosenberg); Rosenberg (2011) *Nat Rev Clin Oncol.* 8(10):577-85)]에 기술되어 있다. 예를 들어, 문헌[Themeli *et al.*, (2013) *Nat Biotechnol.* 31(10): 928-933; Tsukahara *et al.*, (2013) *Biochem Biophys Res Commun* 438(1): 84-9; Davila *et al.*, (2013) *PLoS ONE* 8(4): e61338]을 참조한다.

[0165] 일부 구현예에서, 세포 요법(예를 들어, 입양 T 세포 요법)은 자가 전달에 의해 수행되며, 세포는 세포 요법을 받을 예정인 대상체로부터 또는 상기 대상체로부터 유래된 샘플로부터 단리 및/또는 달리 제조된다. 따라서, 일부 측면에서, 세포는 치료가 필요한 대상체, 예를 들어, 환자로부터 유래되고, 세포는 단리 및 가공 후에 동일한 대상체에 투여된다.

[0166] 일부 구현예에서, 세포 요법(예를 들어, 입양 T 세포 요법)은 동종이계 전달에 의해 수행되며, 세포는 세포 요법을 받을 예정이거나 최종적으로 받은 대상체, 예를 들어 제1 대상체 외의 대상체로부터 단리 및/또는 달리 제조된다. 상기 구현예에서, 세포는 이어서 같은 종의 상이한 대상체, 예를 들어, 제2 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 대상체는 유전적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 대상체는 유전적으로 유사하다. 일부 구현예에서, 제2 대상체는 제1 대상체와 동일한 HLA 클래스(HLA class) 또는 수퍼타입(supertyp

e)을 발현한다.

[0167] 특정 구현예에서, 세포 또는 하위 유형의 개별 집단은, 약 1백만 내지 약 1000억 세포의 범위로 및/또는 체중 1kg당 세포의 해당 양으로, 예컨대, 예를 들어, 1백만 내지 약 500억 세포(예를 들어, 약 5백만 세포, 약 2천 5백만 세포, 약 5억 세포, 약 10억 세포, 약 50억 세포, 약 200억 세포, 약 300억 세포, 약 400억 세포 또는 전술한 수치 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위), 예컨대 약 1천만 내지 약 1000억 세포(예를 들어, 약 2천만 세포, 약 3천만 세포, 약 4천만 세포, 약 6천만 세포, 약 7천만 세포, 약 8천만 세포, 약 9천만 세포, 약 100억 세포, 약 250억 세포, 약 500억 세포, 약 750억 세포, 약 900억 세포 또는 전술한 수치 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위), 및 일부 경우에 약 1억 세포 내지 약 500억 세포(예를 들어, 약 1억 2천만 세포, 약 2억 5천만 세포, 약 3억 5천만 세포, 약 4억 5천만 세포, 약 6억 5천만 세포, 약 8억 세포, 약 9억 세포, 약 30억 세포, 약 300억 세포, 약 450억 세포) 또는 상기 범위 사이의 임의의 수치 및/또는 체중 1kg당 세포의 양으로 대상체에 투여된다. 투여량은 질병 또는 장애 및/또는 환자 및/또는 다른 치료의 구체적인 속성에 따라 달라질 수 있다.

[0168] 일부 구현예에서, 예를 들어, 대상체가 인간인 경우에, 단위 용량은 약 1 x 10^8개 미만의 총 재조합 수용체(예를 들어, CAR)-발현 세포, T 세포 또는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를, 예를 들어, 약 1 x 10^6 내지 1 x 10^8개의 상기 세포 수 범위내에서, 예컨대, 2 x 10^6, 5 x 10^6, 1 x 10^7, 5 x 10^7 또는 1 x 10^8개의 총 상기 세포 수의 범위내에서, 또는 전술한 수치 중 임의의 두 개 수치 사이의 범위내에서 포함한다.

[0169] 세포는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 세포는 종양 부담의 감소와 같은 치료 효과를 달성하기 위한 용량 요법으로 투여된다. 용량 및 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 이전, 이후 및/또는 와 동시에 투여될 수 있는 면역 조절 화합물의 투여 일정에 따라 부분적으로 달라질 수 있다. T 세포 요법의 다양한 투약 일정은 다양한 시점에 걸쳐 단일 또는 다중 투여, 볼루스 투여 및 펄스 주입을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0170] ***1.조성물 및 제형***

[0171] 일부 구현예에서, 재조합 항원 수용체, 예를 들어, CAR 또는 TCR로 조작된 세포를 포함하는 T 세포 요법과 같은 T 세포 요법의 단위 용량의 세포는 약학 조성물 또는 제형과 같은 조성물 또는 제형으로 제공된다. 상기 조성물은 제공된 방법에 따라 예컨대 질병, 병태 및 장애의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.

[0172] 일부 구현예에서, 조작된 T 세포(예를 들어 CAR T 세포)와 같은 T 세포 요법은 약학적으로 허용 가능한 운반체와 함께 제형화된다. 일부 측면에서, 운반체의 선택은 특정 세포 또는 제제 및/또는 투여 방법에 의해 부분적으로 결정된다. 따라서, 적합한 제형이 다양하게 존재한다. 예를 들어, 약학 조성물은 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는 예를 들어, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산 나트륨 및 염화 벤잘코늄을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 2개 이상의 보존제의 혼합물이 사용된다. 보존제 또는 이의 혼합물은 통상적으로 전체 조성물의 약 0.0001% 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 운반체는 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 기술되어 있다. 약학적으로 허용 가능한 운반체는 사용된 용량 및 농도에서 일반적으로 수용체(recipient)에게 무독성이며, 인산염, 구연산염 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 보존제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드; 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로 헥사놀; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10 잔기 미만) 폴리펩타이드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 글루코스, 마노스 또는 덱스트린을 포함하는 단당류, 이당류 및 다른 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 솔비톨과 같은 설탕; 나트륨과 같은 염 형성 반대 이온; 금속 복합체(예를 들어, Zn-단백질 복합체); 및/또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 비이온 계면활성제가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0173] 일부 측면에서 완충제가 조성물에 포함된다. 적합한 완충제는 예를 들어, 구연산, 구연산 나트륨, 인산, 인산칼륨 및 다양한 다른 산 및 염이 포함된다. 일부 측면에서, 2개 이상의 완충제 혼합물이 사용된다. 완충제 또는 이의 혼합물은 통상적으로 전체 조성물의 약 0.001% 내지 약 4 중량%의 양으로 존재한다. 투여 가능한 약학 조성물의 제조 방법은 공지되어 있다. 예시적인 방법이 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (May 1, 2005)]에 보다 상세하게 기술되어 있다.

[0174] 제형에는 수용액이 포함될 수 있다. 제형 또는 조성물은 또한 세포 또는 제제로 예방 또는 치료될 특정 징후,

질병 또는 병태에 유용한 하나보다 많은 활성 성분을 함유할 수 있으며, 여기서 각각의 활성이 서로 악영향을 미치지 않는다. 상기 활성 성분은 의도된 목적에 효과적인 양으로 조합하여 적합하게 존재한다. 따라서, 일부 구현예에서, 약학 조성물은 화학 요법제, 예를 들어 아스파라기나아제, 부설판, 카보플라틴, 시스플라틴, 다우노루비신, 독소루비신, 플루오로우라실, 젬시타빈, 히드록시우레아, 메토트렉세이트, 파클리탁셀, 리툭시맙, 빈블라스틴, 빈크리스틴 등과 같은 다른 약학적 활성제 또는 의약물을 더 포함한다.

[0175] 일부 구현예에서 약학 조성물은 치료적 유효량 또는 예방적 유효량과 같이 질병 또는 병태를 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로 세포를 함유한다. 일부 구현예에서 치료적 또는 예방적 효능은 치료된 대상체의 주기적인 평가에 의해 모니터링된다. 병태에 따라 며칠 또는 그 이상에 걸쳐 반복 투여되는 경우, 질병 증상의 원하는 억제가 발생할 때까지 치료가 반복된다. 그러나, 다른 투여량 요법이 유용할 수 있고 결정될 수 있다. 원하는 투여량이 조성물의 단일 볼루스 투여, 조성물의 다중 볼루스 투여 또는 조성물의 지속적인 주입 투여에 의해 전달될 수 있다.

[0176] 세포는 표준 투여 기술, 제형 및/또는 디바이스를 사용하여 투여될 수 있다. 조성물의 저장 및 투여를 위해 주사기 및 바이알과 같은 제형 및 디바이스가 제공된다. 세포에 관하여, 투여는 자가 조직 또는 이종 기원일 수 있다. 예를 들어, 면역 반응성 세포 또는 전구체(progenitor)는 하나의 대상체로부터 수득될 수 있고, 동일한 대상체 또는 상이하고, 양립 가능한 대상체에 투여될 수 있다. 말초 혈액 유래 면역 반응성 세포 또는 이의 자손(예를 들어, 생체 내, 생체 외 시험 또는 시험관 내 유래)은 카테터 투여, 전신 주사, 국소 주사, 정맥 주사 또는 비경구 투여를 포함하는 국소 주사를 통해 투여될 수 있다. 치료 조성물(예를 들어, 유전자 변형 면역 반응성 세포를 함유하는 약학 조성물)을 투여할 때, 일반적으로 이는 주사 가능한 단위 투여량 형태(용액, 현탁액, 에멀션)로 제형화될 것이다.

[0177] 제형에는 경구, 정맥내, 복강내, 피하, 폐, 경피, 근육내, 비강내, 볼, 설하 또는 좌약 투여를 위한 것이 포함된다. 일부 구현예에서, 제제 또는 세포 집단은 비경구적으로 투여된다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 “비경구(parenteral)”는 정맥내, 근육내, 피하, 직장, 질 및 복강내 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 세포 집단은 정맥내, 복강내 또는 피하 주사에 의한 말초 전신 전달을 사용하여 대상체에 투여된다.

[0178] 일부 구현예에서 조성물은 멸균 액체 제제로서, 예를 들어, 등장성 수용액, 현탁액, 에멀션, 분산액 또는 점성 조성물로 제공되며, 이는 일부 측면에서 선택된 pH로 완충될 수 있다. 액체 제제는 일반적으로 겔, 다른 점성 조성물 및 고체 조성물보다 제조가 보다 용이하다. 또한, 액체 조성물은 특히 주사에 의해 투여하기가 다소 더 편리하다. 반면에, 점성 조성물은 적절한 점도 범위 내에서 제형화되어 특정 조직과의 보다 긴 접촉 기간을 제공할 수 있다. 액체 또는 점성 조성물은 예를 들어, 물, 식염수, 인산 완충 식염수, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액상 폴리에틸렌 글리콜) 및 이의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 배지일 수 있는 운반체를 포함할 수 있다.

[0179] 멸균 주사용 용액은 적합한 운반체, 희석제 또는 멸균수, 생리 식염수, 포도당, 덱스트로스 등과 같은 부형제와의 혼화물과 같은 용매에 세포를 통합함으로써 제조될 수 있다. 조성물은 또한 냉동 건조될 수 있다. 조성물은 원하는 투여 경로 및 제제에 따라, 습윤제, 분산제 또는 유화제(예를 들어, 메틸셀룰로오스), pH 완충제, 겔화 또는 점도 향상 첨가제, 보존제, 향미제, 색소 등과 같은 보조 물질을 함유할 수 있다. 일부 측면에서, 적합한 제조를 위하여 표준 텍스트를 참조할 수 있다.

[0180] 항균 보존제, 항산화제, 킬레이팅제 및 완충제를 포함한, 조성물의 안정성 및 멸균성을 향상시키는 다양한 첨가제를 첨가할 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 주사용 약학적 형태의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 초래될 수 있다.

[0181] 생체 내 투여에 사용될 제형은 일반적으로 멸균된다. 멸균은 예를 들어, 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성될 수 있다.

[0182] 질병의 예방 또는 치료를 위한, 적절한 투여량은 치료될 질병의 유형, 제제의 유형, 세포 또는 재조합 수용체의 유형, 질병의 중증도 및 진행 경과, 제제 또는 세포가 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지, 선행 요법, 대상체의 임상 이력과 제제 또는 세포에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 따라 달라질 수 있다. 일부 구현예에서 조성물은 한 번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 대상체에 적합하게 투여된다.

[0183] 일부 경우에, 세포 요법은 세포를 포함한 단일 약학 조성물로 투여된다. 일부 구현예에서, 주어진 단위 용량이 세포 또는 제제의 단일 볼루스 투여에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 이는 예를 들어, 3일 이내의 기간에 걸

처 세포 또는 제제의 다중 볼루스 투여에 의해, 또는 세포 또는 제제의 지속적인 주입 투여에 의해 투여된다.

[0184] *2.투여량 일정 및 투여*

[0185] 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량이 제공된 병용 요법 방법에 따라 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 단위 용량의 크기 또는 시기는 대상체에서 특정 질병 또는 병태에 대한 작용으로서 결정된다. 특정 질병에 대한 단위 용량의 크기 또는 시기는 제공된 기재의 관점에서 경험적으로 결정할 수 있다.

[0186] 특정 구현예에서, 세포 또는 세포의 하위 유형의 개별 집단은 약 10만 내지 약 1000억 세포의 범위로 및/또는 대상체의 체중 1kg당 세포의 해당 양으로, 예컨대, 예를 들어, 10만 내지 약 500억 세포(예를 들어, 약 5백만 세포, 약 2천5백만 세포, 약 5억 세포, 약 10억 세포, 약 50억 세포, 약 200억 세포, 약 300억 세포, 약 400억 세포 또는 전술한 수치 중 임의의 2개에 의해 정의되는 범위), 1백만 내지 약 500억 세포(예를 들어, 약 5백만 세포, 약 2천5백만 세포, 약 5억 세포, 약 10억 세포, 약 50억 세포, 약 200억 세포, 약 300억 세포, 약 400억 세포 또는 전술한 수치 중 임의의 2개에 의해 정의되는 범위), 예컨대 약 1천만 내지 약 1000억 세포(예를 들어, 약 2천만 세포, 약 3천만 세포, 약 4천만 세포, 약 6천만 세포, 약 7천만 세포, 약 8천만 세포, 약 9천만 세포, 약 100억 세포, 약 250억 세포, 약 500억 세포, 약 750억 세포, 약 900억 세포 또는 전술한 수치 중 임의의 2개에 의해 정의되는 범위), 및 일부 경우에 약 1억 세포 내지 약 500억 세포(예를 들어, 약 1억2천만 세포, 약 2억5천만 세포, 약 3억5천만 세포, 약 6억5천만 세포, 약 8억 세포, 약 9억 세포, 약 30억 세포, 약 300억 세포, 약 450억 세포) 또는 상기 범위 사이의 임의의 수치 및/또는 대상체의 체중 1kg당 세포의 양으로 대상체에 투여된다. 투여량은 질병 또는 장애 및/또는 환자 및/또는 다른 치료의 구체적인 속성에 따라 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 수치는 재조합 수용체 발현 세포의 수를 지칭하고; 다른 구현예에서, 이는 투여된 T 세포 또는 PBMC 또는 총 세포의 수를 지칭한다.

[0187] 일부 구현예에서, 세포 요법은 (약) 1 x 10^5 내지 1 x 10^8개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포 또는 총 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), (약) 5 x 10^5 내지 1 x 10^7개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포 또는 총 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 (약) 1 x 10^6 내지 1 x 10^7개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포 또는 총 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)(각 수치 포함)의 세포 수를 포함하는 단위 용량의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 요법은 적어도 (약) 1 x 10^5개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포 또는 총 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 예컨대 적어도 (약) 1 x 10^6개, 적어도 (약) 1 x 10^7개, 적어도 (약) 1 x 10^8개의 상기 세포의 수를 포함하는 세포의 단위 용량의 투여를 포함한다.

[0188] 일부 구현예에서, 예를 들어, 대상체가 인간인 경우에, 단위 용량은 약 5 x 10^8개 미만의 총 재조합 수용체(예를 들어, CAR)-발현 세포, T 세포 또는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를, 예를 들어, 약 1 x 10^6 내지 5 x 10^8개의 상기 세포 수 범위내에서, 예컨대, 2 x 10^6, 5 x 10^6, 1 x 10^7, 5 x 10^7, 1 x 10^8 또는 5 x 10^8개의 총 상기 세포 수의 범위내에서, 또는 전술한 수치 중 임의의 두 개 수치 사이의 범위내에서 포함한다.

[0189] 일부 구현예에서, 상기 수는 CD3+ 또는 CD8+, 일부 경우에 또한 재조합 수용체-발현(예를 들어, CAR+) 세포의 총 수를 기준으로 한다. 일부 구현예에서, 세포 요법은 (약) 1 x 10^5 내지 1 x 10^8개의 CD3+ 또는 CD8+ 총 T 세포 또는 CD3+ 또는 CD8+ 재조합 수용체-발현 세포, (약) 5 x 10^5 내지 1 x 10^7개의 CD3+ 또는 CD8+ 총 T 세포 또는 CD3+ 또는 CD8+ 재조합 수용체-발현 세포, 또는 (약) 1 x 10^6 내지 1 x 10^7개의 CD3+ 또는 CD8+ 총 T 세포 또는 CD3+ 또는 CD8+ 재조합 수용체-발현 세포의 세포 수(각 수치 포함)를 포함하는 단위 용량의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 요법은 (약) 1 x 10^5 내지 1 x 10^8개의 총 CD3+/CAR+ 또는 CD8+/CAR+ 세포, (약) 5 x 10^5 내지 1 x 10^7개의 총 CD3+/CAR+ 또는 CD8+/CAR+ 세포 또는 (약) 1 x 10^6 내지 1 x 10^7개의 총 CD3+/CAR+ 또는 CD8+/CAR+ 세포의 세포 수(각 수치 포함)를 포함하는 단위 용량의 투여를 포함한다.

[0190] 일부 구현예에서, 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 (약) 1 x 10^5 내지 5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^5 내지 2.5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^5 내지 1 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^5 내지 5 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^5 내지 2.5 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^5 내지 1 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^5 내지 5 x 10^6개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^5 내지 2.5 x 10^6개의 총 CAR-발현 T 세

포, 1 x 10^5 내지 1 x 10^6개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^6 내지 5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^6 내지 2.5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^6 내지 1 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^6 내지 5 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^6 내지 2.5 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^6 내지 1 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^6 내지 5 x 10^6개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^6 내지 2.5 x 10^6개의 총 CAR-발현 T 세포, 2.5 x 10^6 내지 5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 2.5 x 10^6 내지 2.5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 2.5 x 10^6 내지 1 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 2.5 x 10^6 내지 5 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 2.5 x 10^6 내지 2.5 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 2.5 x 10^6 내지 1 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 2.5 x 10^6 내지 5 x 10^6개의 총 CAR-발현 T 세포, 5 x 10^6 내지 5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 5 x 10^6 내지 2.5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 5 x 10^6 내지 1 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 5 x 10^6 내지 5 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 5 x 10^6 내지 2.5 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 5 x 10^6 내지 1 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^7 내지 5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^7 내지 2.5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^7 내지 1 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^7 내지 5 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^7 내지 2.5 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 2.5 x 10^7 내지 5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 2.5 x 10^7 내지 2.5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 2.5 x 10^7 내지 1 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 2.5 x 10^7 내지 5 x 10^7개의 총 CAR-발현 T 세포, 5 x 10^7 내지 5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 5 x 10^7 내지 2.5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 5 x 10^7 내지 1 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^8 내지 5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 1 x 10^8 내지 2.5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포, 또는 2.5 x 10^8 내지 5 x 10^8개의 총 CAR-발현 T 세포를 포함한다.

[0191] 일부 구현예에서, 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 적어도 (약) 1 x 10^5개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5 x 10^5개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 5 x 10^5개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 1 x 10^6개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5 x 10^6개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 5 x 10^6개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 1 x 10^7개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5 x 10^7개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 5 x 10^7개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 1 x 10^8개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5 x 10^8개 CAR-발현 세포, 또는 적어도 (약) 5 x 10^8개 CAR-발현 세포를 포함한다.

[0192] 일부 구현예에서, 세포 요법은 (약) 1 x 10^5 내지 5 x 10^8개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포 또는 총 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), (약) 5 x 10^5 내지 1 x 10^7개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포 또는 총 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 (약) 1 x 10^6 내지 1 x 10^7개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포 또는 총 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)(각 수치 포함)의 세포 수를 포함하는 단위 용량의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 요법은 적어도 (약) 1 x 10^5개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포 또는 총 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 예컨대 적어도 (약) 1 x 10^6개, 적어도 (약) 1 x 10^7개, 적어도 (약) 1 x 10^8개의 상기 세포의 수를 포함하는 세포의 단위 용량의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 수는 CD3+ 또는 CD8+, 일부 경우에 또한 재조합 수용체-발현(예를 들어, CAR+) 세포의 총 수를 기준으로 한다. 일부 구현예에서, 세포 요법은 (약) 1 x 10^5 내지 5 x 10^8개의 CD3+ 또는 CD8+ 총 T 세포 또는 CD3+ 또는 CD8+ 재조합 수용체-발현 세포, (약) 5 x 10^5 내지 1 x 10^7개의 CD3+ 또는 CD8+ 총 T 세포 또는 CD3+ 또는 CD8+ 재조합 수용체-발현 세포, 또는 (약) 1 x 10^6 내지 1 x 10^7개의 CD3+ 또는 CD8+ 총 T 세포 또는 CD3+ 또는 CD8+ 재조합 수용체-발현 세포의 세포 수(각 수치 포함)를 포함하는 단위 용량의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 요법은 (약) 1 x 10^5 내지 5 x 10^8개의 총 CD3+/CAR+ 또는 CD8+/CAR+ 세포, (약) 5 x 10^5 내지 1 x 10^7개의 총 CD3+/CAR+ 또는 CD8+/CAR+ 세포 또는 (약) 1 x 10^6 내지 1 x 10^7개의 총 CD3+/CAR+ 또는 CD8+/CAR+ 세포의 세포 수(각 수치 포함)를 포함하는 단위 용량의 투여를 포함한다.

[0193] 일부 구현예에서, 단위 용량의 T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 또는 CD4+ 및 CD8+ T 세포를 포함한다.

[0194] 일부 구현예에서, 예를 들어, 대상체가 인간인 경우, CD4+ 및 CD8+ T 세포를 포함하는 단위 용량에 포함된 단위 용량의 CD8+ T 세포는 약 1 x 10^6 내지 5 x 10^8개의 총 재조합 수용체(예를 들어, CAR)-발현 CD8+ 세포, 예를 들어, 약 5 x 10^6 내지 1 x 10^8개의 상기 세포의 범위내, 예컨대 1 x 10^7, 2.5 x 10^7, 5 x 10^7, 7.5 x 10^7, 1 x 10^8 또는 5 x 10^8개의 총 상기 세포 수, 또는 전술한 수치 중 임의의 2개 사이의 범위내 수를 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 다중 단위 용량으로 투여받고, 각각의 단위 용량 또는 총 용량은 전술한 수치 중 어느 하나 내에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량은 (약) 1 x 10^7 내지 0.75 x 10^8개의 총 재조합 수용체-발현 CD8+ T 세포, (약) 1 x 10^7 내지 2.5 x 10^7개의 총 재조합 수용체-발현 CD8+ T 세포, (약) 1 x 10^7 내지 0.75 x 10^8개의 총 재조합 수용체-발현 CD8+ T 세포(각 수치 포함)의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량은 (약) 1 x 10^7, 2.5 x 10^7, 5 x 10^7, 7.5 x 10^7, 1 x 10^8 또는 5 x 10^8개의 총 재조합 수용체-발현 CD8+ T 세포의 투여를 포함한다.

[0195] 일부 구현예에서, 세포, 예를 들어 재조합 수용체-발현 T 세포의 단위 용량이 단일 단위 용량으로 대상체에 투여되거나 2주, 1개월, 3개월, 6개월, 1년 이상의 기간 내에 1회만 투여된다.

[0196] 일부 구현예에서, 세포 요법은 적어도 (약) 또는 (약) 0.1 x 10^6개 세포/kg(대상체의 체중), 0.2 x 10^6개 세포/kg, 0.3 x 10^6개 세포/kg, 0.4 x 10^6개 세포/kg, 0.5 x 10^6개 세포/kg, 1 x 10^6개 세포/kg, 2.0 x 10^6개 세포/kg, 3 x 10^6개 세포/kg 또는 5 x 10^6개 세포/kg인 세포의 수를 포함하는 단위 용량의 투여를 포함한다.

[0197] 일부 구현예에서, 세포 요법은 (약) 0.1 x 10^6개 세포/kg(대상체의 체중) 내지 1.0 x 10^7개 세포/kg, (약) 0.5 x 10^6개 세포/kg 내지 5 x 10^6개 세포/kg, (약) 0.5 x 10^6개 세포/kg 내지 3 x 10^6개 세포/kg, (약) 0.5 x 10^6개 세포/kg 내지 2 x 10^6개 세포/kg, (약) 0.5 x 10^6개 세포/kg 내지 1 x 10^6개 세포/kg, (약) 1.0 x 10^6개 세포/kg(대상체의 체중) 내지 5 x 10^6개 세포/kg, (약) 1.0 x 10^6개 세포/kg 내지 3 x 10^6개 세포/kg, (약) 1.0 x 10^6개 세포/kg 내지 2 x 10^6개 세포/kg, (약) 2.0 x 10^6개 세포/kg(대상체의 체중) 내지 5 x 10^6개 세포/kg, (약) 2.0 x 10^6개 세포/kg 내지 3 x 10^6개 세포/kg, 또는 (약) 3.0 x 10^6개 세포/kg(대상체의 체중) 내지 5 x 10^6개 세포/kg(각 수치 포함)인 세포의 수를 포함하는 단위 용량의 투여를 포함한다.

[0198] 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량은 (약) 2 x 10^5개 세포/kg 내지 (약) 2 x 10^6개 세포/kg, 예컨대 (약) 4 x 10^5개 세포/kg 내지 (약) 1 x 10^6개 세포/kg 또는 (약) 6 x 10^5개 세포/kg 내지 (약) 8 x 10^5개 세포/kg를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량은 대상체 체중 1 킬로그램 당 2 x 10^5 이내의 세포(예를 들어, 항원 발현, 예컨대 CAR 발현 세포)(세포/kg), 예컨대 (약) 3 x 10^5 이내의 세포/kg, (약) 4 x 10^5 이내의 세포/kg, (약) 5 x 10^5 이내의 세포/kg, (약) 6 x 10^5 이내의 세포/kg, (약) 7 x 10^5 이내의 세포/kg, (약) 8 x 10^5 이내의 세포/kg, (약) 9 x 10^5 이내의 세포/kg, (약) 1 x 10^6 이내의 세포/kg 또는 (약) 2 x 10^6 이내의 세포/kg를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량은 대상체의 체중 1 킬로그램 당 적어도 (약) 또는 (약) 2 x 10^5의 세포(예를 들어 항원 발현, 예컨대 CAR 발현 세포)(세포/kg), 예컨대 적어도 (약) 또는 (약) 3 x 10^5 세포/kg, 적어도 (약) 또는 (약) 4 x 10^5 세포/kg, 적어도 (약) 또는 (약) 5 x 10^5 세포/kg, 적어도 (약) 또는 (약) 6 x 10^5 세포/kg, 적어도 (약) 또는 (약) 7 x 10^5 세포/kg, 적어도 (약) 또는 (약) 8 x 10^5 세포/kg, 적어도 (약) 또는 (약) 9 x 10^5 세포/kg, 적어도 (약) 또는 (약) 1 x 10^6 세포/kg, 또는 적어도 (약) 또는 (약) 2 x 10^6의 세포/kg를 포함한다.

[0199] 입양 세포 요법의 맥락에서, 주어진 세포의 "단위 용량(dose)"의 투여는 단일 조성물 및/또는 단일 비중단 투여, 예를 들어 단일 주사 또는 연속 주입으로서 주어진 세포의 양 또는 수의 투여를 포괄하며 또한 3일 이내의 명시된 기간에 걸쳐 다중 개별 조성물 또는 주입제로 제공된, 분할된 단위 용량으로서 주어진 세포의 양 또는

수의 투여를 포괄한다. 따라서, 일부 맥락에서, 단위 용량은 단일 시점에서 주어된 또는 개시된, 명시된 세포 수의 단일 또는 연속 투여이다. 그러나, 일부 맥락에서, 단위 용량은 3일 동안 또는 2일 동안 하루에 한 번 또는 하루의 기간에 걸쳐 다중 주입에 의한 것과 같이 3일 이내의 기간에 걸쳐 다중 주사 또는 주입으로 투여된다.

[0200] 따라서, 일부 측면에서, 단위 용량의 세포는 단일 약학 조성물로 투여된다. 일부 구현예에서, 단위 용량의 세포는 총체적으로 단위 용량의 세포를 함유하는 복수의 조성물로 투여된다.

[0201] 용어 "분할 단위 용량(split dose)"은 1일을 초과하는 기간에 걸쳐 투여되도록 분할된 단위 용량을 지칭한다. 상기 유형의 투약은 본 방법에 포괄되고 단일 단위 용량으로 간주된다. 일부 구현예에서, 분할 단위 용량의 세포는 총체적으로 단위 용량의 세포를 함유하는 복수의 조성물로 3일 이내의 기간에 걸쳐 투여된다.

[0202] 따라서, 세포의 단위 용량은 분할 단위 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 단위 용량은 2일 또는 3일에 걸쳐 대상체에 투여될 수 있다. 분할 투약에 대한 예시적인 방법은 첫 날에 단위 용량의 25%를 투여하고 두 번째 날에 단위 용량의 나머지 75%를 투여하는 것을 포함한다. 다른 구현예에서, 단위 용량의 33%가 첫 날에 투여되고 두 번째 날에 나머지 67%가 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 단위 용량의 10%가 첫 날에 투여되고, 단위 용량의 30%가 두 번째 날에 투여되며, 단위 용량의 60%가 셋째 날에 투여된다. 일부 구현예에서, 분할 단위 용량은 3일을 초과하는 기간에 걸쳐 나뉘지는 않는다.

[0203] 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량은 일반적으로 질병 부담을 감소시키는 데 효과적일 만큼 충분히 크다.

[0204] 일부 구현예에서, 세포는 원하는 투여량으로 투여되며, 이는 일부 측면에서 원하는 단위 용량 또는 세포 수 또는 세포 유형(들) 및/또는 세포 유형의 원하는 비율을 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서 세포의 투여량은 세포의 총 수(또는 체중 1kg당 수) 및 개별 집단 또는 하위 유형의 원하는 비율, 예컨대 CD4+ 대 CD8+ 비율에 기초한다. 일부 구현예에서, 세포의 투여량은 개별 집단 내 세포 또는 개별 세포 유형의 원하는 총 수(또는 체중 1kg당 수)에 기초한다. 일부 구현예에서, 투여량은 개별 집단에서 원하는 총 세포의 수, 원하는 비율 및 원하는 세포의 총 수와 같은 상기 특성의 조합에 기초한다.

[0205] 일부 구현예에서, $CD8^+$ 및 $CD4^+$ T 세포와 같은 세포의 집단 또는 하위 유형의 세포는 원하는 T 세포의 단위 용량과 같이 원하는 총 세포의 단위 용량의 허용된 차이로 또는 허용된 차이 내로 투여된다. 일부 측면에서, 원하는 단위 용량은 원하는 세포 수 또는 세포가 투여되는 대상체의 체중 단위 당 원하는 세포 수, 예를 들어 세포/kg이다. 일부 측면에서, 원하는 단위 용량은 최소 세포 수 또는 체중 단위당 최소 세포 수 이상이다. 일부 측면에서, 원하는 단위 용량으로 투여되는 총 세포 중, 개별 집단 또는 하위 유형은 원하는 산출 비율(예컨대 $CD4^+$ 대 $CD8^+$ 비율)로 또는 부근의 비율로, 예를 들어 상기 비율의 특정 허용된 차이 또는 오차 내로 존재한다.

[0206] 일부 구현예에서, 세포는 CD4+ 세포의 원하는 단위 용량 및/또는 CD8+ 세포의 원하는 단위 용량과 같은 하나 이상의 개별 세포 집단 또는 하위 유형의 세포의 원하는 단위 용량의 허용된 차이 또는 차이 내에서 투여된다. 일부 측면에서, 원하는 단위 용량은 원하는 하위 유형 또는 집단의 세포 수 또는 세포가 투여되는 대상체의 체중 단위당 원하는 상기 세포 수, 예를 들어 세포/kg이다. 일부 측면에서, 원하는 단위 용량은 집단 또는 하위 유형의 최소 세포 수 또는 체중 단위당 집단 또는 하위 유형의 최소 세포 수 이상이다.

[0207] 따라서, 일부 구현예에서, 투여량은 총 세포의 원하는 고정 단위 용량 및 원하는 비율에 기초하고/거나 하나 이상, 예를 들어 각각의 개별 하위 유형 또는 하위 집단의 원하는 고정 단위 용량에 기초한다. 따라서, 일부 구현예에서, 투여량은 T 세포의 원하는 고정 또는 최소 단위 용량 및 $CD4^+$ 대 $CD8^+$ 세포의 원하는 비율에 기초하고/거나 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ 세포의 원하는 고정 또는 최소 단위 용량에 기초한다.

[0208] 일부 구현예에서, 세포는 CD4+ 및 CD8+ 세포 또는 하위 유형과 같은 다중 세포 집단 또는 하위 유형의 원하는 산출 비율의 허용된 범위에서 또는 범위 내에서 투여된다. 일부 측면에서, 원하는 비율은 특정 비율일 수 있거나 비율의 범위일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 원하는 비율(예를 들어, $CD4^+$ 대 $CD8^+$ 세포의 비율)은 (약) 5:1 내지 (약) 5:1(또는 약 1:5 초과 내지 약 5:1 미만), 또는 (약) 1:3 내지 (약) 3:1(또는 약 1:3 초과 내지 약 3:1 미만), 예컨대 (약) 2:1 내지 (약) 1:5(또는 약 1:5 초과 내지 약 2:1 미만), 예컨대 (약) 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 또는 1:5이다. 일부 측면에서, 허용된 차이는 원하는 비율의 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4% 약 5%, 약 10%, 약

15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50% (상기 범위 사이의 임의의 수치 포함) 이내이다.

[0209] 특정 구현예에서, 세포의 수 및/또는 농도는 재조합 수용체(예를 들어, CAR)-발현 세포의 수를 지칭한다. 다른 구현예에서, 세포의 수 및/또는 농도는 투여된 모든 세포, T 세포 또는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)의 수 또는 농도를 지칭한다.

[0210] 일부 측면에서, 단위 용량의 크기는 하나 이상의 기준 예컨대 선행 치료, 예를 들어 화학 요법에 대한 대상체의 반응, 대상체에서 질병 부담, 예컨대 종양 부하, 규모, 크기 또는 전이의 정도, 범위 또는 유형, 단계(stage) 및/또는 대상체가 독성 결과, 예를 들어 CRS, 대식 세포 활성화 증후군, 종양 용해 증후군, 신경 독성을 발달시킬 가능성 또는 발생률 및/또는 투여되는 세포 및/또는 재조합 수용체에 대한 숙주 면역 반응에 기초하여 결정된다.

[0211] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물을 세포와 병용하여 투여하면 세포의 증폭 또는 증식을 크게 증가시킬 수 있고, 따라서 더 낮은 용량의 세포를 대상체에 투여할 수 있다. 일부 경우에, 제공된 방법은 면역 조절 화합물을 투여하지 않고 세포 요법을 투여하는 방법의 단위 용량과 동일하거나 더 나은 효능을 달성하기 위해서, 상기 세포의 더 낮은 단위 용량을, 예컨대 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)을 투여하지 않고 세포 요법을 투여하는 방법의 단위 용량보다 적어도 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배 또는 10배 적게 투여할 수 있다.

[0212] 일부 구현예에서, 예를 들어, 단위 용량은 (약) 5.0×10^6 내지 2.25×10^7, 5.0×10^6 내지 2.0×10^7, 5.0×10^6 내지 1.5×10^7, 5.0×10^6 내지 1.0×10^7, 5.0×10^6 내지 7.5×10^6, 7.5×10^6 내지 2.25×10^7, 7.5×10^6 내지 2.0×10^7, 7.5×10^6 내지 1.5×10^7, 7.5×10^6 내지 1.0×10^7, 1.0×10^7 내지 2.25×10^7, 1.0×10^7 내지 2.0×10^7, 1.0×10^7 내지 1.5×10^7, 1.5×10^7 내지 2.25×10^7, 1.5×10^7 내지 2.0×10^7, 2.0×10^7 내지 2.25×10^7개를 함유한다. 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량은 적어도 (약) 5×10^6, 6×10^6, 7×10^6, 8×10^6, 9×10^6, 10×10^6 및 약 15×10^6개의 재조합 수용체 발현 세포, 예컨대 CD8+인 재조합 수용체 발현 세포인 세포의 수를 함유한다. 일부 구현예에서, 상기 세포의 표적 수와 같은 상기 단위 용량은 투여된 조성물 내 총 재조합 수용체 발현 세포를 지칭한다.

[0213] 일부 구현예에서, 예를 들어, 다 낮은 단위 용량은 대상체의 체중 1kg당 약 5×10^6개 미만의 세포, 재조합 수용체(예를 들어, CAR)-발현 세포, T 세포 및/또는 PBMC를, 예컨대 대상체의 체중 1kg당 약 4.5×10^6, 4×10^6, 3.5×10^6, 3×10^6, 2.5×10^6, 2×10^6, 1.5×10^6, 1×10^6, 5×10^5, 2.5×10^5, 또는 1×10^5개 미만의 상기 세포를 함유한다. 일부 구현예에서, 더 저 용량은 대상체의 체중 1kg당 약 1×10^5, 2×10^5, 5×10^5, 또는 1×10^6개 또는 전술한 수치 중 임의의 두 개 사이의 범위 내의 수치 미만의 상기 세포를 함유한다. 일부 구현예에서, 상기 수치는 재조합 수용체 발현 세포의 수를 지칭하고; 다른 구현예에서, 이는 투여된 T 세포 또는 PBMC 또는 총 세포의 수를 지칭한다.

[0214] 일부 구현예에서, 대상체는 세포의 다중 단위 용량, 예를 들어 둘 이상의 단위 용량 또는 다중 연속 단위 용량을 받는다. 일부 구현예에서, 두 단위 용량이 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 연속적인 단위 용량, 예를 들어 제2 단위 용량을 받는데, 이는 첫 번째 단위 용량 후 대략 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21일에 투여된다. 일부 구현예에서, 다중 연속 단위 용량은 제1 단위 용량 후에 투여되어 추가적인 단위 용량 또는 단위 용량들이 연속 단위 용량의 투여 후에 투여되도록 한다. 일부 측면에서, 추가 단위 용량으로 대상체에 투여되는 세포의 수는 제1 단위 용량 및/또는 연이은 단위 용량과 동일하거나 이와 유사하다. 일부 구현예에서, 추가 단위 용량 또는 단위 용량들은 선행 단위 용량들보다 더 크다. 일부 구현예에서, 세포의 하나 이상의 후속 단위 용량이 대상체에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 후속 단위 용량은 세포의 제1 단위 용량의 투여 개시 후 (약) 7일, 14일, 21일, 28일 또는 35일 넘어서 투여된다. 세포의 후속 단위 용량은 제1 단위 용량보다 더 많거나, 대략 같거나 또는 적을 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 제1 및/또는 제2 단위 용량의 투여와 같이 T 세포 요법의 투여를 반복할 수 있다.

[0215] 일부 구현예에서, 세포 요법의 투여 개시, 예를 들어 세포의 단위 용량 또는 세포의 분할 단위 용량의 제1 단위 용량은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 전, 와 동시에 또는 후

에(에 이어서) 투여된다.

[0216] 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량 또는 세포의 후속 단위 용량은 병용 요법 방법에 따라 면역 조절 화합물의 투여를 개시함과 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량 또는 세포의 후속 단위 용량은 병용 요법 방법에 따라 면역 조절 화합물의 투여를 개시한 날과 동일한 날에 투여된다. 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량 또는 세포의 후속 단위 용량은 병용 요법 방법에 따라 면역 조절 화합물의 투여를 개시한 지 1일 이내, 2일 이내, 3일 이내, 4일 이내, 5일 이내, 6일 이내, 또는 7일 이내에 투여된다.

[0217] 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량 또는 세포의 후속 단위 용량은 제공된 병용 요법에 따라 면역 조절 화합물의 투여를 시작 또는 개시하기 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량은 제공된 병용 요법에 따라 면역 조절 화합물을 투여하기 적어도 (약) 1시간, 적어도 (약) 2시간, 적어도 (약) 3시간, 적어도 (약) 6시간, 적어도 (약) 12시간, 적어도 (약) 1 day, 적어도 (약) 2일, 적어도 (약) 3일, 적어도 (약) 4일, 적어도 (약) 5일, 적어도 (약) 6일, 적어도 (약) 7일, 적어도 (약) 12일, 적어도 (약) 14일, 적어도 (약) 15일, 적어도 (약) 21일, 적어도 (약) 28일, 적어도 (약) 30일, 적어도 (약) 35일, 적어도 (약) 42일, 적어도 (약) 60일 또는 적어도 (약) 90일 전에 투여된다.

[0218] 일부 구현예에서, 제공된 병용 요법에 따른 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)의 투여는, 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법, 예컨대 CAR-T 세포 요법)의 선행 투여가 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법, 예컨대 CAR-T 세포 요법)의 개시 바로 전 시점에 또는 T 세포 요법의 개시 후 선행 시점에 T 세포의 기능성과 비교하여 T 세포의 기능성이 감소하는 것과 관련된 또는 관련될 가능성이 있는, 시점에 이루어진다. 일부 구현예에서, 상기 방법은, T 세포 요법(예를 들어, 입양 T 세포 요법)의 세포의 단위 용량을 투여한 이후에, 단 면역 조절 화합물을 투여하기 전에, 대상체의 샘플에서, 예를 들어 섹션 III에 기술된 것과 같이 본원에 기술된 혈액, 또는 다른 표현형 또는 원하는 결과의 수준 또는 양에 의해 결정되는, T 세포의 하나 이상의 기능, 예컨대 세포의 증폭 또는 지속성을 산정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은, T 세포 요법(예를 들어, 입양 T 세포 요법)의 세포의 단위 용량을 투여한 이후에, 단 면역 조절 화합물을 투여하기 전에, 대상체의 샘플에서 하나 이상의 탈진 표지자의 발현을 산정하는 단계를 포함한다. 병용 요법의 요법을 결정 또는 산정하기 위한 다양한 매개변수는 섹션 III에 기술된다.

[0219] **B.면역 조절 화합물의 투여**

[0220] 제공된 병용 요법 방법, 조성물, 조합물, 키트 및 용도는 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여를 수반하고, 이 화합물은 T 세포 요법의 투여, 예를 들어, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포의 투여 전에, 에 이어서, 도중에, 와 동시에 또는 거의 동시에, 와 순차적으로 및/또는 간헐적으로 투여될 수 있다.

[0221] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제인 면역 조절 화합물의 클래스의 하나이다. 특정 구현예에서, 면역 조절 화합물은 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제이다.

[0222] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 세레블론(CRBN)에 결합한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체에 결합한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 CRBN 및 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체에 결합한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 CRBN의 단백질 또는 유전자 발현을 상향조절한다. 일부 측면에서, CRBN은 $CRL4^{CRBN}$ E3 유비퀴틴 리가아제에 대한 기질 어댑터이고, 이 효소의 특이성을 조절한다. 일부 구현예에서, CRBN 또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체에 결합하면 E3 유비퀴틴 리가아제 활성을 억제한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 IKZF1(이카로스) 및 IKZF3(아이올로스)의 유비퀴틴화를 유도하고/거나 IKZF1(이카로스) 및 IKZF3(아이올로스)의 분해를 유도한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 $CRL4^{CRBN}$ E3 유비퀴틴 리가아제에 의해 카세인 키나아제 1A1 (CK1α)의 유비퀴틴화를 유도한다. 일부 구현예에서, CK1α의 유비퀴틴화는 CK1α 분해를 초래한다.

[0223] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 이카로스(IKZF1) 전사인자의 억제제이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 이카로스의 유비퀴틴화를 증진한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 이카로스의 분해를 증진한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 이카로스의 단백질 또는 유전자 발현을 하향조절한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물의 투여는 이카로스 단백질 수준의 감소를 일으킨다.

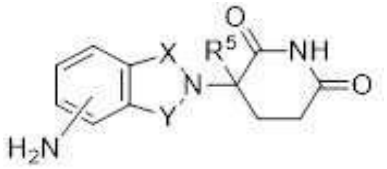
[0224] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 아이올로스(IKZF3) 전사인자의 억제제이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 아이올로스의 유비퀴틴화를 증진한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 아이올로스의 분해를 증진한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 아이올로스의 단백질 또는 유전자 발현을 하향조절한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물의 투여는 아이올로스 단백질 수준의 감소를 일으킨다.

[0225] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 이카로스(IKZF1) 및 아이올로스(IKZF3) 전사인자 모두의 억제제이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 이카로스 및 아이올로스 모두의 유비퀴틴화를 증진한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 이카로스 및 아이올로스 모두의 분해를 증진한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 이카로스 및 아이올로스 모두의 유비퀴틴화 및 분해를 증진한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물의 투여는 아이올로스 단백질 수준 및 이카로스 단백질 수준 모두의 감소를 일으킨다.

[0226] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 선택적 사이토카인 억제 약물(SelCID)이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 포스포디에스터라제-4(PDE4)의 활성을 억제한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 CDC25 포스파타아제의 효소 활성을 억제한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 CDC25 포스파타아제의 세포내 교환을 바꾼다.

[0227] 일부 구현예에서, 병용 요법 내 면역 조절 화합물은 탈리도마이드(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온) 또는 탈리도마이드의 유사체 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 탈리도마이드 유도체는 유사한 생물학적 활성을 가진 탈리도마이드의 구조적 변이체를 포함한다. 예시적인 탈리도마이드 유도체로는 레날리도마이드(REVLIMMUNOMODULATORY COMPOUND™Celgene Corporation), 포말리도마이드(ACTIMMUNOMODULATORY COMPOUND ™또는 POMALYST™로도 공지됨, Celgene Corporation), CC-1088, CDC-501, 및 CDC- 801, 및 문헌[미국 특허 번호 5,712,291; 7,320,991; 및 8,716,315; 미국 출원 번호 2016/0313300; 및 국제출원 공개 번호 WO 2002/068414 및 WO 2008/154252]에 기술된 화합물이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

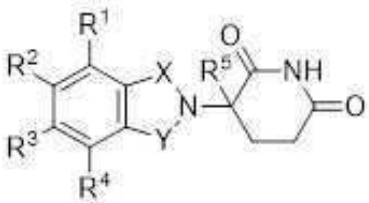
[0228] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 본원에 참조로 포함된 문헌[미국 특허 번호 5,635,517]에 기술된 바와 같은 벤조 고리(benzo ring)로 치환된 1-옥소- 및 1,3 디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린이다.



[0229] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 다음 구조식의 화합물: - 여기서, X와 Y 중 하나는 -C(O)- 이고 X와 Y 중 다른 하나는 -C(O)- 또는 $-CH_2-$ 이고, R^5는 수소 또는 저급 알킬임 - 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, X는 -C(O)-이고 Y는 $-CH_2-$이다. 일부 구현예에서, X와 Y는 모두 -C(O)-이다. 일부 구현예에서, R^5는 수소이다. 다른 구현예에서, R^5는 메틸이다.

[0230] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 문헌[미국 특허 번호 6,281,230; 6,316,471; 6,335,349; 및 6,476,052, 및 국제 특허 출원 번호 PCT/US97/13375(국제 공개 번호 WO 98/03502)](이들 각각은 참조로 본원에 포함됨)에 기술된 것과 같은, 치환된 2-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)프탈 면역 조절 화합물(phthalimmunomodulatory) 및 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌의 클래스에 속하는 화합물이다.

[0231] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 다음 구조식의 화합물:



[0232] - 여기서, X와 Y 중 하나는 -C(O)- 이고 X와 Y 중 다른 하나는 -C(O)- 또는 $-CH_2-$ 이고; (1) R^1, R^2, R^3, 및 R^4의 각각은 독립적으로 할로(halo), 1 내지 4개 탄소 원자의 알킬, 또는 1 내지 4개 탄소 원자의 알콕시이고, 또는 (2) R^1, R^3, R^4, 및 R^5 중 하나는 $-NHR^a$이고 R^1, R^2, R^3, 및 R^4 중 나머지는 수소이고, R^a는 수소 또는 1 내지 8개 탄소 원자의 알킬이고; R^5는 수소 또는 1 내지 8개 탄소 원자의 알킬, 벤

질, 또는 할로이고; 단, X와 Y가 -C(O)- 이고 (i) R^1, R^2, R^3, 및 R^4의 각각이 플루오로(fluoro)이거나 (ii) R^1, R^2, R^3, 및 R^4 중 하나가 아미노(amino)인 경우, R^5는 수소 이외의 것임; - 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다.

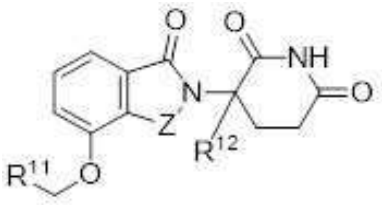
[0233] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 문헌[미국 특허 번호 7,091,353, 미국 특허 공개 번호 2003/0045552, 및 국제 출원 번호 PCT/USOI/50401(국제 공개 번호 WO02/059106)](이들 각각은 본원에 참조로 포함됨)에 공개된 이소인돌-면역 조절 화합물의 클래스에 속하는 화합물이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 [2-(2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일메틸]-아미드; (2-(2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일메틸)-카르밤산 삼차-부틸 에스테르; 4-(아미노메틸)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌-1,3-디온; N-(2-(2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일메틸)-아세트아미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}시클로프로필-카르복사미드;
2-클로로-N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}아세트아미드; N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3-피리딜카르복사미드; 3-{1-옥소-4-(벤질아미노)이소인돌린-2-일}피페리딘-2,6-디온; 2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-4-(벤질아미노)이소인돌린-1,3-디온; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}프로판아미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}-3-피리딜카르복사미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}헵탄아미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}-2-퓨릴카르복사미드; {N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)카르바모일}아세트산메틸; N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)펜탄아미드; N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2-티에닐카르복사미드; N-{[2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일]메틸}(부틸아미노)카르복사미드; N-{[2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일]메틸}(옥틸아미노)카르복사미드; 또는 N-{[2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일]메틸}(벤질아미노)카르복사미드이다.

[0234] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 문헌[미국 특허 출원 공개 번호 2002/0045643, 국제 공개 번호 WO 98/54170, 및 미국 특허 번호 6,395,754](이들 각각은 본원에 참조로 포함됨)에 공개된 이소인돌-면역 조절 화합물의 클래스에 속하는 화합물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 본원에 참조로 포함된 문헌[미국 특허 번호 5,798,368]에 기술된 4치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 본원에 참조로 포함된 문헌[미국 특허 번호 6,403,613]에 공개된 1-옥소 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 본원에 참조로 포함된 문헌[미국 특허 번호 6,380,239 및 미국 특허 번호 7,244,759]에 기술된 바와 같은 인돌린 고리(indoline ring)의 4- 또는 5-위치에서 치환된 1-옥소 또는 1,3-디옥소이소인돌린이다.

[0235] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 2-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-4-카르바모일-부티르산 또는 4-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-4-카르바모일-부티르산이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 4-카르바모일-4-{4-[(퓨란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일}-부티르산, 4-카르바모일-2-{4-[(퓨란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일}-부티르산, 2-{4-[(퓨란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일}-4-펜닐카르바모일-부티르산, 또는 2-{4-[(퓨란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일}-펜타디온산이다.

[0236] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 본원에 참조로 포함된 문헌[미국 특허 번호 6,458,810]에 기술된 바와 같은 2,6-디옥소-3-하이드록시피페리딘-5-일로 2-위치에서 치환된 이소인돌린-1-원(isoindoline-1-one) 또는 이소인돌린-1,3-디온이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온, 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물; 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온이다.

[0237] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 본원에 참조로 포함된 문헌[미국 특허 번호 9,828,361]에 기술된 바와 같은, 4'아릴메톡시 이소인돌린 화합물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 다음 구조식의 화합물:

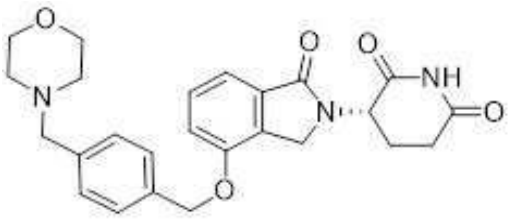


, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체 이성질체이고, 여기서: Z는 C=O 또는 CH_2이고; R^{11}은 $-Z^1-R^{13}$이고; R^{12}는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고; Z^1은 6 내지 10개 멤버의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐 또는 결합으로 치환되고; R^{13}은 $-(CH_2)_n$-아릴, $-O-(CH_2)_n$-아릴, 또는 $-(CH_2)_n-O$-아릴이고, 여기서 상기 아릴은 선택적으로: 그 자체가 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 그 자체가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시; 옥소; 아미노; 카르복실; 시아노(cyano); 하이드록실(hydroxyl); 할로겐; 듀테륨(deuterium); 선택적으로 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, 또는 할로겐 중 하나 이상으로 치환된 6 내지 10개 멤버의 아릴 또는 헤테로아릴; $-CONH_2$; 또는 $-COO-(C_1-C_6)$알킬 중 하나 이상으로 치환되고, 여기서 상기 알킬은 하나 이상의 할로겐; $-(CH_2)_n$-헤테로사이클, $-O-(CH_2)_n$-헤테로사이클 또는 $-(CH_2)_n-O$-헤테로사이클로 치환되고, 여기서 상기 헤테로사이클은 선택적으로: 그 자체가 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 그 자체가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시; 옥소; 아미노; 카르복실; 시아노; 하이드록실; 할로겐; 듀테륨; 선택적으로 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시 또는 할로겐 중 하나 이상으로 치환된 6 내지 10개 멤버의 아릴 또는 헤테로아릴; $-CONH_2$; 또는 $-COO-(C_1-C_6)$알킬 중 하나 이상으로 치환되고, 여기서 상기 알킬은 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환될 수 있고; 그리고 n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0238] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, (S)-3-[4-(4- 모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온은 (3S)-3-[7-[[4-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메톡시]-3-옥소-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온, (S)-3-(4-((4-(모르폴리노메틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온, 또는 이베르도마이드(iberdomide)로도 불린다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 이베르도마이드 또는 이베르도마이드 염산염이다.

[0239] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (S)-3-[4-(4- 모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (S)-3-[4-(4- 모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (R)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온의 용매화물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온의 수화물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 본원에 참조로 포함된 문헌[미국 특허 번호 9,629,849]에 기술된 바와 같은, 3-(4-((4-(모르폴리노메틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 염 또는 고체 형태, 또는 이의 입체 이성질체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (S)-3-[4-(4-모르폴린-

4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온의 염산염이다. 특정 구현예에서, 면역 조절 화합물은 문헌[미국 특허 번호 9,629,849]에 공개된 바와 같은, (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온의 염산염의 A형 결정형이다. 일부 구현예에서, (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온의 염산염의 A형 결정형은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 다음 위치 또는 대략 다음 위치: 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, 및 32.91도 20 모두에 위치하는 XRPD 피크들을을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 3-(4-((4-(모르폴리노메틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 염산염의 염, 수화물, 무수화물(anhydrate), 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온의 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은

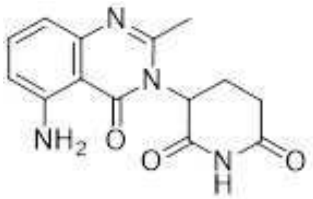


, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 이의 다형체(이하 **화합물 2**)이다.

[0240] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 문헌[Oshima, K. *et al., Nihon Rinsho.,* 72(6):1130-5 (2014); Millrine, D. *et al., Trends Mol Med.,* 23(4):348-364 (2017); and Collins, *et al., Biochem J.,* 474(7):1127-1147 (2017)]에 기술된 바와 같다.

[0241] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 탈리도마이드의 유도체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 탈리도마이드의 구조적 및/또는 기능적 유사체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 레날리도마이드, 포말리도마이드, 아바도마이드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0242] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 레날리도마이드, 포말리도마이드, 아바도마이드, 레날리도마이드의 입체이성질체, 포말리도마이드, 아바도마이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 레날리도마이드, 레날리도마이드의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다.



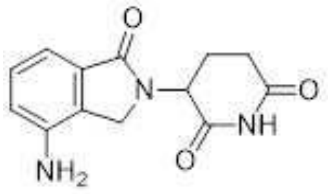
[0243] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 다음 구조 (화학식 I)을 가진 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온으로도 공지된 아바도마이드이거나, 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체(이하 **화합물 1**)이다.

[0244] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 용매화물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 수화물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-

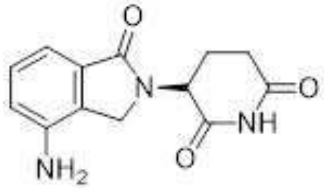
4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 화학식 I의 구조를 가지고 있다.

[0245] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온으로도 공지된 레날리도마이드이거나, 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 레날리도마이드는 2,6-피페리딘디온, 3-(4-아미노-1,3-디하이드로-1-옥소-2H-이소인돌-2-일)-, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)-2,6-피페리딘디온, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)-2,6-피페리딘디온, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온, 3-(4-amino-1-oxo-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘(piperidine)-2,6-디온이며, 이들 모두는 상호 교환적으로 사용할 수 있거나, 또는 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다.

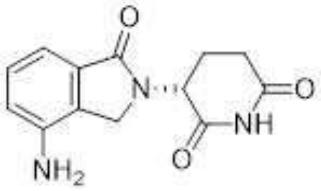
[0246] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (*R*)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (*S*)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (*R*)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온과 (*S*)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 혼합물이다.



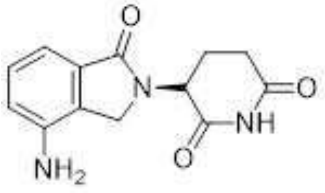
[0247] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (화학식 II), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물이거나; 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은



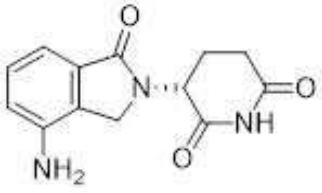
(화학식 IIA), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 다른 구현예에서, 면역 조절 화합물은



(화학식 IIB), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 특정 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (



(화학식 IIA)와

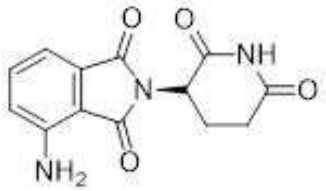


(화학식 IIB)의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체를 포함한다.

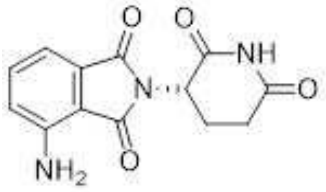
[0248] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (*R*)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디

온 및/또는 (*S*)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 용매화물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (*RS*)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온 및/또는 (*S*)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 수화물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (*R*)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온 및/또는 (*S*)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 레날리도마이드, 또는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 화학식 II의 구조를 가지고 있다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 화학식 IIA 또는 화학식 IIB 또는 이들의 혼합물의 구조를 가지고 있다.

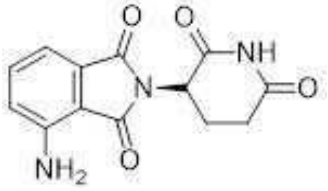
[0249] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온으로도 공지된 포말리도마이드이거나, 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물; 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은



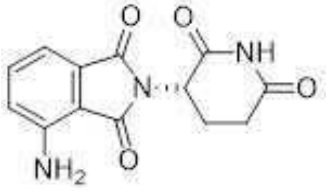
(화학식 IIIA), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 다른 구현예에서, 면역 조절 화합물은



(화학식 IIIB), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 특정 구현예에서, 면역 조절 화합물은

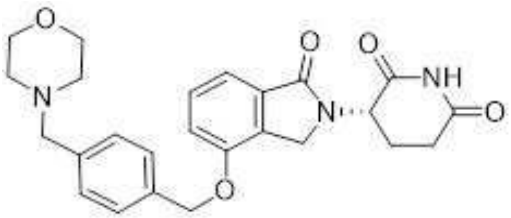


(화학식 IIIA)와



(화학식 IIIB)의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체를 포함한다.

[0250] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물이거나, 또는 4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (*R*)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 및/또는 (*S*)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온이거나, 또는 (*R*)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 및/또는 (*S*)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (*R*)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 및/또는 (*S*)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 용매화물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (*R*)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 및/또는 (*S*)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 수화물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (*R*)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 및/또는 (*S*)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 (*R*)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온, (*S*)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온, 또는 이들의 임의의 비율의 혼합물이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 화학식 III의 구조를 가지고 있다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB 또는 이들의 혼합물의 구조를 가지고 있다.



[0251] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 다음 구조 (화학식 IV)을 가진 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온으로도 공지된 이베르도마이드이거나, 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체(이하 **화합물 2**)이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 이베르도마이드 염산염이다.

[0252] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 레날리도마이드이거나 이를 포함한다. 레날리도마이드는 다발성 골수종, 결실 5q(deletion 5q) 관련 골수형성이상 증후군, 및 가장 최근에는 재발성/불응성 외투 세포 림프종(MCL)의 치료를 위해 FDA 승인을 받았다. 레날리도마이드는 탈리도마이드의 합성 유도체이며, 현재 T 세포와 항원 제시 세포(APC) 사이에 면역 시냅스 형성을 강제하는 것을 포함하여, 다수의 면역 조절 효과가 있는 것으로 이해되고 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 레날리도마이드는 T 세포 반응을 조절하고, $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포에서 인터루킨(IL)-2 생산의 증가를 초래하고, Th2에서 Th1로 T 헬퍼(Th) 반응의 이동을 유도하고, T 세포의 조절(Treg) 서브세트의 증폭을 억제하고, 여포성 림프종(FL) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)에서 면역 시냅스의 기능을 향상시킨다(Otahal et al., Oncoimmunology (2016) 5(4):e1115940). 레날리도마이드는 또한, 다발성 골수종(MM) 환자에게서 직접적인 종양파괴 활성을 가지며, 림프 조직의 미세 환경에서 발견되는 간호사 유사 세포(nurse-like cell)와 같은 지지 세포에 영향을 미침으로써 CLL 종양 세포의 생존을 직접 및 간접적으로 조절한다.

[0253] ***1.조성물 및 제형***

[0254] 본원에 제공된 병용 요법 방법, 조성물, 조합물, 키트 및 용도의 일부 구현예에서, 병용 요법은 하나 이상의 조성물, 예를 들어, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)을 함유하는 약학 조성물로 투여될 수 있다.

[0255] 일부 구현예에서, 조성물, 예를 들어, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)을 함유하는 약학 조성물은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2), 및/또는 세포를 투여하는 데 이용되는 희석제, 보조제, 부형제, 또는 매개물과 같은 운반체를 포함할 수 있다. 적합한 약학적 운반체의 예가 문헌[“Remington's Pharmaceutical Sciences” by E. W. Martin]에 기재되어 있다. 상기 조성물은 환자에게 적절한 투여를 위한 형태를 제공하기 위해 적합한 양의 운반체와 함께 일반적으로 정제된 형태로, 치료적 유효량의 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)을 함유할 것이다. 상기 약학적 운반체는 땅콩유, 대두유, 광유 및 참기름과 같은 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것을 포함한 오일 및 물과 같은 멸균 액체일 수 있다. 식염수 용액 및 수성 덱스트로오스 및 글리세롤 용액이 또한 액체 운반체로, 특히 주사용 용액으로 이용될 수 있다. 약학 조성물은 희석제(들), 보조제(들), 항점착제(들), 결합제(들), 코팅제(들), 충진제(들), 풍미제(들), 착색제(들), 윤활제(들), 활공제(들), 보존제(들), 세정제(들), 흡착제(들), 유화제(들), 약학적 부형제(들), pH 완충제(들) 또는 감미료(들) 및 이의 조합물 중 어느 하나 이상을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 액체, 고체, 냉동건조된 분말, 겔 형태 및/또는 이의 조합일 수 있다. 일부 측면에서, 운반체의 선택은 특정 억제제 및/또는 투여 방법에 의해 부분적으로 결정된다.

[0256] 약학적으로 허용 가능한 운반체는 사용된 용량 및 농도에서 일반적으로 수용체(recipient)에게 무독성이며, 인산염, 구연산염 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 보존제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드; 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로 헥사놀; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10 잔기 미만) 폴리펩타이드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 글루코스, 마노스 또는 덱스트린을 포함하는 단당류, 이당류 및 다른 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 솔비톨과 같은 설탕; 나트륨과 같은 염 형성 반대이온; 금속 복합체(예를 들어, Zn-단백질 복합체); 및/또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 안정화제 및/또는 보존제와 같은 비이온 계면활성제를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또

는 화합물 1)을 함유하는 조성물은 또한 냉동건조될 수 있다.

[0257] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 근육내, 정맥내, 피부내, 병변내, 복강내 주사, 피하, 종양내, 경막외, 비강, 경구, 질, 직장, 국소, 국부, 귀, 흡입, 볼(예를 들어, 설하) 및 경피 투여 또는 임의의 경로를 포함하여 공지된 임의의 경로에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 다른 투여 방식이 또한 고려된다. 일부 구현예에서, 투여는 볼루스 주입, 주사, 예를 들어 정맥내 또는 피하 주사, 안구내(intraocular) 주사, 안구주위(periocular) 주사, 망막하(subretinal) 주사, 유리체내(intravitreal) 주사, 중격-경유성(trans-septal) 주사, 공막하(subscleral) 주사, 맥락막내(intrachoroidal) 주사, 전방내(intracameral) 주사, 결막하 주사(subconjectval injection, subconjuntival injection), 서브 테논(sub-Tenon) 주사, 안구뒤(retrobulbar) 주사, 안구주위(peribulbar) 주사 또는 후부 점막 주사(posterior juxtascleral) 전달에 의한다. 일부 구현예에서, 투여는 비경구, 폐내 및 비강내 및 국소 치료가 바람직한 경우 병변내 투여에 의한다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 주어진 단위 용량은 단일 볼루스 투여에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 이는 예를 들어, 3일 이내의 기간에 걸쳐 다중 볼루스 투여에 의해 또는 지속적인 주입 투여에 의해 투여된다.

[0258] 일부 구현예에서, 투여는 치료 위치에 따라 국부, 국소 또는 전신일 수 있다. 일부 구현예에서 치료가 필요한 부위에 대한 국부 투여는 예를 들어, 주사, 카테터, 좌약 또는 이식에 의해 수술 후 상처 드레싱과 함께 국소 도포, 수술 중 국부 주입에 의해 달성될 수 있으며, 이 수단에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 조성물은 또한 다른 생물학적 활성제와 함께 순차적으로, 간헐적으로 또는 동일한 조성물로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 또한 펌프에 의한 것과 같은 제어 방출 제형 및 디바이스 제어 방출을 포함한 제어 방출 시스템을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 경구이다.

[0259] 일부 구현예에서, 약학적 및 치료적 활성 화합물 및 이의 유도체는 전형적으로 단위 투여량 형태 또는 다중 투여량 형태로 제형화되고 투여된다. 각 단위 용량 단위는 필요한 약학적 운반체, 매개물 또는 희석제와 함께 원하는 치료 효과를 생성하기에 충분한 미리 결정된 양의 치료적 활성 화합물을 함유한다. 일부 구현예에서, 단위 투여량 형태는 정제, 캡슐, 환약, 분말, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액 및 경구 용액 또는 현탁액 및 적합한 양의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 이의 유도체를 함유하는 오일 물 에멀션을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 단위 용량 단위 형태는 앰플 및 주사기 또는 개별 포장된 정제 또는 캡슐에 함유될 수 있다. 단위 용량 단위 형태는 분획 또는 이의 다수로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 다중 단위 용량 형태는 분리된 단위 용량 단위 형태로 투여되도록 단일 용기에 포장된 다수의 동일한 단위 투여량 형태이다. 다중 단위 용량 형태의 예에는 바이알, 정제 또는 캡슐 병 또는 파인트 또는 갤런 병이 포함된다.

[0260] 활성 성분은 마이크로캡슐, 콜로이드 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로스피어, 마이크로에멀션, 나노 입자 및 나노캡슐) 또는 거대에멀션에 포획될 수 있다. 특정 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)을 함유하는 약학 조성물은 사이클로덱스트린 포접 복합체와 같은 포접 복합체 또는 리포솜으로서 제형화된다. 리포솜은 특정 조직에 대해 숙주 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)를 표적화하는 역할을 할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980) 및 미국 특허 4,235,871, 4,501,728, 4,837,028 및 5,019,369]에 기재된 것과 같은 리포솜 제조에 이용 가능한 방법이 많이 있다.

[0261] 일부 측면에서 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)을 함유하는 약학 조성물은 치료될 부위의 감작을 유발하기 전에 그리고 충분한 시간을 가지고 조성물의 전달이 발생하도록 시간 방출, 지연 방출 및 서방출형 전달 시스템을 채용할 수 있다. 많은 유형의 방출 전달 시스템이 이용 가능하고 공지되어 있다. 상기 시스템은 조성물의 반복 투여를 피할 수 있어서, 대상체와 의사의 편의성을 증가시킬 수 있다.

[0262] 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)을 함유하는 조성물은 또한 냉동건조될 수 있다. 조성물은 원하는 투여 경로 및 제제에 따라, 습윤제, 분산제 또는 유화제(예를 들어, 메틸셀룰로오스), pH 완충제, 겔화 또는 점도 향상 첨가제, 보존제, 향미제, 색소 등과 같은 보조 물질을 함유할 수 있다. 일부 측면에서, 적합한 제조를 위하여 표준 텍스트를 참조할 수 있다.

[0263] 항균 보존제, 항산화제, 킬레이팅제 및 완충제를 포함한, 조성물의 안정성 및 멸균성을 향상시키는 다양한 첨가제를 첨가할 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 주사용 약학적 형태의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 초래될 수 있다.

[0264] 서방성 제제가 제조될 수 있다. 서방성 제제의 적합한 예는 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 상기 매트릭스는 성형품(shaped article), 예를 들어, 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다.

[0265] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)을 함유하는 조성물은 염의 형태, 예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 투여된다. 적합한 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염은 염산, 브롬화 수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산과 같은 무기산 및 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산, 벤조산, 글리콜산, 글루콘산, 숙신산 및 아릴술폰산, 예를 들어 p-톨루엔술폰산과 같은 유기산으로부터 유도된 것을 포함한다.

[0266] ***2.면역 조절 화합물 투여량 일정***

[0267] 일부 구현예에서, 제공된 병용 요법 방법은 대상체에 치료적 유효량의 면역 조절 의약물(면역 조절 화합물), 예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2, 및 T 세포 요법(예를 들어, CAR 발현 T 세포)과 같은 세포 요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0268] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 T 세포 요법(예를 들어, CAR 발현 T 세포) 요법과 같은 세포 요법의 투여 전에, 후에, 중에, 수행 과정 중에, 동시에, 거의 동시에, 순차적으로 및/또는 간헐적으로 개시된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여를 T 세포 요법의 투여 전에 개시하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여를 T 세포 요법의 투여 후에 개시하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여량 일정은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여를 T 세포 요법의 투여와 함께 또는 동시에 개시하는 단계를 포함한다.

[0269] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 일정 주기로 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 주기는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)이 투여되고 나서 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)이 투여되지 않는 휴지기간(rest period)이 이어지는 투여 기간을 포함한다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 면역 조절 화합물의 투여 개시 시작일부터 주기의 총 일수는 약 21일, 28일, 30일, 40일, 50일, 60일 또는 그 이상이거나 이보다 더 크다.

[0270] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 개시는 적어도 한 주기에 수행되고 T 세포 요법의 투여 개시는 동일한 날에, 선택적으로 동시에 수행된다. 일부 구현예에서, 적어도 한 주기에 수행되는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 개시는 T 세포 요법의 투여 개시 전에 수행된다. 일부 구현예에서, 적어도 한 주기에 수행되는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 개시는 T 세포 요법의 투여 개시와 동시 또는 동일한 날에 수행된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 T 세포 요법의 개시로부터 (약) 0 내지 30일 전에, 예컨대 0 내지 15일, 0 내지 6일, 0 내지 96시간, 0 내지 24시간, 0 내지 12시간, 0 내지 6시간, 또는 0 내지 2시간, 2시간 내지 15일, 2시간 내지 6일, 2시간 내지 96시간, 2시간 내지 24시간, 2시간 내지 12시간, 2시간 내지 6시간, 6시간 내지 30일, 6시간 내지 15일, 6시간 내지 6일, 6시간 내지 96시간, 6시간 내지 24시간, 6시간 내지 12시간, 12시간 내지 30일, 12시간 내지 15일, 12시간 내지 6일, 12시간 내지 96시간, 12시간 내지 24시간, 24시간 내지 30일, 24시간 내지 15일, 24시간 내지 6일, 24시간 내지 96시간, 96시간 내지 30일, 96시간 내지 15일, 96시간 내지 6일, 6일 내지 30일, 6일 내지 15일, 또는 15일 내지 30일 전에 투여된다. 일부 측면에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 T 세포 요법의 개시 약 96시간, 72시간, 48시간, 24시간, 12시간, 6시간, 2시간 또는 1시간 이내 전에 투여된다.

[0271] 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드)이 세포 요법(예를 들어, CAR-T 세포 요법과 같은 T 세포 요법) 전에 주어지는 상기 임의의 구현예의 일부에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 세포 요법의 개시때까지 및/또는 세포 요법의 개시 후 일정 시간 동안 정기적인 간격으로 계속된다.

[0272] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 세포 요법(예를 들어, CAR-T 세포 요법과 같은 T 세포 요법)의 투여 후에 더 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를

들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 세포 요법(예를 들어, T 세포 요법)의 투여 개시 후 (약) 1시간, 2시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 96시간, 4일, 5일, 6일 또는 7일, 14일, 15일, 21일, 24일, 28일, 30일, 36일, 42일, 60일, 72일 또는 90일 이내에 투여된다. 일부 구현예에서, 제공된 방법은 세포 요법의 투여 개시 후에 예컨대 정기적인 간격으로 면역 조절 화합물의 지속적인 투여를 포함한다.

[0273] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 세포 요법(예를 들어, CAR-T 세포 요법과 같은 T 세포 요법)의 투여 개시 후 최대 (약) 1일, 최대 (약) 2일, 최대 (약) 3일, 최대 (약) 4일, 최대 (약) 5일, 최대 (약) 6일, 최대 (약) 7일, 최대 (약) 12일, 최대 (약) 14일, 최대 (약) 21일, 최대 (약) 24일, 최대 (약) 28일, 최대 (약) 30일, 최대 (약) 35일, 최대 (약) 42일, 최대 (약) 60일 또는 최대 (약) 90일, 최대 (약) 120일, 최대 (약) 180일, 최대 (약) 240일, 최대 (약) 360일, 또는 최대 (약) 720일 또는 그 이상 투여된다.

[0274] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 세포 요법(예를 들어, CAR-T 세포 요법과 같은 T 세포 요법)의 투여 개시 전과 후에 투여된다.

[0275] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 개시는: (i) T 세포 요법의 피크 또는 최대 수준의 세포가 대상체의 혈액에서 검출 가능하고/거나; (ii) 혈액에서 검출 가능해진 뒤, 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포 수가 검출 가능하지 않거나 감소되거나, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점에 비해 감소되고/거나; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포 수가 T 세포 요법의 투여 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 피크 또는 최대 세포 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상 감소되고/거나; (iv) T 세포 요법의 피크 또는 최대 수준의 세포가 대상체의 혈액에서 검출 가능한 이후 시기에, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 또는 이로부터 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 중 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만의 전체 말초 혈액 단핵세포(PBMC)이고/거나; (v) 대상체가 T 세포 요법으로 치료 후 관해된 이후 질병 진행을 나타내고/거나 재발하였고/거나; (iv) 대상체가 T 세포의 투여 이전 또는 이후 시점 및 면역 조절 화합물의 투여 개시 전 시점에서의 종양 부담에 비해 종양 부담 증가를 나타낸; 그 때 또는 이후에, 선택적으로 직후에 또는 이후 1 내지 3일 이내에 수행된다.

[0276] 일부 구현예에서, 적어도 한 주기에 수행되는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 개시는 T 세포 요법의 투여 개시 후에 수행된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 개시는 T 세포 요법의 투여 개시 후 적어도 (약) 1일, 적어도 (약) 2일, 적어도 (약) 3일, 적어도 (약) 4일, 적어도 (약) 5일, 적어도 (약) 6일, 적어도 (약) 7일, 적어도 (약) 8일, 적어도 (약) 9일, 적어도 (약) 10일, 적어도 (약) 12일, 적어도 (약) 14일, 적어도 (약) 15일, 적어도 (약) 21일, 적어도 (약) 24일, 적어도 (약) 28일, 적어도 (약) 30일, 적어도 (약) 35일 또는 적어도 (약) 42일, 적어도 (약) 60일, 또는 적어도 (약) 90일에 이루어진다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 개시는 T 세포 요법의 투여 개시 후 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후에 수행된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 개시는 T 세포 요법의 투여 개시 후 2 내지 28일 또는 7 내지 21일에 수행된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 개시는 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 24일, 또는 28일을 초과하는 시점에 수행된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 세포 요법의 개시 후 하루에 여러 번, 하루에 두 번, 매일, 격일마다, 일주일에 세 번, 일주일에 두 번, 또는 일주일에 한 번 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 하루에 두 번 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 하루에 세 번 투여된다. 다른 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 격일마다 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 복수의 연속일 동안, 예컨대 최대 약 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30일 또는 30일 이상 연속일 동안의 투여 기간 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 (약) 7 연속일 이상, (약) 14 연속일 이상, (약) 21 연속일 이상, (약) 21일 연속일 이상 또는 (약) 28 연속일 이상 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어,

레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 최대 21 연속일 동안의 투여 기간 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 최대 21 연속일 동안의 투여 기간 동안 투여되고, 여기서 주기는 면역 조절 화합물의 투여 개시일부터 시작하여 30일 이상을 포함한다.

[0277] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)은 약 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30일 이내 또는 30일 이내 연속일 동안의 투여 기간 동안 투여된다. 특정 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 21일 치료 주기에 걸쳐 14일 동안 매일 한 번씩 투여된다. 특정 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 28일 치료 주기에 걸쳐 21일 동안 매일 한 번씩 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 14 연속일 이내 동안의 투여 기간 동안 투여된다.

[0278] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 일정 주기로 투여되고, 여기서 주기는 복수의 연속일 동안 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 후 면역 조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 휴지 기간은 약 1일 이상, 약 3 연속일 이상, 약 5 연속일 이상, 약 7 연속일 이상, 약 8 연속일 이상, 약 9 연속일 이상, 약 10 연속일 이상, 약 11 연속일 이상, 약 12 연속일 이상, 약 13 연속일 이상, 약 14 연속일 이상, 약 15 연속일 이상, 약 16 연속일 이상, 약 17 연속일 이상, 약 18 연속일 이상, 약 19 연속일 이상, 약 20 연속일 이상, 또는 약 21 연속일 이상이다. 일부 구현예에서, 휴지 기간은 7 연속일 이상, 14 연속일 이상, 21 연속일 이상, 또는 28 연속일 이상이다. 일부 구현예에서, 휴지 기간은 약 14 연속일 이상이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물의 투여 주기는 휴지 기간을 포함하지 않는다.

[0279] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 일정 주기로 투여되고, 여기서 주기는 적어도 한 번 반복된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 적어도 2주기, 적어도 3주기, 적어도 4주기, 적어도 5주기, 적어도 6주기, 적어도 7주기, 적어도 8주기, 적어도 9주기, 적어도 10주기, 적어도 11주기, 또는 적어도 12주기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24주기 동안 투여된다.

[0280] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 매일 여섯 번, 매일 다섯 번, 매일 네 번, 매일 세 번, 매일 두 번, 매일 한 번, 격일마다, 3일마다, 일주일에 두 번, 일주일에 한 번 또는 T 세포 요법의 투여 개시 전 또는 후에 단 한 번 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)은 T 세포 요법의 투여 기간 전, 동안, 수행 동안, 및/또는 후에 정기적인 간격으로 다중 단위 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 T 세포 요법의 투여 전에 정기적인 간격으로 하나 이상의 단위 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)은 T 세포 요법의 투여 후에 정기적인 간격으로 하나 이상의 단위 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 하나 이상의 단위 용량의 투여는 T 세포 요법의 단위 용량의 투여와 동시에 일어날 수 있다.

[0281] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여의 단위 용량, 빈도, 기간, 시기 및/또는 순서는 본원에 기술된 선별 단계의 결과의 특정 임계값이나 기준 및/또는 치료 성과의 평가, 예를 들어, 본원의 섹션 III에 기술된 것에 기초하여 결정된다.

[0282] 일부 구현예에서, 상기 방법은 이전에 치료적 유효량의 면역 조절 화합물을 투여받은 대상체에 세포 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 대상체에 재조합 수용체를 발현하는 세포의 단위 용량을 투여하기 전에 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물을 이용한 치료는 세포의 단위 용량의 투여와 동시에 발생한다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 세포의 단위 용량의 투여 이후에 투여된다.

[0283] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21일 또는 21일 이상 동안 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21일 또는 21일 이상 동안 하루에 두 번 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21일 또

는 21일 이상 동안 하루에 세 번 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21일 또는 21일 이상 동안 격일마다 투여된다.

[0284] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2), 및 T 세포 요법은 동시에 또는 거의 동시에 투여된다.

[0285] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 (약) 0.1mg 내지 약 100mg, (약) 0.1mg 내지 50mg, (약) 0.1mg 내지 25mg, (약) 0.1mg 내지 10mg, (약) 0.1mg 내지 5mg, (약) 0.1mg 내지 1mg, (약) 1mg 내지 100mg, (약) 1mg 내지 50mg, (약) 1mg 내지 25mg, (약) 1mg 내지 10mg, (약) 1mg 내지 5mg, (약) 5mg 내지 100mg, (약) 5mg 내지 50mg, (약) 5mg 내지 25mg, (약) 5mg 내지 10mg, (약) 10mg 내지 100mg, (약) 10mg 내지 50mg, from or from 10mg 내지 25mg, (약) 25mg 내지 100mg, (약) 25mg 내지 50mg 또는 (약) 50mg 내지 100mg(각 수치 포함)의 단위 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 양은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 하루 한 번의 양이다.

[0286] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)은 약 1mg 내지 약 20mg, 예를 들어, 약 1mg 내지 약 10mg, 약 2.5mg 내지 약 7.5mg, 약 5mg 내지 약 15mg, 예컨대 약 5mg, 10mg, 15mg 또는 20mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)은 약 10μg/kg 내지 5mg/kg, 예를 들어, 약 100μg/kg 내지 약 2mg/kg, 약 200μg/kg 내지 약 1mg/kg, 약 400μg/kg 내지 약 600μg/kg, 예컨대 약 500μg/kg의 단위 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 양은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)의 하루 한 번의 양이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 화합물 1이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 적어도 (약) 0.1mg/일(day), 0.5mg/일, 1.0mg/일, 2.5mg/일, 5mg/일, 10mg/일, 25mg/일, 50mg/일 또는 100mg/일의 총 일일 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)의 단위 용량은 25mg/일(day)이거나 약 25mg/일이다. 특정 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)의 단위 용량은 10mg/일이거나 약 10mg/일이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 화합물 1이다.

[0287] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)은 (약) 1mg, 2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg, 15mg 초과 및 25mg 미만의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)은 (약) 1mg/일(day), 2.5mg/일, 5mg/일, 7.5mg/일, 10mg/일, 15mg/일 초과 및 25mg/일 미만의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 화합물 1이다.

[0288] 일부 구현예에서, 제공된 방법은 T 세포 요법의 활성 및/또는 기능을 조절하기 위해 대상체에 1일당 유효량의 화합물 2를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 2가 (약) 0.1mg 내지 (약) 1mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 양은 (약) 0.1mg, (약) 0.2mg, (약) 0.3mg, (약) 0.4mg, (약) 0.5mg, (약) 0.6mg, (약) 0.7mg, (약) 0.8mg, (약) 0.9mg 또는 (약) 1.0mg, 또는 전술한 임의의 수치 사이의 임의의 수치이다. 일부 구현예에서, 화합물 2가 4주의 기간 또는 주기에 3주 동안 매일 투여하는 것을 포함하는 순환 요법으로 투여된다. 화합물 2의 투여는 일정 기간 동안, 예컨대 일반적으로 일주일이 넘는 동안, 예컨대 한 달 이상, 두 달 이상, 세 달 이상, 네 달 이상, 다섯 달 이상 또는 여섯 달 이상 동안 수행된다. 예시적인 투여 요법은 본원에 기술된다. 일부 구현예에서, 제공된 방법은 T 세포 요법의 활성 및/또는 기능을 조절하기 위해 대상체에 1일당 유효량의 화합물 1을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 유효량은 3mg/일 이내이다. 일부 구현예에서, 유효량은 해당 기간의 범위 동안 1일당 (약) 1mg 내지 약 3mg이고, 예컨대 (약) 1mg/일, 1.5mg/일, 2.0mg/일, 2.5mg/일 또는 3mg/일이다. 일부 구현예에서, 화합물 1이 일주일당 5일 이내 동안 매일 투여하는 것을 포함하는 순환 요법으로 투여된다. 화합물 1의 투여는 일정 기간 동안, 예컨대 일반적으로 일주일이 넘는 동안, 예컨대 한 달 이상, 두 달 이상, 세 달 이상, 네 달 이상, 다섯 달 이상 또는 여섯 달 이상 동안 수행된다. 예시적인 투여 요법은 본원에 기술된다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 각 주마다, 또는 순환 요법의 적어도 1주일마다, 화합물 1이 일주일에 일정 연속일 동안(예를 들어, 3, 4 또는 5일 중 각일) 투여되고 화합물이 투여되지 않는 며칠의 휴지 일(days of rest)이 이어진다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 순환 요법으로, 또는 순환 요법의 적어도 일주일에, 5일 동안 상기 양으로(예를 들어, 하루에 1mg 내지 3mg) 투여되고 화합물이 투여되지 않는 2일의 휴지 기간이 이어진다(일주일 당 5/7일).

[0289] 일부 측면에서, 제공된 방법은 대상체에 T 세포 요법 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)의 투여 이후 독성을 최소화하거나 방지한다. 일부 측면에서, 본원에 제공된 방법은 화합물의 MTD

인 것으로 식별되는 단위 용량보다 실질적으로 더 낮은 단위 용량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0290] 예를 들어, 화합물 1의 경우 5/7일에 2mg이 제공되는 시작 단위 용량은 3mg 화합물 1이 5/7일에 제공될 때 MTD보다 2배 더 낮다(Carpio *et al*. 2015). 일부 측면에서, 제공된 방법은 5/7일에 3mg/일 이하 제공, 예컨대 일주일당 5/7일에 (약) 2.5mg, 2.0mg, 1.5mg, 1.0mg 제공인 화합물의 양을 투여함으로써 수행된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 림프구 고갈 요법을 받은 지 충분한 시간 후에, 화합물 1 및 림프구 고갈 요법의 골수억제 효과가 최소화되도록, 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 대상체의 혈액 내에 피크 CAR-T 세포가 존재한 후 또는 후일 것으로 의심되거나 후일 가능성이 있는 시점에, 예를 들어, T 세포의 투여 개시 후 14일 또는 그 이후에, 예컨대 14 내지 28일에, 예를 들어, 세포 요법의 투요 개시 후 (약) 21일 또는 28일에 개시된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 대상체가 세포 요법의 투여 이후 중증 독성을 나타내지 않는 시점에 투여된다.

[0291] 임의의 구현예의 일부에서, 상기 방법 및 용도는 화합물 1의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 세포 요법, 예컨대 T 세포 요법(예를 들어, CAR-발현 T 세포)의 개시 후에(뒤에) 개시된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능할 때 또는 그 이후에 개시된다. 일부 경우에, 화합물 1의 투여 개시는: (i) T 세포 요법의 피크 또는 최대 수준의 세포가 대상체의 혈액에서 검출 가능한 시점; (ii) 혈액에서 검출 가능해진 뒤, 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포 수가 검출 가능하지 않거나 감소되거나, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점에 비해 감소되고/거나; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포 수가 T 세포 요법의 투여 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 피크 또는 최대 세포 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상 감소되고/거나; (iv) T 세포 요법의 피크 또는 최대 수준의 세포가 대상체의 혈액에서 검출 가능한 이후 시기에, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 세포 또는 이로부터 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 중 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만의 전체 말초 혈액 단핵세포(PBMC)이고/거나; (v) 대상체가 T 세포 요법으로 치료 후 관해된 이후 질병 진행을 나타내고/거나 재발하였고/거나; (iv) 대상체가 세포의 투여 이전 또는 이후 시점 및 화합물 1의 투여 개시 전 시점에서의 종양 부담에 비해 종양 부담 증가를 나타낸; 후 일주일 또는 일주일 이내에, 예컨대 1, 2 또는 3일 이내에 수행된다. 특정 측면에서, 제공된 방법은 T 세포 요법에 대한 피크 반응이 관찰되었으나 상기 반응, 예를 들어 T 세포의 존재 및/또는 종양 부담의 감소가 감소되었거나 더 이상 검출 가능하지 않은 대상체에서 T 세포 요법을 증진, 증가 또는 강화하기 위해 수행된다.

[0292] 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 14일 내지 약 35일에 개시된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 21일 내지 약 35일에 개시된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 21일 내지 약 28일에 개시된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 14일, (약) 15일, (약) 16일, (약) 17일, (약) 18일, (약) 19일, (약) 20일, (약) 21일, (약) 22일, (약) 23일, (약) 24일, (약) 25일, (약) 26일, (약) 27일, (약) 28일, (약) 29일, (약) 30일, (약) 31일, (약) 32일, (약) 33일, (약) 34일, 또는 (약) 35일에 개시된다.

[0293] 일부 구현예에서, 대상체에 화합물 1이 처음으로 투여된 시점에 및/또는 투여 개시 후 임의의 후속 시점에, 상기 대상체는 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS) 또는 중증 독성과 같은 중증 독성의 징후나 증상을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 대상체가 중증 CRS의 징후나 증상을 나타내지 않고/거나 지연성 3급 CRS 또는 4급 또는 5급 CRS와 같이 3급 이상의 CRS를 나타내지 않는 시점에 이루어진다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 대상체가 중증 신경 독성의 징후나 증상을 나타내지 않고/거나 지연성 3급 신경 독성 또는 4급 또는 5급 신경 독성과 같이 3급 이상의 신경 독성을 나타내지 않는 시점에 이루어진다. 일부 측면에서, T 세포 요법의 투여 개시의 시점과 화합물 1의 투여의 시점 사이에, 대상체는 중증 CRS를 나타낸 적이 없고/거나 지연성 3급 CRS 또는 4급 또는 5급 CRS와 같이 3급 이상의 CRS를 나타낸 적이 없다. 일부 경우에, T 세포 요법의 투여 개시의 시점과 화합물 1의 투여의 시점 사이에, 대상체는 중증 신경 독성을 나타낸 적이 없고/거나 지연성 3급 신경 독성 또는 4급 또는 5급 신경 독성과 같이 3급 이상의 신경 독성을 나타내지 않는다.

[0294] 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 (약) 0.1mg 내지 5mg의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 0.1mg 내지 약 5mg, 약 0.5mg 내지 약 5mg, 약 1mg 내지 약 5mg, 약 1.5mg 내지 약 5mg, 약 2mg 내지 약 5mg, 약 2.5mg 내지 약 5mg, 약 3mg 내지 약 5mg, 약 0.1mg 내지 약 4mg, 약 0.1mg 내지 약 4mg, 약 1mg 내지 약 4mg, 약 1.5mg 내지 약 4mg, 약 2mg 내지 약 4mg, 약 2.5mg 내지 약 4mg, 약 3mg 내지 약 4mg, 약 0.1mg 내지 약 3.5mg, 약 0.5mg 내지 약 3.5mg, 약 1mg 내지 약 3.5mg, 약 1.5mg 내지 약 3.5mg, 약 2mg 내지 약 3.5mg, 약 2.5mg 내지 약 3.5mg, 약 3mg 내지 약 3.5mg, 약 0.1mg 내지 약 3mg, 약 0.5mg 내지 약 3mg, 약 1mg 내지 약 3mg, 약 1.5mg 내지 약 3mg, 약 2mg 내지 약 3mg, 약 2.5mg 내지

약 3mg, 약 0.1mg 내지 약 2.5mg, 약 0.5mg 내지 약 2.5mg, 약 1mg 내지 약 2.5mg, 약 1.5mg 내지 약 2.5mg, 약 2mg 내지 약 2.5mg, 약 0.1mg 내지 약 2mg, 약 0.5mg 내지 약 2mg, 약 1mg 내지 약 2mg, 약 1.5mg 내지 약 2mg, 약 0.1mg 내지 약 1.5mg, 약 0.5mg 내지 약 1.5mg, 약 1mg 내지 약 1.5mg, 약 0.1mg 내지 약 1mg, 또는 약 0.5mg 내지 약 1mg의 양으로 이루어진다.

[0295] 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 또는 적어도 약, 또는 0.5mg 또는 적어도 0.5mg의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 또는 적어도 약, 또는 1mg 또는 적어도 1mg의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 또는 적어도 약, 또는 1.5mg 또는 적어도 1.5mg의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 또는 적어도 약, 또는 2mg 또는 적어도 2mg의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 또는 적어도 약, 또는 2.5mg 또는 적어도 2.5mg의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 또는 적어도 약, 또는 3mg 또는 적어도 3mg의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 5mg 이내의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 4.5mg 이내의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 4mg 이내의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 3.5mg 이내의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 3mg 이내의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 2.5mg 이내의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 2mg 이내의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 1.5mg 이내의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 약 1mg 이내의 양으로 이루어진다.

[0296] 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 (약) 3mg의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 (약) 2.5mg의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 (약) 2mg의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 (약) 1.5mg의 양으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여되는 1일당 화합물 1의 투여는 (약) 1mg의 양으로 이루어진다.

[0297] 일부 구현예에서, 화합물 1은 약 10nM 내지 약 500nM, 약 40nM 내지 약 500nM, 약 60nM 내지 약 500nM, 약 80nM 내지 약 500nM, 약 100nM 내지 약 500nM, 약 150nM 내지 약 500nM, 약 200nM 내지 약 500nM, 약 250nM 내지 약 500nM, 약 300nM 내지 약 500nM, 약 350nM 내지 약 500nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 10nM 내지 약 400nM, 약 40nM 내지 약 400nM, 약 60nM 내지 약 400nM, 약 80nM 내지 약 400nM, 약 100nM 내지 약 400nM, 약 150nM 내지 약 400nM, 약 200nM 내지 약 400nM, 약 250nM 내지 약 400nM, 약 300nM 내지 약 400nM, 약 350nM 내지 약 400 nM, 10nM 내지 약 350nM, 약 40nM 내지 약 350nM, 약 60nM 내지 약 350nM, 약 80nM 내지 약 350nM, 약 100nM 내지 약 350nM, 약 150nM 내지 약 350nM, 약 200nM 내지 약 350nM, 약 250nM 내지 약 350nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 10nM 내지 약 300nM, 약 40nM 내지 약 300nM, 약 60nM 내지 약 300nM, 약 80nM 내지 약 300nM, 약 100nM 내지 약 300nM, 약 150nM 내지 약 300nM, 약 200nM 내지 약 300nM, 약 250nM 내지 약 250nM, 약 10nM 내지 약 250nM, 약 40nM 내지 약 250nM, 약 60nM 내지 약 250nM, 약 80nM 내지 약 250nM, 약 100nM 내지 약 250nM, 약 150nM 내지 약 250nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 10nM 내지 약 200nM, 약 40nM 내지 약 200nM, 약 60nM 내지 약 200nM, 약 80nM 내지 약 200nM, 약 100nM 내지 약 200nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 10nM 내지 약 150nM, 약 40nM 내지 약 150nM, 약 60nM 내지 약 150nM, 약 80nM 내지 약 150nM, 약 100nM 내지 약 150nM, 약 10nM 내지 약 100nM, 약 40nM 내지 약 100nM, 약 60nM 내지 약 100nM, 또는 약 80nM 내지 약 100nM 범위에서, 혈액 내 화합물 1의 최대 농도(C_{max})를 달성하는 양으로, 예컨대 순환 요법의 매주 동안 또는 순환 요법의 적어도 1주 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 적어도 약 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 16시간 또는 24시간 동안의 범위에서 C_{max}를 유지하는 양으로 투여된다.

[0298] 일부 구현예에서, 화합물 1은 약 또는 적어도 약 40nM에서 혈액 내 화합물 1의 C_{max}를 달성하는 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 약 또는 적어도 약 60nM에서 혈액 내 화합물 1의 C_{max}를 달성하는 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 예컨대 순환 요법의 매주 동안 또는 순환 요법의 적어도 1주 동안, 약 또는 적어도 약 80nM의 혈액 내 화합물 1의 C_{max}를 달성하는 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 예컨대 순환 요법의 매주 동안 또는 순환 요법의 적어도 1주 동안, 약 또는 적어도 약 90nM의 혈액 내 화합물 1의 C_{max}를 달성하는 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 예컨대 순환 요법의 매주 동안 또는 순환 요법의 적어도 1주 동안, 약 또는 적어도 약 100nM의 혈액 내 화합물 1의 C_{max}를 달성하는 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 적어도 약 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 16시간 또는 24시간 동안 C_{max}를 유지하

는 양으로 투여된다.

[0299] 일부 구현예에서, 화합물 1은 예컨대 순환 요법의 매주 동안 또는 순환 요법의 적어도 1주 동안, 약 500nM 이내의 혈액 내 화합물 1의 C_{max}를 달성하는 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 예컨대 순환 요법의 매주 동안 또는 순환 요법의 적어도 1주 동안, 약 400nM 이내의 혈액 내 화합물 1의 C_{max}를 달성하는 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 예컨대 순환 요법의 매주 동안 또는 순환 요법의 적어도 1주 동안, 약 350nM 이내의 혈액 내 화합물 1의 C_{max}를 달성하는 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 예컨대 순환 요법의 매주 동안 또는 순환 요법의 적어도 1주 동안, 약 300nM 이내의 혈액 내 화합물 1의 C_{max}를 달성하는 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 예컨대 순환 요법의 매주 동안 또는 순환 요법의 적어도 1주 동안, 약 250nM 이내의 혈액 내 화합물 1의 C_{max}를 달성하는 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 예컨대 순환 요법의 매주 동안 또는 순환 요법의 적어도 1주 동안, 약 200nM 이내의 혈액 내 화합물 1의 C_{max}를 달성하는 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 예컨대 순환 요법의 매주 동안 또는 순환 요법의 적어도 1주 동안, 약 150nM 이내의 혈액 내 화합물 1의 C_{max}를 달성하는 양으로 투여된다.

[0300] 일부 구현예에서, 화합물 1은 명시된 기간 또는 지속 기간 동안 화합물의 반복 투약을 포함하는 순환 요법으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 순환 요법의 매주 동안 또는 순환 요법의 적어도 1주 동안, 화합물이 유효량, 예컨대 상기 기술된 양으로 1주일을 넘는 기간 동안 일주일 당 5일 이내 중 매일 투여되는, 순환 요법으로 투여된다. 일부 구현예에서, 매 투여 시 또는 투여되는 1일당 화합물 1의 양은 3mg 이내(예를 들어, 3mg 이내, 2.5mg, 2mg, 1.5mg, 1mg, 0.5mg)이다. 일부 구현예에서, 매 투여 시 또는 투여되는 1일당 화합물 1의 양은 (약) 3mg, (약) 2.5mg, (약) 2mg, (약) 1.5mg, (약) 1mg, 또는 (약) 0.5mg이다. 일부 구현예에서, 매 투여 시 또는 투여되는 1일당 화합물 1의 양은 약 1mg 내지 약 2mg(예를 들어, (약) 1mg, (약) 2mg)이다.

[0301] 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주는 일주일당 5일 이내 중 매일 화합물 1을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주는 일주일당 4일 이내 중 매일 동안 화합물 1을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주는 일주일당 3일 이내 중 매일 동안 화합물 1을 투여하는 단계를 포함한다.

[0302] 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주는 일주일당 3 내지 5일 동안 화합물 1을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주는 일주일당 4 내지 5일 동안 화합물 1을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주는 일주일당 3 내지 4일 동안 화합물 1을 투여하는 단계를 포함한다.

[0303] 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주, 또는 순환 요법의 적어도 1주는 일주일당 5연속일 이내 중 매일 화합물 1을 투여하고 일주일 중 나머지 기간 동안 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주, 또는 순환 요법의 적어도 1주는 일주일당 3 내지 5연속일 동안 화합물 1을 투여하고 일주일 중 나머지 기간 동안 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주, 또는 순환 요법의 적어도 1주는 일주일당 3연속일 중 매일 화합물 1을 투여하고 4일 동안의 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주, 또는 순환 요법의 적어도 1주는 일주일당 4연속일 중 매일 화합물 1을 투여하고 3일 동안의 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주, 또는 순환 요법의 적어도 1주 동안은 일주일당 5연속일 중 매일 화합물 1을 투여하고 2일 동안의 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지는 것을 포함한다.

[0304] 일부 구현예에서, 화합물 1을 투여하기 위한 순환 요법은 T 세포 요법의 투여 개시 뒤의 기간 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 일주일이 넘는 기간 동안 연장된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 또는 적어도 약 한 달의 기간 동안 연장된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 또는 적어도 약 두 달의 기간 동안 연장된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 또는 적어도 약 세 달의 기간 동안 연장된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 또는 적어도 약 네 달의 기간 동안 연장된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 또는 적어도 약 다섯 달의 기간 동안 연장된다.

[0305] 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 적어도 세 달의 기간 동안 연장된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 90일, (약) 100일, (약) 105일, (약) 110일, (약) 115일, (약) 120일, (약) 125일, (약) 130일, (약) 135일, (약) 140일, (약) 145일, (약) 150일, (약) 155일, (약) 160일, (약) 165일,

(약) 170일, (약) 175일, (약) 180일, (약) 185일, (약) 190일, (약) 195일, 또는 (약) 200일 또는 그 이상의 기간 동안 연장된다.

[0306] 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포 요법)의 투여 개시 후 (약) 90일 또는 (약) 세 달의 기간 동안 연장된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포 요법)의 투여 개시 후 (약) 120일 또는 네 달의 기간 동안 연장된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포 요법)의 투여 개시 후 (약) 150일 또는 다섯 달의 기간 동안 연장된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포 요법)의 투여 개시 후 (약) 180일 또는 여섯 달의 기간 동안 연장된다.

[0307] 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는, 대상체가 치료 이후 (약) 6개월에 또는 그 전에 완전 관해(CR)를 달성하였거나 암(예를 들어, B 세포 악성 종양)이 치료 후 관해된 이후에 진행 또는 재발하였다면, T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포 요법)의 투여 개시 후 상기 해당 기간(예를 들어, (약) 3, 4, 5, 또는 6개월)의 종료 시에 종료 또는 중지된다. 일부 구현예에서, 상기 기간은, 대상체가 상기 기간의 종료 전의 시점에 완전 관해(CR)를 달성한 경우라도 상기 기간 동안 화합물 1의 투여가 계속되도록, 고정된 기간으로 된다. 일부 구현예에서, 대상체는 최소 잔존 질병(MRD)이 있는 CR을 보인다. 일부 구현예에서, 대상체는 MRD인 CR을 보인다.

[0308] 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는, 대상체가 치료 후에 부분 관해(PR) 또는 안정 병변(SD)을 나타내는 경우, T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포)의 투여 개시 후에 상기 기간의 종료 후에 계속되는데, 예를 들어, (약) 3, 4, 5 또는 6개월 더 길게 계속된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포 요법)의 투여 개시 후 6개월 넘는 기간 동안 계속된다. 일부 구현예에서, 최초 기간의 종료 시에 PR 또는 SD를 나타낸 대상체의 경우, 화합물 1의 투여는, 대상체가 치료 이후 완전 관해(CR)를 달성할 때까지 또는 암(예를 들어, B 세포 악성 종양, 예컨대 NHL, 예를 들어, DLBCL)이 치료 후 관해된 이후에 진행 또는 재발할 때까지 계속된다.

[0309] 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 일주일이 넘는 기간 동안 1주일당 5일 이내(예를 들어, 3일, 4일 또는 5일) 동안 1일당 약 3mg 이내(예를 들어, 1 내지 3mg, 1mg, 2mg, 또는 3mg)의 양으로 화합물 1을 투여하는 단계를 포함하는 순환 요법으로 수행된다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주는 3 연속일, 4 연속일 또는 5 연속일의 매일 동안 화합물의 투여 후 일주일 중 나머지 동안 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 5일 동안 화합물의 투여 후 화합물이 투여되지 않는 2일의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 세포 요법의 투여 개시 후 약 14일 내지 35일(예를 들어, 약 21일 내지 35일)이 넘는 때에 개시된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여 시점에, 대상체는 T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포)의 투여 이후 중증 독성을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 재발성/불응성 공격성 NHL 또는 DLBCL과 같은 NHL이다. 일부 구현예에서, CAR 발현 T 세포와 같은 세포 요법은 B 세포 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, B 세포 항원은 CD19이다.

[0310] 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 세포 요법(예를 들어, T 세포 요법)의 투여 개시 후 (약) 3개월 이상, (약) 4개월 이상, (약) 5개월 이상 또는 (약) 6개월 이상 연장되는 기간 동안 1주일당 5일 이내(예를 들어, 3일, 4일 또는 5일) 동안 1일당 유효량의 화합물 1을 투여하는 단계를 포함하는 순환 요법으로 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 기간은 (약) 3개월, (약) 4개월, (약) 5개월 또는 (약) 6개월 동안 연장된다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주는 3 연속일, 4 연속일 또는 5 연속일의 매일 동안 화합물의 투여 후 일주일 중 나머지 동안 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주는 5 연속일 중 매일 화합물의 투여 후 화합물이 투여되지 않는 2일의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 세포 요법의 투여 개시 후 약 14일 내지 35일(예를 들어, 약 21일 내지 35일, 예컨대 (약) 28일)이 넘는 때에 개시된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여 시점에, 대상체는 세포 요법의 투여 이후 중증 독성을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는, 대상체가 치료 이후 상기 해당 기간의 종료 전에 또는 (거의) 종료 시점에 완전 관해(CR)를 달성하였거나 암(예를 들어, B 세포 악성 종양)이 치료 후 관해된 이후에 진행 또는 재발하였다면, 종료 또는 중지된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는, 대상체가 상기 기간의 종료 전의 시점에 완전 관해(CR)를 달성한 경우라도 상기 기간 동안 계속된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는, T 세포 요법의 투여 개시 후 대상체가 치료 후 부분 관해(PR) 또는 안정 병변(SD)을 나타내는 경우, 초기 기간의 종료 후에 계속된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 대상체가 치료 이후에 완전 관해(CR)를 달성할 때까지 또는 암(예를 들어, B 세포 악성 종양)이 치료 후 관해된 이후에 진행되거나 재발할 때까지 반복된다. 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 재발성/불응성 공격성 NHL 또는 DLBCL과 같은 NHL이다.

일부 구현예에서, CAR 발현 T 세포와 같은 T 세포 요법은 B 세포 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, B 세포 항원은 CD19이다.

[0311] 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 T 세포 요법(예를 들어, CAR T 세포 요법)의 투여 개시 후 약 3개월 이상의 기간 동안(예를 들어, (약) 3개월, 4개월, 5개월, 또는 6개월의 기간 동안) 1주일당 5일 이내(예를 들어, 3일, 4일 또는 5일) 중 매일 1일당 약 3mg 이내(예를 들어, 1 내지 3mg, 1mg, 2mg, 또는 3mg)의 양으로 화합물 1을 투여하는 단계를 포함하는 순환 요법으로 수행된다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주는 3 연속일, 4 연속일 또는 5 연속일의 매일 화합물의 투여 후 일주일 중 나머지 동안 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 순환 요법의 매주는 5일 중 매일 화합물의 투여 후 화합물이 투여되지 않는 2일의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 세포 요법의 투여 개시 후 약 14일 내지 35일(예를 들어, 약 21일 내지 35일, 예를 들어 (약) 28일)이 넘는 때에 개시된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여 시점에, 대상체는 세포 요법의 투여 이후 중증 독성을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 재발성/불응성 공격성 NHL 또는 DLBCL과 같은 NHL이다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는, 대상체가 치료 이후 (약) 6개월 전에 완전 관해(CR)를 달성하였거나 암(예를 들어, B 세포 악성 종양)이 치료 후 관해된 이후에 진행 또는 재발하였다면, T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 6개월에 종료 또는 중지된다. 일부 구현예에서, 순환 요법은 대상체가 상기 기간의 종료 전의 시점에 완전 관해(CR)를 달성한 경우라도 전체 기간 동안 계속된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는, (약) 6개월에 대상체가 치료 후 부분 관해(PR) 또는 안정 병변(SD)을 나타내는 경우, 상기 기간의 종료 후에 더 계속되는데, 예컨대 세포 요법의 투여 개시 후 6개월 넘는 동안 더 계속된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 대상체가 치료 이후에 완전 관해(CR)를 달성할 때까지 또는 암(예를 들어, B 세포 악성 종양)이 치료 후 관해된 이후에 진행되거나 재발할 때까지 계속된다. 일부 구현예에서, CAR 발현 T 세포와 같은 세포 요법은 B 세포 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, B 세포 항원은 CD19이다.

[0312] 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 세포 요법(예를 들어, T 세포 요법)의 개시 후 (약) 6개월 이상의 기간 동안, 1주일당 5 연속일 중 매일 1일당 약 1mg 내지 약 3mg(예를 들어, 1mg, 2mg 또는 3mg)의 양의 화합물 1을 투여한 후 화합물이 투여되지 않는 2일의 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 순환 요법으로 수행된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 세포 요법의 투여 개시 후 약 14일 내지 35일(예를 들어, 약 21일 내지 35일, 예를 들어 (약) 28일)이 넘는 때에 개시된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여 시점에, 대상체는 세포 요법의 투여 이후 중증 독성을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는, 대상체가 치료 이후 (약) 6개월에 완전 관해(CR)를 달성하였거나 암(예를 들어, B 세포 악성 종양)이 치료 후 관해된 이후에 진행 또는 재발하였다면, 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 6개월에 중지된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는, 대상체가 (약) 6개월 전의 시점에 완전 관해(CR)를 달성한 경우라도 상기 기간 동안 계속된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는(약) 6개월에 대상체가 치료 후 부분 관해(PR) 또는 안정 병변(SD)을 나타내는 경우, T 세포 요법의 투여 개시 후 6개월 넘는 동안 더 투여된다. 일부 구현예에서, 투여는 대상체가 치료 이후에 완전 관해(CR)를 달성할 때까지 또는 B 세포 악성 종양이 치료 후 관해된 이후에 진행되거나 재발할 때까지 계속된다. 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 재발성/불응성 공격성 NHL 또는 DLBCL과 같은 NHL이다. 일부 구현예에서, CAR 발현 T 세포와 같은 세포 요법은 B 세포 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, B 세포 항원은 CD19이다.

[0313] 일부 경우에, 순환 요법은 언제든지, 및/또는 한 번 이상 중단될 수 있다. 일부 경우에, 순환 요법은 대상체가 하나 이상의 유해 효과, 용량 제한 독성(DLT), 호중구 감소증 또는 열성 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경 독성(NT), 예컨대 섹션 IV에 기술된 것들을 일으키는 경우 중단되거나 변경된다. 일부 구현예에서, 일주일 중 특정 일들에 매 투여 시 또는 1일당 화합물 1의 양은 대상체가 하나 이상의 유해 효과, 용량 제한 독성(DLT), 호중구 감소증 또는 열성 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경 독성(NT)을 일으킨 후에 변경된다.

[0314] 전술한 임의의 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 경구로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 정제 또는 캡슐로 투여된다.

[0315] 일부 구현예에서, 일일 투여량과 같은 투여량은 하나 이상의 분할된 단위 용량으로, 예컨대 2, 3, 또는 4개의 단위 용량으로, 또는 단일 제형으로 투여된다. 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 단독으로, 약학적으로 허용 가능한 운반체의 존재 하에서, 또는 다른 치료제의 존재 하에서 투여될

수 있다.

[0316] 예를 들어, 특정 제제 또는 투여 경로에 따라, 더 높은 또는 더 낮은 투여량의 면역 조절 화합물이 사용될 수도 있다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 단독으로, 또는 화합물이 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 운반체, 부형제, 또는 희석제와 혼합된 약학 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 전신으로 치료할 기관(organ) 또는 조직에 국부적으로 투여될 수 있다. 예시적인 투여 경로에는 국소, 주사(예컨대 피하, 근육내, 피부내, 복강내, 종양내, 및 정맥내), 경구, 설하, 직장, 경피, 비강내, 질 및 흡입 경로가 포함되나 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 투여 경로는 경구, 비경구, 직장, 비강, 국소, 또는 안구 경로, 또는 흡입이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 경구로 투여된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물은 캡슐, 제형 및 분말과 같은 고체 제형 형태로, 또는 엘릭시르제, 시럽 및 현탁액과 같은 액체 제형 형태로 경구 투여된다.

[0317] 환자의 질병 개선이 일어나면, 단위 용량은 예방적 또는 유지 치료를 위해 조정될 수 있다. 예를 들어, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두는 증상의 조절에 따라서 원하는 치료 또는 예방 효과가 유지되는 수준으로 감소될 수 있다. 증상이 적절한 수준으로 완화되면, 치료를 중단할 수 있다. 하지만 환자는 증상의 재발 시 장기적 기준에서 간헐적 치료가 필요할 수 있다. 환자는 또한 장기적 기준에서 만성 치료가 필요할 수 있다.

[0318] **C.림프구 고갈 치료**

[0319] 일부 측면에서, 제공된 방법은 하나 이상의 림프구 고갈 요법을, 예컨대 T 세포 요법의 투여 개시 전에 또는 그와 동시에, 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 림프구 고갈 요법은 시클로포스파미드와 같은 포스파미드의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 림프구 고갈 요법은 플루다라빈의 투여를 포함할 수 있다.

[0320] 일부 측면에서, 면역 고갈(예를 들어, 림프구 고갈) 요법으로 대상체를 사전 조절하면 입양 세포 요법(ACT)의 효과를 향상시킬 수 있다. 시클로스포린과 플루다라빈의 조합물을 포함하는, 림프구 고갈제를 이용한 사전 조절은 전이 세포의 반응 및/또는 지속성을 향상하는 것을 포함하여, 세포 요법에서 전이된 종양 침윤 림프구(TIL)의 효능을 향상하는 데 효과적이었다. 예를 들어, 문헌[Dudley et al., *Science*, 298, 850-54 (2002); Rosenberg et al., *Clin Cancer Res*, 17(13):4550-4557 (2011)]을 참조한다. 마찬가지로, CAR+ T 세포의 맥락에서, 여러 연구는 림프구 고갈제, 가장 일반적으로 시클로포스파미드, 플루다라빈, 벤다무스틴, 또는 이들의 조합물을 포함하였으며, 때때로 저용량의 조사(irradiation)를 수반하였다. 문헌[Han et al. *Journal of Hematology & Oncology*, 6:47 (2013); Kochenderfer et al., *Blood,* 119: 2709-2720 (2012); Kalos et al., *Sci Transl Med*, 3(95):95ra73 (2011); Clinical Trial Study Record Nos.: NCT02315612; NCT01822652]을 참조한다.

[0321] 상기 사전 조절은 치료 요법의 효능을 약화시킬 수 있는 하나 이상의 다양한 결과의 위험을 줄이는 목표로 수행될 수 있다. 여기에는 T 세포, B 세포, NK 세포가 IL-2, IL-7 및/또는 IL-15와 같은 항상성 및 활성화 사이토카인을 위해 TIL과 경쟁하는 "사이토카인 싱크(cytokine sink)"로 공지된 현상; 조절 T 세포, NK 세포, 또는 다른 면역계의 세포에 의한 TIL의 억제; 종양 미세 환경에서 음성 조절인자의 영향이 포함된다. Muranski et al., *Nat Clin Pract Oncol.* December; 3(12): 668-681 (2006).

[0322] 따라서 일부 구현예에서, 제공된 방법은 대상체에 림프구 고갈 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 세포의 단위 용량의 투여 전에 대상체에 림프구 고갈 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 림프구 고갈 요법은 플루다라빈 및/또는 시클로포스파미드와 같은 화학 요법제를 함유한다. 일부 구현예에서, 세포 및/또는 림프구 고갈 요법의 투여는 외래 환자 전달을 통해 수행된다.

[0323] 따라서, 일부 구현예에서, 상기 방법은 세포의 단위 용량의 투여 개시 전에 대상체에 시클로포스파미드, 플루다라빈 또는 이의 조합물과 같은 림프구 고갈제 또는 화학 요법제와 같은 사전 조절제를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 대상체는 적어도 제1 또는 후속 단위 용량 투여 2일 전, 예컨대 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7일 전에 사전 조절제를 투여받을 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체에 세포의 단위 용량의 투여 7일 이내 전, 예컨대 6, 5, 4, 3 또는 2일 이내 전에 사전 조절제를 투여한다.

[0324] 일부 구현예에서, 대상체는 (약) 20mg/kg 내지 100mg/kg, 예컨대 (약) 40mg/kg 내지 80mg/kg의 단위 용량의 시클로포스파미드로 사전 조절된다. 일부 측면에서, 대상체는 (약) 60mg/kg의 시클로포스파미드로 사전 조절된다. 일부 구현예에서, 플루다라빈은 단일 단위 용량으로 투여될 수 있거나, 예컨대 매일, 격일 또는 3일마다 주어진 복수의 단위 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 시클로포스파미드는 1일 또는 2일 동안 매일 1회 투여한다.

[0325] 일부 구현예에서, 림프구 고갈제가 플루다라빈을 포함하는 경우, 대상체에 (약) 1mg/m^2 내지 100mg/m^2, 예컨대 (약) 10mg/m^2 내지 75mg/m^2, 15mg/m^2 내지 50mg/m^2, 20 mg/m^2 내지 30 mg/m^2 또는 24mg/m^2 내지 26mg/m^2의 단위 용량으로 플루다라빈이 투여된다. 일부 경우에, 대상체에 25mg/m^2의 플루다라빈을 투여한다. 일부 구현예에서, 플루다라빈은 단일 단위 용량으로 투여될 수 있거나, 예컨대 매일, 격일 또는 3일마다 주어진 복수의 단위 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 플루다라빈은 예컨대 1 내지 5일 동안, 예를 들어 3 내지 5일 동안 매일 투여된다.

[0326] 일부 구현예에서, 림프구 고갈제는 시클로포스파미드 및 플루다라빈의 조합물과 같은 제제의 조합물을 포함한다. 따라서, 제제의 조합물은 상기 기재된 바와 같은 임의의 단위 용량 또는 투여 일정의 시클로포스파미드 및 상기 기재된 바와 같은 임의의 단위 용량 또는 투여 일정의 플루다라빈을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 측면에서, 대상체에 세포의 단위 용량 전에 60mg/kg(~2g/m^2)의 시클로포스파미드 및 3 내지 5 단위 용량의 25mg/m^2 플루다라빈이 투여된다.

[0327] 일 예시적인 투여 요법에서, 제1 단위 용량을 맞기 전에, 대상체는 세포의 투여 1일 전에 면역 조절 화합물 1을 맞고, 적어도 CAR 발현 세포의 제1 단위 용량 2일 전에 그리고 일반적으로 세포의 투여 7일 이내 전에 투여되는, 시클로포스파미드 및 플루다라빈(CY/FLU)의 림프구 고갈 사전 조절 화학 요법을 맞는다. 다른 예시적인 투여량 요법에서, 대상체는 세포의 투여와 동시에, 예컨대 동일한 날에 면역 조절 화합물을 맞는다. 또 다른 예시적인 투여량 요법에서, 대상체는 세포의 투여 후 며칠 후에, 예컨대 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 또는 14일 이상일 후에 면역 조절 화합물을 맞는다. 일부 경우에, 예를 들어, 시클로포스파미드는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 24일 내지 27일 후에 제공된다. 사전 조절 치료 후에, 대상체에 전술한 바와 같은 CAR 발현 T 세포의 단위 용량을 투여한다.

[0328] 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량의 주입 전에 사전 조절제의 투여는 치료의 결과를 향상시킨다. 예를 들어, 일부 측면에서, 사전 조절은 대상체에서 단위 용량을 통한 치료의 효능을 향상시키거나 재조합 수용체-발현 세포(예를 들어, CAR 발현 세포, 예컨대 CAR 발현 T 세포)의 지속성을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 사전 조절 치료는 세포의 단위 용량의 투여 이후 주어진 시간 이후에 살아 있으면서 최소 잔존 질병 또는 분자적으로 검출 가능한 질병을 나타내지 않는 대상체의 백분율과 같은 무질병 생존율을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 중앙값 무질병 생존 시간이 증가한다.

[0329] 세포가 대상체(예를 들어, 인간)에 투여되면, 일부 측면에서 조작된 세포 집단의 생물학적 활성은 다수의 공지된 방법 중 어느 하나에 의해 측정된다. 산정 매개변수는 *생체 내에서*, 예를 들어 영상화에 의해 또는 *생체 외 시험에서*, 예를 들어 ELISA 또는 유세포 분석에 의해 항원에 조작된 또는 천연 T 세포 또는 다른 면역 세포를 특이적으로 결합하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 조작된 세포가 표적 세포를 파괴하는 능력은 예를 들어 문헌[Kochenderfer et al., *J. Immunotherapy,* 32(7): 689-702 (2009), and Herman et al. *J. Immunological Methods*, 285(1): 25-40 (2004)]에 기재된 세포 독성 분석과 같은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 이용하여 측정할 수 있다. 특정 구현예에서, 세포의 생물학적 활성은 또한 특정 사이토카인, 예컨대 CD107a, IFNγ IL-2 및 TNF의 발현 및/또는 분비를 분석함으로써 측정할 수 있다. 일부 측면에서, 생물학적 활성은 종양 부담 또는 부하 감소와 같은 임상 결과를 산정하여 측정한다. 일부 측면에서, 세포의 독성 결과, 지속성 및/또는 증폭, 및/또는 숙주 면역 반응의 존재 또는 부재를 산정한다.

[0330] 일부 구현예에서, 세포의 단위 용량의 주입 전에 사전 조절제의 투여는 대상체에서 예컨대 단위 용량을 통한 치료의 효능을 향상시킴으로써 치료의 결과를 향상시키거나 재조합 수용체-발현 세포(예를 들어, CAR 발현 세포, 예컨대 CAR 발현 T 세포)의 지속성을 증가시킨다. 따라서, 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물 및 세포 요법과의 병용 요법인 방법에서 주어지는 사전 조절제의 단위 용량은 면역 조절 화합물이 없는 방법에서 주어지는 단위 용량보다 더 높다.

[0331] **II.T 세포 요법 및 세포 조작**

[0332] 일부 구현예에서, 제공된 병용 요법 방법에 부합하는 용도를 위한 T 세포 요법은 질병 또는 병태과 관련된 분자를 인식하고/거나 이에 특이적으로 결합하고 상기 분자에 결합 시 상기 분자에 대한 면역 반응과 같은 반응을 초래하도록 설계된 재조합 수용체를 발현하는 조작된 세포를 투여하는 것을 포함한다. 수용체는 키메라 수용체(예를 들어, 키메라 항원 수용체(CAR)) 및 형질전환 T 세포 수용체(TCR)를 포함한 기타 형질전환 항원 수용체를 포함할 수 있다.

[0333] 일부 구현예에서, 세포는 조작된 수용체, 예를 들어 키메라 항원 수용체(CAR)와 같은 조작된 항원 수용체 또는 T 세포 수용체(TCR)를 함유하거나 함유하도록 조작된다. 상기 세포의 집단, 상기 세포를 함유하는 조성물 및/또는 상기 세포에 대해 농축된, 예컨대 T 세포 또는 $CD8^+$ 또는 $CD4^+$ 세포와 같은 특정 유형의 세포가 농축되거나 선택된 조성물이 또한 제공된다. 조성물 중에는 예컨대 입양 세포 요법을 위한 투여용 약학 조성물 및 제형이 있다. 대상체, 예를 들어 환자에게 세포 및 조성물을 투여하기 위한 치료 방법이 또한 제공된다.

[0334] 따라서, 일부 구현예에서, 세포는 유전자 조작을 통해 도입된 하나 이상의 핵산을 포함하고, 이에 의해 상기 핵산의 재조합 또는 유전자 조작된 산물을 발현한다. 일부 구현예에서, 유전자 전달은 먼저 세포를 자극하고, 예컨대 세포를 증식, 생존 및/또는 활성화와 같은 반응을 유도하는 자극과 조합하고, 예를 들어 사이토카인 또는 활성화 표지자의 발현에 의해 측정된 바와 같이, 뒤이어 활성화된 세포의 형질도입 및 임상 적용에 충분한 수로 배양에서 증폭시켜 달성된다.

[0335] **A.재조합 수용체**

[0336] 세포는 일반적으로 기능성 비-TCR 항원 수용체, 예를 들어, 키메라 항원 수용체(CAR), 및 형질전환 T 세포 수용체(TCR)와 같은 다른 항원 결합 수용체를 포함하는 항원 수용체와 같은 재조합 수용체를 발현한다. 또한 수용체 중에는 다른 키메라 수용체가 있다.

[0337] ***1.키메라 항원 수용체(CAR)***

[0338] 일부 구현예에서, 제공된 구현예에 채용되는 T 세포와 같은 조작된 세포는 특정 세포 유형의 표면 상에 발현된 항원과 같은 특정 항원(또는 표지자 또는 리간드)에 대한 특이성을 갖는 CAR을 발현한다. 일부 구현예에서, 항원은 폴리펩타이드이다. 일부 구현예에서, 이는 탄수화물 또는 다른 분자이다. 일부 구현예에서, 항원은 정상 또는 비-표적화 세포 또는 조직과 비교하여 질병 또는 병태의 세포 상에서, 예를 들어 종양 또는 병원성 세포 상에서 선택적으로 발현되거나 과발현된다. 다른 구현예에서, 항원은 정상 세포 상에서 발현되고/거나 조작된 세포 상에서 발현된다.

[0339] 특정 구현예에서, 키메라 수용체와 같은 재조합 수용체는 T 세포에서 1차 활성화 신호를 유도할 수 있는 세포질(세포내) 영역과 같은 세포질 신호 전달 도메인 또는 영역(상호 교환적으로 세포내 신호 전달 도메인 또는 영역으로도 불림), 예를 들어 T 세포 수용체(TCR) 성분의 세포질 신호 전달 도메인 또는 영역(예를 들어, CD3-제타(CD3ζ사슬의 제타 사슬의 세포질 신호 전달 도메인 또는 영역 또는 이의 기능적 변이체 또는 신호 전달 부분)을 포함하고/거나 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)를 포함하는 세포내 신호 전달 영역을 함유한다.

[0340] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 리간드(예를 들어, 항원) 항원에 특이적으로 결합하는 세포외 리간드 결합 도메인을 더 함유하고 있다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 항원에 특이적으로 결합하는 세포외 항원 인식 도메인을 함유하는 CAR이다. 일부 구현예에서, 항원과 같은 리간드는 세포의 표면 상에 발현된 단백질이다.

[0341] 일부 구현예에서, CAR은 TCR 유사 CAR이고 항원은 TCR과 마찬가지로 주요 조직적합성 복합체(major histocompatibility complex, MHC) 분자의 맥락에서 세포 표면 상에서 인식되는 세포내 단백질의 펩타이드 항원과 같은 가공된 펩타이드 항원이다. 일반적으로, 펩타이드 MHC 복합체를 겨냥하여 TCR 유사 특이성을 나타내는 항체 또는 항원 결합 단편을 함유하는 CAR은 또한 TCR 유사 CAR로 지칭될 수 있다. 일부 구현예에서, TCR 유사 CAR의 MHC-펩타이드 복합체에 특이적인 세포외 항원 결합 도메인은 일부 측면에서 링커 및/또는 막관통 도메인(들)을 통해 하나 이상의 세포내 신호 전달 성분에 연결된다. 일부 구현예에서, 상기 분자는 통상적으로 TCR과 같은 천연 항원 수용체를 통한 신호 및 선택적으로 공자극 수용체와 조합하여 상기 수용체를 통한 신호를 모방하거나 이와 유사할 수 있다.

[0342] CAR을 포함하는 예시적 항원 수용체, 및 상기 수용체를 조작하고 세포 내로 도입하는 방법은 예를 들어 문헌[국제 특허 출원 공개 번호 WO200014257, WO2013126726, WO2012/129514, WO2014031687, WO2013/166321, WO2013/071154, WO2013/123061, WO2016/0046724, WO2016/014789, WO2016/090320, WO2016/094304, WO2017/025038, WO2017/173256, 미국 특허 출원 공개 번호 US2002131960, US2013287748, US20130149337, 미국 특허 번호 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, 및 9,765,342, 및 유럽 특허 출원 번호 EP2537416]에 기재된 것들 및/또는 문헌[Sadelain et al., Cancer Discov., 3(4): 388-398 (2013); Davila et al., PLoS ONE 8(4): e61338 (2013); Turtle et al., Curr. Opin. Immunol., 24(5): 633-39 (2012); Wu et al., Cancer, 18(2): 160-75 (2012)]에 기재된 것들을 포함한다. 일부 측면에서, 항원 수용체는 문헌[미국 특허 번호

7,446,190]에 기재된 바와 같은 CAR 및 문헌[국제 특허 출원 공개 번호 WO/2014055668 A1]에 기재된 것을 포함한다. CAR의 예로는 전술한 간행물 중 어느 하나, 예컨대 문헌[WO2014031687, US 8,339,645, US 7,446,179, US 2013/0149337, 미국 특허 번호 7,446,190, 미국 특허 번호 8,389,282, Kochenderfer et al., Nature Reviews Clinical Oncology, 10, 267-276 (2013); Wang et al., J. Immunother. 35(9): 689-701 (2012); and Brentjens et al., Sci Transl Med. 5(177) (2013)]에 개시된 바와 같은 CAR이 포함된다. 또한 문헌[WO2014031687, US 8,339,645, US 7,446,179, US 2013/0149337, 미국 특허 번호 7,446,190 및 미국 특허 번호 8,389,282]을 참조한다. CAR과 같은 키메라 수용체는 일반적으로 항체 분자의 부분과 같은 세포외 항원 결합 도메인, 일반적으로 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및/또는 가변 경쇄(VL) 영역, 예를 들어, scFv 항체 단편을 포함한다.

[0343] 일부 구현예에서, 입양 요법에 의해 표적화될 특정 세포 유형에서 발현되는 항원(예를 들어, 암 표지자) 및/또는 감쇠 반응을 유도하도록 의도된 항원, 예컨대 정상 또는 비질병 세포 유형 상에서 발현된 항원과 같은 특정 항원(또는 표지자 또는 리간드)에 대한 특이성을 갖는 CAR이 작제된다. 따라서, CAR은 전형적으로 하나 이상의 항원 결합 분자, 예컨대 하나 이상의 항원 결합 단편, 도메인 또는 부분 또는 하나 이상의 항체 가변 도메인 및/또는 항체 분자를 세포외 부분에 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 단클론 항체(mAb), 또는 sdFv, 나노바디, V_HH 및 V_{NAR}과 같은 단일 도메인 항체(sdAb)의 가변 중쇄(V_H) 및 가변 경쇄(V_L)로부터 유래된 단일 사슬 항체 단편(scFv)과 같은 항체 분자의 항원 결합 부분 또는 부분들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 가요성 링커에 의해 연결되는 항체 가변 영역을 포함한다.

[0344] CAR에 포함되는 항원 결합 도메인 중에는 항체 단편이 있다. "항체 단편(antibody fragment)" 또는 "항원 결합 단편(antigen-binding fragment)"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$; 디아바디; 선형 항체; 중쇄 가변(V_H) 영역, scFv와 같은 단일 사슬 항체 분자 및 V_H 영역만을 포함하는 단일 도메인 항체; 및 항체 단편들로 형성된 다중 특이적 항체를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 특정 구현예에서, 항체는 scFv와 같은 중쇄 가변(V_H) 영역 및/또는 경쇄 가변(V_L) 영역을 포함하는 단일 사슬 항체 단편이다.

[0345] 특정 구현예에서, 다중 특이적 결합 분자, 예를 들어 다중 특이적 키메라 수용체, 예컨대 다중 특이적 CAR은, 예를 들어 이중 특이적 항체, 다중 특이적 단일 사슬 항체, 예를 들어 디아바디(diabodies), 트리아바디(triabodies) 및 테트라바디(tetrabodies), 탠덤(tandem) di-scFv 및 탠덤 tri-scFv를 포함한 임의의 다중 특이적 항체를 함유할 수 있다.

[0346] 단일 도메인 항체(sdAb)는 항체의 중쇄 가변 영역의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 영역의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 구현예에서, 단일 도메인 항체는 인간 단일 도메인 항체이다.

[0347] 항체 단편은 온전한 항체의 단백질 가수 분해 소화 및 재조합 숙주 세포에 의한 생산을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 합성 링커, 예를 들어 펩타이드 링커에 의해 연결된 둘 이상의 항체 영역 또는 사슬을 갖는 것과 같이 자연적으로 발생하지 않고/거나 자연적으로 발생하는 온전한 항체의 효소 소화에 의해 생성되지 않을 수 있는 배열을 포함하는 단편과 같은 재조합으로 생성된 단편이다. 일부 측면에서, 항체 단편은 scFv이다.

[0348] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단일 사슬 가변 단편(scFv) 또는 디아바디 또는 단일 도메인 항체(sdAb)와 같은 단일 사슬 항체 단편이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 V_H 영역만을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 중쇄 가변(V_H) 영역 및 경쇄 가변(V_L) 영역을 포함하는 scFv이다.

[0349] 일부 구현예에서, 수용체에 의해 표적화되는 항원은 폴리펩타이드이다. 일부 구현예에서, 이는 탄수화물 또는 다른 분자이다. 일부 구현예에서, 항원은 정상 또는 비-표적화 세포 또는 조직과 비교하여 질병 또는 병태의 세포 상에서, 예를 들어 종양 또는 병원성 세포 상에서 선택적으로 발현되거나 과발현된다. 다른 구현예에서, 항원은 정상 세포 상에서 발현되고/거나 조작된 세포 상에서 발현된다.

[0350] 특정 구현예에서, 항원은 αvβ인테그린(avb6 integrin), B 세포 성숙 항원(BCMA), B7-H3, B7-H6, 탄산 탈수효소 9(CA9; CAIX 또는 G250으로도 공지), 암-고환 항원, 암/고환 항원 1B(CTAG; NY-ESO-1 및 LAGE-2로도 공지), 암배아 항원(CEA), 사이클린, 사이클린 A2, C-C 모티프 케모카인 리간드 1(CCL-1), CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD123, CD133, CD138, CD171, 콘드로이틴 황산 프로

테오글리칸 4(chondroitin sulfate proteoglycan 4, CSPG4), 표피 성장 인자 단백질(EGFR), 절단형 표피 성장 인자 단백질(tEGFR), 타입 III 표피 성장 인자 수용체 돌연변이(EGFR vIII), 상피 당단백질 2(EPG-2), 상피 당단백질 40(EPG-40), 에프린B2, 에프린 수용체 A2(EPHa2), 에스트로겐 수용체, Fc 수용체 유사 5(FCRL5; Fc 수용체 동족체 5 또는 FCRH5로도 공지), 태아 아세틸콜린 수용체(태아 AchR), 엽산 결합 단백질(FBP), 엽산 수용체 알파, 강글리오사이드 GD2, O-아세틸화 GD2(OGD2), 강글리오사이드 GD3, 당단백질 100(gp100), 글리피칸-3(GPC3), G 단백질 결합 수용체 5D(GPCR5D), Her2/neu(수용체 티로신 키나아제 erb-B2), Her3(erb-B3), Her4(erb-B4), erbB 이량체, 인간 고분자량 흑색종 관련 항원(HMW-MAA), B형 간염 표면 항원, 인간 백혈구 항원 A1(HLA-A1), 인간 백혈구 항원 A2(HLA-A2), IL-22 수용체 알파(IL-22Rα), IL-13 수용체 알파 2(IL-13Rα2), 키나아제 삽입 도메인 수용체(kinase insert domain receptor, kdr), 카파 경쇄, L1 세포 부착 분자(L1-CAM), L1-CAM의 CE7 에피토프, 8족 A 멤버를 함유하는 류신 풍부 반복(Leucine Rich Repeat Containing 8 Family Member A, LRRC8A), 루이스 Y, 흑색종 관련 항원(MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A10, 메소텔린(MSLN), c-Met, 뮤린 시토메갈로 바이러스(CMV), 뮤신 1(MUC1), MUC16, 자연 살생 2 그룹 D 멤버(NKG2D) 리간드, 멜란 A(MART-1), 신경 세포 부착 분자(NCAM), 종양태아성 항원, 흑색종 우선 발현 항원(PRAME), 프로게스테론 수용체, 전립선 특이적 항원, 전립선 줄기세포 항원(PSCA), 전립선 특이적 막 항원(PSMA), 수용체 티로신 키나아제 유사 희귀 수용체 1(ROR1), 서바이빈(survivin), 영양막 당단백질(TPBG; 5T4로도 공지), 종양 관련 당단백질 72(TAG72), 티로시나아제 관련 단백질 1(TRP1; TYRP1 또는 gp75로도 공지), 티로시나아제 관련 단백질 2(TRP2; 도파크롬 타우토메라제, 도파크롬 델타 이성화 효소 또는 DCT로도 공지), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR), 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2), 빌름스 종양 1(WT-1), 병원체 특이적 또는 병원체 발현 항원, 또는 보편적 꼬리표(universal tag) 관련 항원, 및/또는 비오틴화 분자 및/또는 HIV, HCV, HBV 또는 다른 병원체에 의해 발현된 분자이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 수용체에 의해 표적화되는 항원은 다수의 공지된 B 세포 표지자 중 어느 하나와 같은 B 세포 악성 종양과 관련된 항원을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30이거나 이를 포함한다.

[0351] 일부 구현예에서, 항원은 병원체 특이적 또는 병원체 발현 항원이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원은 바이러스성 항원(예컨대 HIV, HCV, HBV 등으로부터의 바이러스 항원), 세균성 항원 및/또는 기생 항원이다.

[0352] 일부 구현예에서, CAR은 BCMA, 예를 들어 인간 BCMA에 특이적인 항-BCMA CAR이다. 마우스 항-인간 BCMA 항체 및 인간 항-인간 BCMA 항체를 포함하여 항-BCMA 항체를 함유하는 키메라 항원 수용체, 및 상기 키메라 수용체를 발현하는 세포가 앞서 기재되었다. 문헌[Carpenter et al., Clin Cancer Res., 2013, 19(8):2048-2060, US 9,765,342, WO 2016/090320, WO2016090327, WO2010104949A2, WO2016/0046724, WO2016/014789, WO2016/094304, WO2017/025038, 및 WO2017173256]을 참조한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA CAR은 문헌[WO 2016/090320 또는 WO2016090327]에 기재된 항체로부터 유래된 가변 중쇄(V_H) 및/또는 가변 경쇄(V_L) 영역을 함유하는, scFv와 같은 항원 결합 도메인을 함유한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 가변 중쇄(V_H) 및 가변 경쇄(V_L) 영역을 함유하는 항체 단편이다. 일부 측면에서, V_H 영역은 서열 번호: 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 및 188 중 어느 하나에 제시된 V_H 영역 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열이거나 이를 포함하고/거나; V_L 영역은 서열 번호: 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 및 189 중 어느 하나에 제시된 V_L 영역 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다.

[0353] 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 30에 제시된 V_H 및 서열 번호: 31에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 32에 제시된 V_H 및 서열 번호: 33에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 34에 제시된 V_H 및 서열 번호: 35에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 36에 제시된 V_H 및 서열 번호: 37에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 38에 제시된 V_H 및 서열 번호: 39에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 40에 제시된 V_H 및 서열 번호: 41에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합

도메인은 서열 번호: 42에 제시된 V_H 및 서열 번호: 43에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 77에 제시된 V_H 및 서열 번호: 78에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 79에 제시된 V_H 및 서열 번호: 80에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 81에 제시된 V_H 및 서열 번호: 82에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 83에 제시된 V_H 및 서열 번호: 84에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 85에 제시된 V_H 및 서열 번호: 86에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 87에 제시된 V_H 및 서열 번호: 88에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 89에 제시된 V_H 및 서열 번호: 90에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 91에 제시된 V_H 및 서열 번호: 92에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 93에 제시된 V_H 및 서열 번호: 94에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 95에 제시된 V_H 및 서열 번호: 96에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 97에 제시된 V_H 및 서열 번호: 98에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 99에 제시된 V_H 및 서열 번호: 100에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 101에 제시된 V_H 및 서열 번호: 102에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 103에 제시된 V_H 및 서열 번호: 104에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 105에 제시된 V_H 및 서열 번호: 106에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 107에 제시된 V_H 및 서열 번호: 106에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 30에 제시된 V_H 및 서열 번호: 108에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 109에 제시된 V_H 및 서열 번호: 110에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 111에 제시된 V_H 및 서열 번호: 112에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 181에 제시된 V_H 및 서열 번호: 182에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 183에 제시된 V_H 및 서열 번호: 184에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 185에 제시된 V_H 및 서열 번호: 186에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, scFv와 같은 항원 결합 도메인은 서열 번호: 187에 제시된 V_H 및 서열 번호: 188에 제시된 V_L을 함유한다. 일부 구현예에서, V_H 또는 V_L은 전술한 V_H 또는 V_L 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 갖고 BCMA에 대한 결합을 유지한다. 일부 구현예에서, V_H 영역은 V_L 영역에 대한 아미노 말단이다. 일부 구현예에서, V_H 영역은 V_L 영역에 대해 카르복시 말단이다. 일부 구현예에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄는 링커에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 링커는 서열 번호: 70, 72, 73, 74 또는 189에 제시된다.

[0354] 일부 구현예에서, CAR은 CD19, 예를 들어 인간 CD19에 특이적인 항-CD19 CAR이다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 일부 측면에서 scFv일 수 있는 FMC63으로부터 유래된 V_H 및/또는 V_L을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv 및/또는 V_H 도메인은 FMC63으로부터 유래한다. FMC63은 일반적으로 인간 기원의 CD19를 발현하는 Nalm-1 및 -16 세포에 대하여 발생된 마우스 단클론성 IgG1 항체를 지칭한다(Ling, N. R., *et al*. (1987). *Leucocyte typing III*. 302). FMC63 항체는 서열 번호: 44 및 45에 각각 제시된 CDRH1 및 H2 및 서열 번호: 46 또는 47에 제시된 CDRH3 및 서열 번호: 48에 제시된 CDRL1 및 서열 번호: 49 또는 50에 제시된 CDR L2 및 서열 번호: 51 또는 52에 제시된 CDR L3을 포함한다. FMC63 항체는 서열 번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(V_H) 및 서열 번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(V_L)을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 서열 번호: 48의 CDRL1 서열, 서열 번호: 49의 CDRL2 서열, 및 서열 번호: 51의 CDRL3 서열을 함유하는 가변 경쇄 및/또는 서열 번호: 44의 CDRH1 서열, 서열 번호: 45의 CDRH2 서열, 및 서열 번호: 46의 CDRH3 서열

을 함유하는 가변 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 서열 번호: 53에 제시된 FMC63의 가변 중쇄 영역 및 서열 번호: 54에 제시된 FMC63의 가변 경쇄 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄는 링커에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 링커는 서열 번호: 70, 72, 73, 74 또는 189에 제시된다. 일부 구현예에서, scFv는 V_H, 링커 및 V_L을 순서대로 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 V_L, 링커 및 V_H를 순서대로 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 서열 번호: 69에 제시된 뉴클레오타이드 서열 또는 서열 번호: 69에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 나타내는 서열에 의해 암호화된다. 일부 구현예에서, scFv는 서열 번호: 55에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호: 55에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 나타내는 서열을 포함한다.

[0355] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 일부 측면에서 scFv일 수 있는 SJ25C1로부터 유래된 V_H 및/또는 V_L을 포함한다. SJ25C1은 인간 기원의 CD19를 발현하는 Nalm-1 및 -16 세포에 대하여 발생된 마우스 단클론성 IgG1 항체이다(Ling, N. R., *et al*. (1987). *Leucocyte typing III*. 302). SJ25C1 항체는 서열 번호: 59-61에 각각 제시된 CDRH1, H2 및 H3 및 서열 번호: 56-58에 각각 제시된 CDRL1, L2 및 L3 서열을 포함한다. SJ25C1 항체는 서열 번호: 62의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(V_H) 및 서열 번호: 63의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(V_L)을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 서열 번호: 56의 CDRL1 서열, 서열 번호: 57의 CDRL2 서열, 및 서열 번호: 58의 CDRL3 서열을 함유하는 가변 경쇄 및/또는 서열 번호: 59의 CDRH1 서열, 서열 번호: 60의 CDRH2 서열, 및 서열 번호: 61의 CDRH3 서열을 함유하는 가변 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 서열 번호: 62에 제시된 SJ25C1의 가변 중쇄 영역 및 서열 번호: 63에 제시된 SJ25C1의 가변 경쇄 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄는 링커에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 링커는 서열 번호: 64에 제시된다. 일부 구현예에서, scFv는 V_H, 링커 및 V_L을 순서대로 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 V_L, 링커 및 V_H를 순서대로 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 서열 번호: 65에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호: 65에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 나타내는 서열을 포함한다.

[0356] 일부 구현예에서, 항체는 중쇄 가변(V_H) 영역 및 경쇄 가변(V_L) 영역과 같은 두 개의 항체 도메인 또는 영역을 연결하는 하나 이상의 링커를 포함하는 scFv와 같은 항원 결합 단편이다. 따라서, 항체는 scFv 및 디아바디, 특히 인간 단일 사슬 항체 단편을 포함하고, 전형적으로 V_H 및 V_L 영역과 같은 두 개의 항체 도메인 또는 영역을 연결하는 링커(들)를 포함한다. 링커는 전형적으로 펩타이드 링커, 예를 들어 가요성 및/또는 수용성 펩타이드 링커, 예컨대 글리신과 세린이 풍부한 것이다. 링커 중에는 글리신과 세린이 풍부하고/거나 일부 경우에는 트레오닌이 풍부한 것이 있다. 일부 구현예에서, 링커는 또한 용해도를 향상시킬 수 있는 리신 및/또는 글루타메이트와 같은 하전된 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 또한 하나 이상의 프롤린을 포함한다.

[0357] 일부 측면에서, 글리신 및 세린(및/또는 트레오닌)이 풍부한 링커는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 상기 아미노산(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 이들은 적어도 (약) 50%, 55%, 60%, 70% 또는 75%의 글리신, 세린 및/또는 트레오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 실질적으로 전부 글리신, 세린 및/또는 트레오닌으로 구성된다. 링커는 일반적으로 약 5 내지 약 50개 아미노산 길이, 전형적으로 (약)10 내지 (약) 30, 예를 들어 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개 아미노산 길이이고, 일부 예에서 10 내지 25개 아미노산 길이이다. 예시적인 링커는 서열 GGGGS(4GS; 서열 번호: 19) 또는 GGGS(3GS; 서열 번호: 71)의 다양한 수의 반복, 예컨대 상기 서열의 2, 3, 4 및 5개 사이의 반복을 갖는 링커를 포함한다. 예시적인 링커는 서열 번호: 72(GGGGSGGGGSGGGGS), 서열 번호: 189(ASGGGGSGGRASGGGGS), 서열 번호: 73(GSTSGSGKPGSGEGSTKG) 또는 서열 번호: 74(SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA)에 제시된 서열을 갖거나 서열로 이루어진 것을 포함한다.

[0358] 일부 구현예에서, CAR과 같은 재조합 수용체, 예컨대 재조합 수용체의 항체 부분, 예를 들어, CAR은 면역글로불린 불변 영역 또는 이의 변이체 또는 변형된 버전의 적어도 일부, 예컨대 힌지 영역, 예를 들어 IgG4 힌지 영역, IgG1 힌지 영역, C_H1/C_L, 및/또는 Fc 영역이거나 이를 포함할 수 있는 스페이서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 스페이서 및/또는 힌지 영역을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 불변 영역 또는 부분은 IgG4 또는 IgG1과 같은 인간 IgG의 것이다. 일부 측면에서, 불변 영역의 부분은 항원-인식 성분, 예를 들어, scFv와 막관통 도메인 사이에서 스페이서 영역으로 기능한다. 스페이서는 스페이서의 부재와 비교하여

항원 결합 후에 세포의 반응성 증가를 제공하는 길이일 수 있다.

[0359] 예시적인 스페이서, 예들 들어, 힌지 영역은 국제 특허 출원 공개 번호 WO2014031687에 기재된 것을 포함한다. 일부 예에서, 스페이서는 (약) 12개 아미노산 길이이거나 또는 12개 이내의 아미노산 길이이다. 예시적인 스페이서는 적어도 약 10 내지 229개 아미노산, 약 10 내지 200개 아미노산, 약 10 내지 175개 아미노산, 약 10 내지 150개 아미노산, 약 10 내지 125개 아미노산, 약 10 내지 100개 아미노산, 약 10 내지 75개 아미노산, 약 10 내지 50개 아미노산, 약 10 내지 40개 아미노산, 약 10 내지 30개 아미노산, 약 10 내지 20개 아미노산, 또는 약 10 내지 15개의 아미노산을 갖는 것을 포함하고, 열거된 범위 중 임의의 종점들 사이 임의의 정수를 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 약 12개 이하의 아미노산, 약 119개 이하의 아미노산, 또는 약 229개 이하의 아미노산을 갖는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 적어도 특정 길이를 갖는, 예컨대 적어도 100개의 아미노산, 예컨대 적어도 110, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 또는 250개의 아미노산 길이를 갖는 스페이서이다. 예시적인 스페이서는 IgG4 힌지 단독, C_H2 및 C_H3 도메인에 연결된 IgG4 힌지, 또는 C_H3 도메인에 연결된 IgG4 힌지를 포함한다. 예시적인 스페이서는 IgG4 힌지 단독, C_H2 및 C_H3 도메인에 연결된 IgG4 힌지, 또는 C_H3 도메인에 연결된 IgG4 힌지를 포함한다. 예시적인 스페이서는 문헌 [Hudecek *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 19:3153 (2013), Hudecek et al. (2015) Cancer Immunol Res. 3(2): 125-135, 국제 특허 출원 공개 번호 WO2014031687, 미국 특허 번호 8,822,647 또는 특허 출원 공개 번호 US2014/0271635]에 기재된 것을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 면역글로불린 힌지 영역, C_H2 및 C_H3 영역의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 힌지, C_H2 및 C_H3 중 하나 이상은 IgG4 또는 IgG2로부터 전부 또는 일부 유래한다. 일부 경우에, 힌지, C_H2 및 C_H3은 IgG4로부터 유래한다. 일부 측면에서, 힌지, C_H2 및 C_H3 중 하나 이상은 키메라이고 IgG4 및 IgG2로부터 유래한 서열을 함유한다. 일부 예에서, 스페이서는 IgG4/2 키메라 힌지, IgG2/4 C_H2 및 IgG4 C_H3 영역을 함유한다.

[0360] 일부 구현예에서, 면역글로불린의 불변 영역 또는 이의 부분일 수 있는 스페이서는 IgG4 또는 IgG1과 같은 인간 IgG의 것이다. 일부 구현예에서, 스페이서는 (서열 번호: 1에 제시된) 서열 ESKYGPPCPPCP를 갖는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호: 3에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호: 4에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 암호화된 스페이서는 서열 번호: 29에 제시된 서열이거나 이를 함유한다. 일부 구현예에서, 불변 영역 또는 부분은 IgD의 것이다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호: 5에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호: 125에 제시된 서열을 갖는다.

[0361] 일부 구현예에서, 스페이서는 IgG4 및/또는 IgG2로부터 전부 또는 일부 유래할 수 있고 하나 이상의 도메인에 하나 이상의 단일 아미노산 돌연변이와 같은 돌연변이를 함유할 수 있다. 일부 예에서, 아미노산 변형은 IgG4의 힌지 영역에서 세린(S)을 프롤린(P)으로 치환한 것이다. 일부 구현예에서, 아미노산 변형은 전장 IgG4 Fc 서열의 C_H2 영역에서 177번 위치의 N177Q 돌연변이 또는 전장 IgG4 Fc 서열의 CH2 영역에서 176번 위치의 N176Q와 같이 글리코실화 이질성을 감소시키기 위해 아스파라긴(N)을 글루타민(Q)으로 치환한 것이다.

[0362] 다른 예시적인 스페이서 영역은 CD8a, CD28, CTLA4, PD-1, 또는 Fcɣ로부터 유래한 힌지 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서는 CD8a, CD28, CTLA4, PD-1, 또는 Fcɣ의 절단된 세포외 도메인 또는 힌지 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 스페이서는 절단된 CD28 힌지 영역이다. 일부 구현예에서, 짧은 올리고- 또는 폴리펩타이드 링커, 예컨대 알라닌 또는 알라닌과 아르기닌, 예를 들어 알라닌 트리플릿(AAA) 또는 RAAA(서열 번호: 180)을 함유하는 것과 같은 2 내지 10개 아미노산 길이의 링커가 CAR의 scFv 및 스페이서 영역 사이에 존재하고 연결을 형성한다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호: 114에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호: 116에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호: 117-119 중 어느 하나에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호: 120에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호: 122에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호: 124에 제시된 서열을 갖는다.

[0363] 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호: 1, 3, 4, 5, 29, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 122, 124 또는 125 중 임의의 번호에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 갖는다.

[0364] 이 항원 인식 도메인은 일반적으로 CAR의 경우에 TCR 복합체와 같은 항원 수용체 복합체를 통한 자극 및/또는 활성화 및/또는 다른 세포 표면 수용체를 통한 신호를 모방하는 신호 전달 성분과 같은 하나 이상의 세포내 신

호 전달 성분에 연결된다. 따라서, 일부 구현예에서, 항원 결합 성분(예를 들어, 항체)은 하나 이상의 막관통 도메인 및 세포내 신호 전달 도메인에 연결된다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 세포외 도메인에 융합된다. 일 구현예에서, 수용체(예를 들어, CAR)에 있는 도메인 중 하나와 자연적으로 회합하는 막관통 도메인이 사용된다. 일부 경우에, 막관통 도메인은 동일하거나 상이한 표면 막 단백질의 막관통 도메인에 대한 상기 도메인의 결합을 피하도록 아미노산 치환에 의해 변형되거나 선택되어 수용체 복합체의 다른 멤버와의 상호 작용이 최소화된다.

[0365] 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 천연 또는 합성 공급원으로부터 유래된다. 공급원이 천연인 경우, 일부 측면에서, 도메인은 임의의 막-결합 또는 막관통 단백질로부터 유래된다. 막관통 영역은 T 세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 사슬, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD8a, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD 134, CD137(4-1BB), CD154, CTLA-4, 또는 PD-1로부터 유래된 것을 포함한다(즉 적어도 이들의 막관통 영역(들)을 포함한다). 대안적으로 일부 구현예에서 막관통 도메인은 합성이다. 일부 측면에서, 합성 막관통 도메인은 주로 류신 및 발린과 같은 소수성 잔기를 포함한다. 일부 측면에서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 트리플릿(triplet)이 합성 막관통 도메인의 각 말단에서 발견될 것이다. 일부 구현예에서, 연결은 링커, 스페이서 및/또는 막관통 도메인(들)에 의한 것이다. 예시적인 막관통 도메인의 서열은 서열 번호: 8, 115, 121, 123, 178 또는 179에 제시된 서열이거나 이를 포함한다.

[0366] 세포내 신호 전달 도메인 중에는 천연 항원 수용체를 통한 신호, 공자극 수용체와 조합으로 상기 수용체를 통한 신호 및/또는 공자극 수용체 단독을 통한 신호를 모방하거나 이와 유사한 것이 있다. 일부 구현예에서, 짧은 올리고- 또는 폴리펩타이드 링커, 예컨대 글리신 및 세린, 예를 들어 글리신-세린 더블릿(doublet)을 함유하는 것과 같은 2 내지 10개 아미노산 길이의 링커가 CAR의 막관통 도메인과 세포질 신호 전달 도메인 사이에 존재하고 연결을 형성한다.

[0367] 수용체, 예를 들어 CAR은 일반적으로 적어도 하나의 세포내 신호 전달 성분 또는 성분들을 포함한다. 일부 구현예에서, 수용체는 T-세포 자극 및/또는 활성화 및 세포 독성을 매개하는 TCR CD3 사슬, 예를 들어 CD3 제타 사슬과 같은 TCR 복합체의 세포내 성분을 포함한다. 따라서, 일부 측면에서, 항원 결합 부분은 하나 이상의 세포 신호 전달 모듈에 연결된다. 일부 구현예에서, 세포 신호 전달 모듈은 CD3 막관통 도메인, CD3 세포내 신호 전달 도메인 및/또는 기타 CD 막관통 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 수용체, 예를 들어 CAR은 또한 Fc 수용체 γCD8, CD4, CD25 또는 CD16과 같은 하나 이상의 추가 분자의 일부를 포함한다. 예를 들어, 일부 측면에서, CAR 또는 다른 키메라 수용체는 CD3-제타(CD3-ζ 또는 Fc 수용체 γ와 CD8, CD4, CD25 또는 CD16 사이에 키메라 분자를 포함한다.

[0368] 일부 구현예에서, CAR 또는 다른 키메라 수용체의 결찰시, 수용체의 세포질 도메인 또는 세포내 신호 전달 도메인은 면역 세포, 예를 들어 CAR을 발현하도록 조작된 T 세포의 정상 효과기 기능 또는 반응 중 적어도 하나를 자극 및/또는 활성화시킨다. 예를 들어, 일부 맥락에서, CAR은 T 세포의 기능, 예컨대 세포 용해 활성 또는 T-헬퍼 활성, 예컨대 사이토카인 또는 기타 인자의 분비를 유도한다. 일부 구현예에서, 항원 수용체 성분 또는 공자극 분자의 세포내 신호 전달 도메인의 절단 부분은 예를 들어 그것이 효과기 기능 신호를 전달하는 경우 온전한 면역 자극 사슬 대신에 사용된다. 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인 또는 도메인들은 T 세포 수용체(TCR)의 세포질 서열 및 일부 측면에서 천연 맥락에서 항원 수용체 결합 후에 신호 전달을 개시하기 위해 상기 수용체와 협력하여 작용하는 공-수용체 및/또는 상기 분자의 임의의 유도체 또는 변이체 및/또는 동일한 기능적 능력을 갖는 임의의 합성 서열의 세포질 서열을 또한 포함한다.

[0369] 천연 TCR의 맥락에서, 완전한 활성화는 일반적으로 TCR을 통한 신호 전달뿐만 아니라 공자극 신호가 필요하다. 따라서, 일부 구현예에서, 완전한 활성화를 촉진하기 위해, 2차 또는 공자극 신호를 생성하기 위한 성분이 CAR에 또한 포함된다. 다른 구현예에서, CAR은 공자극 신호를 생성하기 위한 성분을 포함하지 않는다. 일부 측면에서, 추가의 CAR이 동일한 세포에서 발현되고 2차 또는 공자극 신호를 생성하기 위한 성분을 제공한다.

[0370] 일부 측면에서, T 세포 자극 및/또는 활성화는 두 종류의 세포질 신호 전달 서열, 즉 TCR을 통한 항원-의존적 1차 자극 및/또는 활성화를 개시하는 서열(1차 세포질 신호 전달 영역, 도메인 또는 서열), 및 항원-비의존적 방식으로 작용하여 2차 또는 공자극 신호를 제공하는 서열(2차 세포질 신호 전달 영역, 도메인 또는 서열)에 의해 매개되는 것으로 설명된다. 일부 측면에서, CAR은 상기 신호 전달 성분 중 하나 또는 둘 모두를 포함한다.

[0371] 일부 측면에서, CAR은 TCR 복합체의 1차 활성화를 조절하는 1차 세포질 신호 전달 영역, 도메인 또는 서열을 포함한다. 자극 방식으로 작용하는 1차 세포질 신호 전달 영역, 도메인 또는 서열은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 신호 전달 모티프를 함유할 수 있다. 1차 세포질 신호 전달 서열을 함유하는

ITAM의 예에는 TCR 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD8, CD22, CD79a, CD79b 및 CD66d로부터 유래한 것이 포함된다. 일부 구현예에서, CAR의 세포질 신호 전달 분자(들)은 CD3 제타로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인, 이의 부분, 또는 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, CAR은 공자극 수용체, 예컨대 CD28, 4-1BB, OX40(CD134), CD27, DAP10, DAP12, ICOS 및/또는 다른 공자극 수용체의 신호 전달 영역 및/또는 막관통 부분을 포함한다. 일부 측면에서, 동일한 CAR은 1차 세포질 신호 전달 영역 및 공자극 신호 전달 성분 둘 모두를 포함한다.

[0372] 일부 구현예에서, 하나 이상의 재조합 수용체는 하나 이상의 상이한 세포내 신호 전달 영역(들) 또는 도메인(들)을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 1차 세포질 신호 전달 영역은 하나의 CAR 내에 포함되는 반면, 공자극 성분은 다른 수용체, 예를 들어 다른 항원을 인식하는 다른 CAR에 의해 제공된다. 일부 구현예에서, CAR은 활성화 또는 자극성 CAR 및 공자극 CAR을 포함하며, 둘 다 동일한 세포 상에서 발현된다(WO2014/055668 참조).

[0373] 일부 측면에서, 세포는 하나 이상의 자극성 또는 활성화 CAR 및/또는 공자극 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포는 억제성 CAR(iCAR, Fedorov *et al.*, *Sci. Transl. Medicine*, 5(215) (2013) 참조), 예컨대 질병 또는 병태에 특이적이고/거나 이와 관련된 것 외의 항원을 인식하는 - 이로써 질병 표적화 CAR을 통해 전달된 활성화 신호가 예를 들어 표적외 효과를 감소시키도록 이의 리간드에 대한 억제성 CAR의 결합에 의해 감소 또는 억제되는 - CAR을 추가로 포함한다.

[0374] 특정 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 CD3(예를 들어, CD3-제타) 세포내 도메인에 연결된 CD28 막관통 및 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 CD3 제타 세포내 도메인에 연결된 키메라 CD28 및 CD137(4-1BB, TNFRSF9) 공자극 도메인을 포함한다.

[0375] 일부 구현예에서, CAR은 세포질 부분에서 하나 이상의, 예를 들어 2개 이상의 공자극 도메인 및 1차 세포질 신호 전달 영역을 포함한다. 예시적인 CAR은 세포내 성분, 예컨대 CD3-제타, CD28, CD137(4-1BB), OX40(CD134), CD27, DAP10, DAP12, NKG2D 및/또는 ICOS의 세포내 신호 전달 영역(들) 또는 도메인(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 예를 들어 CD28, CD137(4-1BB), OX40(CD134), CD27, DAP10, DAP12, NKG2D 및/또는 ICOS로부터의 T 세포 공자극 분자의 세포내 신호 전달 영역 또는 도메인을, 일부 경우에 막관통 도메인과 세포내 신호 전달 영역 또는 도메인 사이에 함유한다. 일부 측면에서, T 세포 공자극 분자는 CD28, CD137(4-1BB), OX40(CD134), CD27, DAP10, DAP12, NKG2D 및/또는 ICOS 중 하나 이상이다.

[0376] 일부 경우에, CAR은 제1, 제2 및/또는 제3 세대 CAR로 지칭된다. 일부 측면에서, 제1 세대 CAR은 항원 결합 시 CD3 사슬 유도 신호만을 제공하는 것이고; 일부 측면에서, 제2 세대 CAR은 상기 신호 및 CD28 또는 CD137과 같은 공자극 수용체로부터의 세포내 신호 전달 도메인을 포함하는 것과 같은 공자극 신호를 제공하는 것이고; 일부 측면에서, 제3 세대 CAR은 상이한 공자극 수용체의 다중 공자극 도메인을 포함하는 것이다.

[0377] 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 항체 또는 항체 단편을 함유하는 세포외 부분을 포함한다. 일부 측면에서, 키메라 항원 수용체는 항체 또는 단편을 함유하는 세포외 부분 및 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 단편은 scFv를 포함하고 세포내 도메인은 ITAM을 함유한다. 일부 측면에서, 세포내 신호 전달 도메인은 CD3-제타(CD3ζ 사슬의 제타 사슬의 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 세포외 도메인과 세포내 신호 전달 도메인을 연결하는 막관통 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막관통 도메인은 CD28의 막관통 부분을 함유한다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 T 세포 공자극 분자의 세포내 도메인을 함유한다. 세포외 도메인과 막관통 도메인은 직접 또는 간접적으로 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포외 도메인과 막관통은 본원에 기술된 임의 것과 같은 스페이서에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 수용체는 막관통 도메인이 유래된 분자의 세포외 부분, 예컨대 CD28 세포외 부분을 함유한다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 T 세포 공자극 분자로부터 유래한 세포내 도메인 또는 이의 기능적 변이체를, 예컨대 막관통 도메인과 세포내 신호 전달 도메인 사이에 함유한다. 일부 측면에서, T 세포 공자극 분자는 CD28 또는 4-1BB이다.

[0378] 예를 들어, 일부 구현예에서, CAR은 항체(예를 들어, 항체 단편), CD28의 막관통 부분 또는 이의 기능적 변이체이거나 이를 함유하는 막관통 도메인, 및 CD28의 신호 전달 부분 또는 이의 기능적 변이체와 CD3 제타의 신호 전달 부분 또는 이의 기능적 변이체를 함유하는 세포내 신호 전달 도메인을 함유한다. 일부 구현예에서, CAR은 항체(예를 들어, 항체 단편), CD28의 막관통 부분 또는 이의 기능적 변이체이거나 이를 함유하는 막관통 도메인, 및 4-1BB의 신호 전달 부분 또는 이의 기능적 변이체와 CD3 제타의 신호 전달 부분 또는 이의 기능적 변이체를 함유하는 세포내 신호 전달 도메인을 함유한다. 일부 상기 구현예에서, 수용체는 Ig 분자, 예컨대 인

간 Ig 분자의 일부, 예컨대 Ig 힌지, 예를 들어 IgG4 힌지, 예컨대 힌지 단독 스페이서를 함유하는 스페이서를 더 포함한다.

[0379] 일부 구현예에서, 재조합 수용체(예를 들어, CAR)의 막관통 도메인은 인간 CD28(예를 들어, 수탁 번호 P10747.1) 또는 CD8a(수탁 번호 P01732.1) 또는 이의 변이체의 막관통 도메인, 예컨대 서열 번호: 8, 115, 178, 또는 179에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호: 8, 115, 178, 또는 179에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함하는 막관통 도메인이거나 이를 포함하고; 일부 구현예에서, 재조합 수용체의 일부를 함유하는 막관통 도메인은 서열 번호: 9에 제시된 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 (약) 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0380] 일부 구현예에서, 재조합 수용체(예를 들어, CAR)의 세포내 신호 전달 성분(들)은 인간 CD28의 세포내 공자극 신호 전달 도메인 또는 이의 기능적 변이체 또는 부분, 예컨대 천연 CD28 단백질의 위치 186-187에 LL의 GG로의 치환이 있는 도메인을 함유한다. 예를 들어, 세포내 신호 전달 도메인은 서열 번호: 10 또는 11에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호: 10 또는 11에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 4-1BB(예를 들어, 수탁 번호: Q07011.1)의 세포내 공자극 신호 전달 도메인 또는 이의 기능적 변이체 또는 부분, 예컨대 서열 번호: 12에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호: 12에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다.

[0381] 일부 구현예에서, 재조합 수용체(예를 들어, CAR)의 세포내 신호 전달 도메인은 인간 CD3 제타 자극성 신호 전달 도메인 또는 이의 기능적 변이체, 예컨대 인간 CD3ζ(수탁 번호: P20963.2)의 동형 단백질 3의 112 AA 세포질 도메인 또는 문헌[미국 특허 번호 7,446,190 또는 미국 특허 번호 8,911,993]에 기재된 바와 같은 CD3 제타 신호 전달 도메인을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 서열 번호: 13, 14 또는 15에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호: 13, 14 또는 15에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다.

[0382] 일부 측면에서, 스페이서는 IgG의 힌지 영역 단독, 예컨대 IgG4 또는 IgG1의 힌지 단독, 예컨대 서열 번호: 1 또는 서열 번호: 125에 제시된 힌지 단독 스페이서를 함유한다. 다른 구현예에서, 스페이서는 선택적으로 CH2 및/또는 CH3 도메인에 연결된 Ig 힌지, 예를 들어, IgG4-유래 힌지이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호: 4에 제시된 바와 같이 CH2 및 CH3 도메인에 연결된, Ig 힌지, 예를 들어 IgG4 힌지이다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호: 3에 제시된 바와 같이 CH3 도메인에만 연결된, Ig 힌지, 예를 들어 IgG4 힌지이다. 일부 구현예에서, 스페이서는 글리신-세린 풍부 서열 또는 공지된 가요성 링커(flexible linker)와 같은 다른 가요성 링커이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호: 117-119 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 CD8a 힌지, 서열 번호: 124에 제시된 바와 같은 FcɣR 힌지, 서열 번호: 120에 제시된 바와 같은 CTLA4 힌지, 또는 서열 번호: 122에 제시된 바와 같은 PD-1 힌지이다.

[0383] 예를 들어, 일부 구현예에서, CAR은 scFv를 포함한 항체 단편과 같은 항체, 스페이서, 예컨대 면역글로불린 분자의 부분, 예컨대 힌지 영역을 및/또는 하나 이상의 중쇄 분자의 불변 영역을 함유한 스페이서, 예컨대 Ig-힌지 함유 스페이서, CD28-유래 막관통 도메인의 전부 또는 일부를 함유한 막관통 도메인, CD28-유래 세포내 신호 전달 도메인, 및 CD3 제타 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 scFv와 같은 항체 또는 단편, 임의의 Ig-힌지 함유 스페이서와 같은 스페이서, CD28-유래 막관통 도메인, 4-1BB-유래 세포내 신호 전달 도메인, 및 CD3 제타-유래 신호 전달 도메인을 포함한다.

[0384] 대상체에 투여되는 세포에 의해 발현되는 CAR과 같은 재조합 수용체는 일반적으로 치료하는 질병 또는 병태 또는 그 세포에서 발현되고, 그와 연관되고 및/또는 이에 특이적인 분자를 인식하거나 그 분자에 특이적으로 결합한다. 분자(예를 들어, 항원)에 특이적 결합 시, 수용체는 일반적으로 면역 자극 신호,예컨대 ITAM-전달 신호를 세포에 전달하여 질병 또는 병태에 표적화된 면역 반응을 촉진한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 세포는 질병 또는 병태의 또는 질병 또는 병태와 관련된 세포 또는 조직에 의해 발현되는 항원에 특이적으로 결합하는 CAR을 발현한다. 비제한적인 예시적 CAR 서열이 서열 번호: 126-177에 제시된다.

[0385] 일부 구현예에서, 암호화된 CAR 서열은 CAR이 발현되는 세포의 표면으로 향하거나 CAR을 전달하는 신호 서열 또

는 신호 펩타이드를 더 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 신호 펩타이드는 막관통 단백질로부터 유래한다. 일부 예에서, 신호 펩타이드는 CD8a, CD33 또는 IgG로부터 유래한다. 예시적인 신호 펩타이드에는 서열 번호: 21, 75 및 76에 제시된 서열 또는 이의 변이체가 포함된다.

[0386] 일부 구현예에서, CAR은 scFv를 포함한 항체 단편과 같은 항-CD19 항체, 스페이서, 예컨대 면역글로불린 분자의 부분, 예컨대 힌지 영역을 및/또는 하나 이상의 중쇄 분자의 불변 영역을 함유한 스페이서, 예컨대 임의의 Ig-힌지 함유 스페이서 또는 본원에 기술된 다른 스페이서, CD28-유래 막관통 도메인의 전부 또는 일부를 함유한 막관통 도메인, CD28-유래 세포내 신호 전달 도메인, 및 CD3 제타 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 scFv와 같은 항-CD19 항체 또는 단편, 임의의 Ig-힌지 함유 스페이서 또는 본원에 기술된 다른 스페이서와 같은 스페이서, CD28-유래 막관통 도메인, 4-1BB-유래 세포내 신호 전달 도메인, 및 CD3 제타-유래 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 CAR 작제물은 T2A 리보솜 스킵 요소 및/또는 tEGFR 서열, 예를 들어, CAR의 다운스트림을 더 포함한다.

[0387] 일부 구현예에서, CAR은 본원에 기술된 sdAb와 scFv를 포함하는 임의의 항-인간 BCMA 항체와 같은 항-BCMA 항체 또는 단편, 임의의 Ig-힌지 함유 스페이서 또는 본원에 기술된 다른 스페이서와 같은 스페이서, CD28 막관통 도메인, CD28 세포내 신호 전달 도메인 및 CD3 제타 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 본원에 기술된 sdAb 및 scFv를 포함하는 임의의 항-인간 BCMA 항체와 같은 항-BCMA 항체 또는 단편, 임의의 Ig-힌지 함유 스페이서 또는 본원에 기술된 다른 스페이서와 같은 스페이서, CD28 막관통 도메인, 4-1BB 세포내 신호 전달 도메인 및 CD3 제타 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 CAR 작제물은 T2A 리보솜 스킵 요소 및/또는 tEGFR 서열, 예를 들어, CAR의 다운스트림을 더 포함한다.

[0388] *2.키메라 자가항체 수용체(CAAR)*

[0389] 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 키메라 자가항체 수용체(CAAR)이다. 일부 구현예에서, CAAR은 자가항체에 결합(예를 들어, 특이적으로 결합)하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, CAAR을 발현하도록 조작된 T 세포와 같은 CAAR을 발현하는 세포는 정상적인 항체 발현 세포가 아닌 자가항체 발현 세포에 결합하여 이를 사멸하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, CAAR 발현 세포는 자가면역 질환과 같은 자가항원 발현과 관련된 자가면역 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, CAAR 발현 세포는 궁극적으로 자가항체를 생산하고 세포 표면에 자가항체를 나타내는 B 세포를 표적화할 수 있고, 치료적 개입을 위한 질병 특이적 표적으로 상기 B 세포를 표지할 수 있다. 일부 구현예에서, CAAR 발현 세포는 항원 특이적 키메라 자가항체 수용체를 이용하여 질병을 유발하는 B 세포를 표적화함으로써 자가면역 질환에서 병원성 B 세포를 효율적으로 표적화하고 사멸시키는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 문헌[미국 특허 출원 공개 번호 US 2017/0051035]에 기술된 어느 하나와 같은 CAAR이다.

[0390] 일부 구현예에서, CAAR은 자가항체 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 하나 이상의 세포내 신호 전달 영역 또는 도메인(상호 교환적으로 세포질 신호 전달 도메인 또는 영역으로도 불림)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 영역은 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 1차 신호 전달 영역, T 세포에서 1차 활성화 신호를 자극 및/또는 유도할 수 있는 신호 전달 도메인, T 세포 수용체(TCR) 성분의 신호 전달 도메인(예를 들어, CD3-제타(CD3ζ사슬의 제타 사슬의 세포내 신호 전달 도메인 또는 영역 또는 이의 기능적 변이체 또는 신호 전달 부분) 및/또는 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프(ITAM)를 포함하는 신호 전달 도메인이거나 이를 포함한다.

[0391] 일부 구현예에서, 자가항체 결합 도메인은 자가항원 또는 이의 단편을 포함한다. 자가항원의 선택은 표적화되는 자가항체의 유형에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 자가 항원은 특정 질병 상태, 예를 들어 자가면역 질환, 예컨대 자가항체 매개 자가면역 질환과 관련된 B 세포와 같은 표적 세포 상의 자가항체를 인식하기 때문에 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 자가면역 질환은 심상성 천포창(pemphigus vulgaris, PV)을 포함한다. 예시적인 자가항원은 데스모글레인 1(desmoglein 1, Dsg1) 및 Dsg3을 포함한다.

[0392] *3.TCR*

[0393] 일부 구현예에서, 종양, 바이러스 또는 자가 면역 단백질의 항원과 같은 표적 폴리펩타이드의 펩타이드 에피토프 또는 T 세포 에피토프를 인식하는 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원 결합 부분을 발현하는 T 세포와 같은 조작된 세포가 제공된다. 일부 측면에서, TCR은 재조합 TCR이거나 이를 포함한다.

[0394] 일부 구현예에서, "세포 수용체(T cell receptor)" 또는 "" 은 가변 α 및 β사슬(각각 TCRα 및 TCRβ로도 공지) 또는 가변 γ 및 δ사슬(각각 TCRγ 및 TCRδ로도 공지) 또는 이의 항원 결합 부분을 함유하는 분자이고 이

는 MHC 분자에 결합된 펩타이드에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 αβ형태이다. 통상적으로, αβ및 γδ 형태로 존재하는 TCR은 일반적으로 구조적으로 유사하지만, 이들을 발현하는 T 세포는 별개의 해부학적 위치 또는 기능을 가질 수 있다. TCR은 세포 표면 상에서 또는 가용성 형태로 발견될 수 있다. 일반적으로 TCR은 T 세포(또는 T 림프구)의 표면 상에서 발견되며, 이는 일반적으로 주요 조직적합성 복합체(MHC) 분자에 결합된 항원의 인식을 담당한다.

[0395] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "" 은 완전한(full) TCR뿐만 아니라 이의 항원 결합 부분 또는 항원 결합 단편을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 구현예에서, TCR은 αβ형태 또는 γδ 형태의 TCR을 포함하는 온전한 또는 전장 TCR이다. 일부 구현예에서, TCR은 전장 미만의 TCR이지만 MHC-펩타이드 복합체에 결합하는 것과 같이 MHC 분자에서 결합된 특정 펩타이드에 결합하는 항원 결합 부분이다. 일부 경우에, TCR의 항원 결합 부분 또는 단편은 전장 또는 온전한 TCR의 구조적 도메인의 일부만을 함유할 수 있으나, 그럼에도 완전한 TCR이 결합하는 MHC-펩타이드 복합체와 같은 펩타이드 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 경우에, 항원 결합 부분은 특정 MHC-펩타이드 복합체에 결합하기 위한 결합 부위를 형성하기에 충분한 TCR의 가변 α 사슬 및 가변 β사슬과 같은 TCR의 가변 도메인을 함유한다. 일반적으로, TCR의 가변 사슬은 펩타이드, MHC 및/또는 MHC-펩타이드 복합체의 인식에 관여하는 상보성 결정 영역을 함유한다.

[0396] 일부 구현예에서, TCR의 가변 도메인은 초가변 루프 또는 상보성 결정 영역(CDR)을 함유하며, 이는 일반적으로 항원 인식 및 결합 능력 및 특이성에 대한 1차 기여자이다. 일부 구현예에서, TCR의 CDR 또는 이의 조합은 주어진 TCR 분자의 항원 결합 부위의 전부 또는 실질적으로 전부를 형성한다. TCR 사슬의 가변 영역 내의 다양한 CDR은 일반적으로 CDR에 비해 TCR 분자 중에서 일반적으로 가변성을 덜 나타내는 프레임워크 영역(FR)에 의해 분리된다(예를 들어, 문헌[Jores *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A. 87:9138, 1990; Chothia *et al.*, EMBO J. 7:3745, 1988; see also Lefranc *et al.*, Dev. Comp. Immunol. 27:55, 2003] 참조). 일부 구현예에서, CDR3은 항원 결합 또는 특이성을 담당하는 주요 CDR이거나, 항원 인식을 위한 및/또는 펩타이드-MHC 복합체의 가공된 펩타이드 부분과의 상호작용을 위한 주어진 TCR 가변 영역상에서 3개의 CDR 중 가장 중요한 CDR이다. 일부 맥락에서, 알파 사슬의 CDR1은 특정 항원 펩타이드의 N-말단 부분과 상호작용할 수 있다. 일부 맥락에서, 베타 사슬의 CDR1은 상기 펩타이드의 C-말단 부분과 상호작용할 수 있다. 일부 맥락에서, CDR2는 MHC-펩타이드 복합체의 MHC 부분과의 상호작용 또는 이의 인식을 담당하는 1차 CDR이거나 이에 가장 강력하게 기여한다. 일부 구현예에서, β사슬의 가변 영역은 추가 초가변 영역(CDR4 또는 HVR4)을 함유할 수 있으며, 이는 일반적으로 항원 인식이 아닌 초항원 결합에 관여한다(Kotb (1995) Clinical Microbiology Reviews, 8:411-426).

[0397] 일부 구현예에서, TCR은 또한 불변 도메인, 막관통 도메인 및/또는 짧은 세포질 꼬리를 함유할 수 있다(예를 들어, 문헌[Janeway *et al.*, *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease,* 3rd Ed., *Current Biology Publications*, p. 4:33, 1997] 참조). 일부 측면에서, TCR의 각 사슬은 1개의 N-말단 면역글로불린 가변 도메인, 1개의 면역글로불린 불변 도메인, 막관통 영역 및 C-말단 끝에 짧은 세포질 꼬리를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 신호 전달 매개에 관여하는 CD3 복합체의 불변 단백질과 회합한다.

[0398] 일부 구현예에서, TCR 사슬은 하나 이상의 불변 도메인을 함유한다. 예를 들어, 주어진 TCR 사슬(예를 들어, α-사슬 또는 β사슬)의 세포외 부분은 세포막에 인접한 2개의 면역글로불린 유사 도메인, 예컨대 가변 도메인(예를 들어, Vα 또는 Vβ전형적으로 Kabat 넘버링 Kabat *et al.*, "of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services, Public Health Service National Institutes of Health, 1991, 5th ed.에 기초한 1 내지 116개 아미노산) 및 불변 도메인(예를 들어, α-사슬 불변 도메인 즉 Cα, 전형적으로 Kabat 넘버링에 기초한 사슬의 117 내지 259 위치 또는 β사슬 불변 도메인 즉 Cβ전형적으로 Kabat에 기초한 사슬의 117 내지 295 위치)을 함유할 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 2개의 사슬에 의해 형성된 TCR의 세포외 부분은 2개의 막 근위 불변 도메인과 2개의 막 원위 가변 도메인을 함유하고, 상기 가변 도메인 각각은 CDR을 함유한다. TCR의 불변 도메인은 시스테인 잔기가 이황화물 결합을 형성하여 이로써 2개의 TCR 사슬을 연결하는 짧은 연결 서열을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 각각의 α 및 β사슬에 추가 시스테인 잔기를 가질 수 있어서, TCR은 불변 도메인에 2개의 이황화물 결합을 함유한다.

[0399] 일부 구현예에서, TCR 사슬은 막관통 도메인을 함유한다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 양으로 하전된다. 일부 경우에, TCR 사슬은 세포질 꼬리를 함유한다. 일부 경우에, 이 구조는 TCR이 CD3 및 이의 서브유닛과 같은 다른 분자와 회합하도록 허용한다. 예를 들어, 막관통 영역을 가진 불변 도메인을 함유하는 TCR은 세포막에 단백질을 고정하고 CD3 신호 전달 장치 또는 복합체의 불변 서브유닛과 회합할 수 있다. CD3 신호 전달 서브유닛(예를 들어, CD3γ, CD3δ, CD3ε 및 CD3ζ사슬)의 세포내 꼬리는 TCR 복합체의 신호 전달 용량에 관여하는 하

나 이상의 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 즉 ITAM을 함유한다.

[0400] 일부 구현예에서, TCR은 2개의 사슬 α 및 β(또는 선택적으로 γ 및 δ의 이종이량체이거나 단일 사슬 TCR 작제물일 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 예컨대 이황화물 결합 또는 이황화물 결합들에 의해 연결되는 2개의 별개의 사슬(α 및 β사슬 또는 γ 및 δ사슬)을 함유하는 이종이량체이다.

[0401] 일부 구현예에서, TCR은 Vα,β 사슬의 서열과 같은 공지된 TCR 서열(들)로부터 생성될 수 있으며, 이에 대해 실질적으로 전장 코딩 서열이 용이하게 이용가능하다. V 사슬 서열을 포함한 전장 TCR 서열을 세포 공급원으로부터 수득하는 방법은 잘 알려져 있다. 일부 구현예에서, TCR을 암호화하는 핵산은 예컨대 주어진 세포 또는 세포들 내의 또는 이로부터 단리된 TCR 암호화 핵산의 중합효소연쇄반응(PCR) 증폭에 의해 또는 공개적으로 이용가능한 TCR DNA 서열의 합성에 의해 다양한 공급원으로부터 수득될 수 있다.

[0402] 일부 구현예에서, 항원 수용체는 재조합 TCR 및/또는 자연적으로 발생하는 T 세포로부터 클로닝된 TCR을 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항원(예를 들어, 암 항원)에 대한 높은 친화도 T 세포 클론이 환자로부터 확인되고, 단리되고, 세포 내로 도입된다. 일부 구현예에서, 표적 항원에 대한 TCR 클론이 인간 면역 계통 유전자(예를 들어, 인간 백혈구 항원 시스템 즉 HLA)로 조작된 형질전환 마우스에서 생성되었다. 예를 들어, 종양 항원(예를 들어, Parkhurst et al. (2009) Clin Cancer Res. 15:169-180 및 Cohen et al. (2005) J Immunol. 175:5799-5808 참조)을 참조한다. 일부 구현예에서, 표적 항원에 대하여 TCR을 단리하기 위해 파지 디스플레이가 사용된다(예를 들어, 문헌[Varela-Rohena et al. (2008) Nat Med. 14:1390-1395 and Li (2005) Nat Biotechnol. 23:349-354] 참조).

[0403] 일부 구현예에서, TCR은 생물학적 공급원으로부터, 예컨대 세포로부터, 예컨대 T 세포로부터(예를 들어, 세포독성 T 세포), T 세포 혼성세포 또는 기타 공개적으로 이용 가능한 공급원으로부터 수득된다. 일부 구현예에서, T 세포는 *생체 내* 단리된 세포로부터 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 흉선에서 선택된 TCR이다. 일부 구현예에서, TCR은 네오에피토프 제한(neoepitope-restricted) TCR이다. 일부 구현예에서, T 세포는 배양된 T 세포 혼성세포(hybridoma) 또는 클론일 수 있다. 일부 구현예에서, TCR 또는 이의 항원 결합 부분은 TCR 서열에 대한 지식으로 합성하여 생성될 수 있다.

[0404] 일부 구현예에서, TCR은 표적 폴리펩타이드 항원 또는 이의 표적 T 세포 에피토프에 대한 후보 TCR의 라이브러리를 스크리닝하여 확인되거나 선택된 TCR로부터 생성된다. TCR 라이브러리는 PBMC, 비장 또는 기타 림프구 기관에 존재하는 세포를 포함하여 대상체로부터 단리된 T 세포로부터의 Vα 및 Vβ 레퍼토리를 증폭하여 생성될 수 있다. 일부 경우에, T 세포는 종양 침윤 림프구(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)로부터 증폭될 수 있다. 일부 구현예에서, TCR 라이브러리는 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ 세포로부터 생성될 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 정상적인 건강한 대상체의 T 세포 공급원, 즉 정상 TCR 라이브러리로부터 증폭될 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 유병 대상체의 T 세포 공급원, 즉 유병 TCR 라이브러리로부터 증폭될 수 있다. 일부 구현예에서, 인간으로부터 수득된 T 세포와 같은 샘플에서 예컨대 RT-PCR에 의해 Vα 및 Vβ의 유전자 레퍼토리를 증폭시키기 위해 퇴화(degenerate) 프라이머가 사용된다. 일부 구현예에서, scTv 라이브러리는 증폭된 산물이 클로닝되거나 결집되어 링커에 의해 분리되는 나이브(naive) Vα 및 Vβ 라이브러리로부터 결집될 수 있다. 대상체와 세포의 공급원에 따라, 라이브러리는 HLA 대립유전자 특이적일 수 있다. 대안적으로, 일부 구현예에서, TCR 라이브러리는 모체(parent) 또는 지지체(scaffold) TCR 분자의 돌연변이 유발 또는 다양화에 의해 생성될 수 있다. 일부 측면에서, TCR은, 예를 들어, α 또는 β 사슬의 예컨대 돌연변이 유발에 의해 유도 진화를 거친다. 일부 측면에서, TCR의 CDR 내 특정 잔기가 변경된다. 일부 구현예에서, 선택된 TCR은 친화도 성숙에 의해 변형될 수 있다. 일부 구현예에서, 항원 특이적 T 세포는 예컨대, 스크리닝에 의해 펩타이드에 대한 CTL 활성을 산정하여 선택될 수 있다. 일부 측면에서, 예를 들어 항원 특이적 T 세포에 존재하는 TCR은 예컨대 결합 활성, 예를 들어 항원에 대한 특정 친화도 또는 친화력에 의해 선택될 수 있다.

[0405] 일부 구현예에서, TCR 또는 이의 항원 결합 부분은 변형되었거나 조작된 것이다. 일부 구현예에서, 특정 MHC-펩타이드 복합체에 대한 더 높은 친화도를 갖는 것과 같은 변경된 특성을 가진 TCR을 생성하기 위해 유도 진화 방법이 사용된다. 일부 구현예에서, 유도 진화는 효모 디스플레이(Holler *et al.*, (2003) *Nat Immunol*, 4, 55-62; Holler *et al.*, (2000) *Proc Natl Acad Sci U S A,* 97, 5387-92), 파지 디스플레이(Li *et al.*, (2005) *Nat Biotechnol,* 23, 349-54) 또는 T 세포 디스플레이(Chervin *et al.*, (2008) *J Immunol Methods,* 339, 175-84)를 포함하되 이에 한정되지 않는 디스플레이 방법에 의해 달성된다. 일부 구현예에서, 디스플레이 접근법은 공지된 모체(parent) 또는 기준 TCR을 조작 또는 변형하는 것을 수반한다. 예를 들어, 일부 경우에, 하나 이상의 CDR 잔기에서 돌연변이된 돌연변이를 일으킨 TCR을 생성하기 위한 주형(template)으로 야생형 TCR이 사용될

수 있고, 원하는 변경된 특성, 예컨대 원하는 표적 항원에 대한 보다 높은 친화도를 갖는 돌연변이가 선택된다.

[0406] 일부 구현예에서, 관심 TCR의 제조 또는 생성에 사용하기 위한 표적 폴리펩타이드의 펩타이드는 공지되어 있거나 일상 절차에 따라 용이하게 식별될 수 있다. 일부 구현예에서, TCR 또는 항원 결합 부분을 생성하는 데 사용하기에 적합한 펩타이드는 하기 기재된 표적 폴리펩타이드와 같은 관심 표적 폴리펩타이드에서 HLA 제한 모티프의 존재에 기초하여 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 펩타이드는 일상 절차에 따라 컴퓨터 예측 모델을 사용하여 식별한다. 일부 구현예에서, MHC 클래스 I 결합 부위를 예측하기 위해, 상기 모델은 ProPred1(Singh and Raghava (2001) *Bioinformatics* 17(12):1236-1237) 및 SYFPEITHI(Schuler *et al.*, (2007) *Immunoinformatics Methods in Molecular Biology*, 409(1): 75-93 2007 참조)를 포함하되 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, MHC 제한 에피토프는 HLA-A0201이며, 이는 모든 백인의 약 39-46%에서 발현되고 따라서, TCR 또는 다른 MHC-펩타이드 결합 분자를 제조하는 데 사용하기 위한 MHC 항원의 적합한 선택을 의미한다.

[0407] 컴퓨터 예측 모델을 사용한 프로테아좀 및 면역 프로테아좀에 대한 HLA-A0201 결합 모티프 및 절단 부위는 공지되어 있다. MHC 클래스 I 결합 부위를 예측하기 위해, 상기 모델은 ProPred1(Singh and Raghava, ProPred: prediction of HLA-DR binding sites. *BIOINFORMATICS* 17(12):1236-1237 2001에 보다 상세하게 기술됨), 및 SYFPEITHI(Schuler *et al.*, SYFPEITHI, Database for Searching and T-Cell Epitope Prediction. in *Immunoinformatics Methods in Molecular Biology*, vol 409(1): 75-93 2007 참조)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0408] 일부 구현예에서, TCR 또는 이의 항원 결합 부분은 결합 특성과 같은 하나 이상의 특성이 변경된 재조합으로 생산된 천연 단백질 또는 이의 돌연변이 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 인간, 마우스, 랫트 또는 기타 포유동물과 같은 다양한 동물 종 중 하나에서 유래될 수 있다. TCR은 세포 결합 또는 가용성 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 방법의 목적을 위해, TCR은 세포의 표면 상에 발현된 세포 결합 형태이다.

[0409] 일부 구현예에서, TCR은 전장 TCR이다. 일부 구현예에서, TCR은 항원 결합 부분이다. 일부 구현예에서, TCR은 2량체 TCR(dTCR)이다. 일부 구현예에서, TCR은 단일 사슬 TCR(sc-TCR)이다. 일부 구현예에서, dTCR 또는 scTCR은 문헌[WO 03/020763, WO 04/033685, WO2011/044186]에 기술된 바와 같은 구조를 가지고 있다.

[0410] 일부 구현예에서, TCR은 막관통 서열에 해당하는 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, TCR은 세포질 서열에 해당하는 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, TCR은 CD3과 TCR 복합체를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, dTCR 또는 scTCR을 포함하여 임의의 TCR은 T 세포 표면 상에 활성 TCR을 생성하는 신호 전달 도메인에 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 세포의 표면 상에 발현된다.

[0411] 일부 구현예에서 dTCR은 TCR α 사슬 가변 영역 서열에 해당하는 서열이 TCR α 사슬 불변 영역 세포외 서열에 해당하는 서열의 N 말단에 융합된 제1 폴리펩타이드, 및 TCR β사슬 가변 영역 서열에 해당하는 서열이 TCR β 사슬 불변 영역 세포외 서열에 해당하는 N 말단 서열에 융합된 제2 폴리펩타이드를 함유하고, 제1 및 제2 폴리펩타이드는 이황화물 결합에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 이 결합은 천연 이량체 αβTCR에 존재하는 천연 사슬 간 이황화물 결합에 해당할 수 있다. 일부 구현예에서, 사슬 간 이황화물 결합은 천연 TCR에 존재하지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 하나 이상의 시스테인이 dTCR 폴리펩타이드 쌍의 불변 영역 세포외 서열에 편입될 수 있다. 일부 경우에, 천연 및 비천연 이황화물 결합이 모두 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 막에 고정하는 막관통 서열을 함유한다.

[0412] 일부 구현예에서, dTCR은 가변 α 도메인, 불변 α 도메인 및 이 불변 α 도메인의 C-말단에 부착된 제1 2량체화(dimerization) 모티프를 함유하는 TCR α 사슬, 및 가변 β도메인, 불변 β도메인 및 이 불변 β도메인의 C-말단에 부착된 제2 2량체화 모티프를 포함하는 TCR β사슬을 함유하고, 여기에서 제1 및 제2 2량체화 모티프는 용이하게 상호작용하여 TCR α 사슬과 TCR β사슬을 서로 연결하는 제1 2량체화 모티프에 있는 아미노산과 제2 2량체화 모티프에 있는 아미노산 사이에서 공유결합을 형성한다.

[0413] 일부 구현예에서, TCR은 scTCR이다. 전형적으로, scTCR은 공지된 적합한 방법을 사용하여 생성될 수 있다(예를 들어, 문헌[Soo Hoo, W. F. *et al.*, *PNAS (USA)* 89, 4759 (1992); Wülfing, C. and Plückthun, A., *J. Mol. Biol.* 242, 655 (1994); Kurucz, I. *et al.*, *PNAS (USA)* 90 3830 (1993); 국제 출원 공개 번호 WO 96/13593, WO 96/18105, WO99/60120, WO99/18129, WO 03/020763, WO2011/044186; 및 Schlueter, C. J. *et al.*, *J. Mol. Biol.* 256, 859 (1996)] 참조). 일부 구현예에서, scTCR은 도입된 비천연 사슬 간 이황화물 결합을 함유하여 TCR 사슬의 회합을 용이하게 한다(예를 들어, 국제 출원 공개 번호 WO 03/020763 참조). 일부 구현예에서, scTCR은 비이황화물 연결 절단형 TCR이며 여기에서 이종 류신 지퍼(heterologous leucine zipper)가 이의 C-말

단에 융합하여 사슬 결합을 촉진한다(예를 들어, 국제 출원 공개 번호 WO99/60120 참조). 일부 구현예에서, scTCR은 펩타이드 링커를 통해 TCRβ가변 도메인에 공유적으로 연결된 TCRα 가변 도메인을 함유한다(예를 들어, 국제 출원 공개 번호 WO99/18129 참조).

[0414] 일부 구현예에서, scTCR은 TCR α 사슬 가변 영역에 해당하는 아미노산 서열로 구성된 제1 분절, TCR β사슬 불변 도메인 세포외 서열에 해당하는 아미노산 서열의 N 말단에 융합된 TCR β사슬 가변 영역 서열에 해당하는 아미노산 서열로 구성된 제2 분절, 및 제2 분절의 N 말단에 제1 분절의 C 말단을 연결하는 링커 서열을 함유한다.

[0415] 일부 구현예에서, scTCR은 α 사슬 세포외 불변 도메인 서열의 N 말단에 융합된 α 사슬 가변 영역 서열로 구성된 제1 분절, 및 β사슬 세포외 불변 및 막관통 서열의 N 말단에 융합된 β사슬 가변 영역 서열로 구성된 제2 분절, 및 선택적으로 제2 분절의 N 말단에 제1 분절의 C 말단을 연결하는 링커 서열을 함유한다.

[0416] 일부 구현예에서, scTCR은 β사슬 세포외 불변 도메인 서열의 N 말단에 융합된 TCRβ사슬 가변 영역 서열로 구성된 제1 분절, 및 α 사슬 세포외 불변 및 막관통 서열의 N 말단에 융합된 α 사슬 가변 영역 서열로 구성된 제2 분절, 및 선택적으로 제2 분절의 N 말단에 제1 분절의 C 말단을 연결하는 링커 서열을 함유한다.

[0417] 일부 구현예에서, 제1 및 제2 TCR 분절을 연결하는 scTCR의 링커는 TCR 결합 특이성을 유지하면서 단일 폴리펩타이드 가닥을 형성할 수 있는 임의의 링커일 수 있다. 일부 구현예에서, 링커 서열은 예를 들어, 화학식 -P-AA-P-를 가질 수 있고, 여기서 P는 프롤린이고 AA는 아미노산 서열을 나타내며 여기서 아미노산은 글리신과 세린이다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 분절은 이의 가변 영역 서열이 상기 결합을 향해 배향되도록 쌍을 이룬다. 따라서, 일부 경우에, 링커는 제1 분절의 C 말단과 제2 분절의 N 말단 사이(또는 그 반대)의 거리를 포괄할 수 있는 충분한 길이를 가지나 표적 리간드와 scTCR의 결합을 차단하거나 감소시킬 정도로 너무 길지 않다. 일부 구현예에서, 링커는 (약) 10 내지 45개의 아미노산, 예컨대 10 내지 30개의 아미노산 또는 26 내지 41개의 아미노산 잔기, 예를 들어 29, 30, 31 또는 32개의 아미노산을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 화학식 -PGGG-(SGGGG) 5-P-을 갖고 여기서 P는 프롤린이고, G는 글리신이고 S는 세린이다(서열 번호: 16). 일부 구현예에서, 링커는 서열 GSADDAKKDAAKKDGKS(서열 번호: 17)를 갖는다.

[0418] 일부 구현예에서, scTCR은 β사슬의 불변 도메인의 면역글로불린 영역의 잔기에 α 사슬의 불변 도메인의 면역글로불린 영역의 잔기를 연결하는 공유 이황화물 결합을 함유한다. 일부 구현예에서, 천연 TCR에서 사슬 간 이황화물 결합은 존재하지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 하나 이상의 시스테인이 scTCR 폴리펩타이드의 제1 및 제2 분절의 불변 영역 세포외 서열로 편입될 수 있다. 일부 경우에, 천연 및 비천연 이황화물 결합이 모두 바람직할 수 있다.

[0419] 도입된 사슬 간 이황화물 결합을 함유하는 dTCR 또는 scTCR의 일부 구현예에서, 천연 이황화물 결합은 존재하지 않는다. 일부 구현예에서, 천연 사슬 간 이황화물 결합을 형성하는 천연 시스테인 중 하나 이상이 다른 잔기, 예컨대 세린 또는 알라닌으로 치환된다. 일부 구현예에서, 도입된 이황화물 결합은 제1 및 제2 분절에 있는 비시스테인 잔기를 시스테인으로 돌연변이시킴으로써 형성될 수 있다. TCR의 예시적인 비천연 이황화물 결합은 문헌[국제 출원 공개 번호 WO2006/000830]에 기술되어 있다.

[0420] 일부 구현예에서, TCR 또는 이의 항원 결합 단편은 표적 항원에 대해 (약) 10^{-5} 내지 10^{-12} M 및 그 안의 모든 개별 수치 및 범위의 평형 결합 상수를 갖는 친화도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 MHC-펩타이드 복합체 또는 리간드이다.

[0421] 일부 구현예에서, α 및 β사슬과 같은 TCR을 암호화하는 핵산 또는 핵산들은 PCR, 클로닝 또는 기타 적합한 수단에 의해 증폭되어 적합한 발현 벡터 또는 벡터들로 클로닝될 수 있다. 발현 벡터는 임의의 적합한 재조합 발현 벡터일 수 있으며, 임의의 적합한 숙주를 형질전환하거나 형질주입시키는 데 사용될 수 있다. 적합한 벡터는 플라스미드 및 바이러스와 같이 증식 및 증폭 또는 발현 또는 둘 모두를 위해 설계된 것을 포함한다.

[0422] 일부 구현예에서, 벡터는 pUC 시리즈(Fermentas Life Sciences), pBluescript 시리즈(Stratagene, La Jolla, Calif.), pET 시리즈(Novagen, Madison, Wis.), pGEX 시리즈(Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden) 또는 pEX 시리즈(Clontech, Palo Alto, Calif.)의 벡터일 수 있다. 일부 경우에, λλλZapII(Stratagene), λ및 λ와 같은 박테리오파지 벡터도 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 식물 발현 벡터가 사용될 수 있고 식물 발현 벡터에는 pBI01, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 및 pBIN19(Clontech)가 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 동물 발현 벡터에는 pEUK-Cl, pMAM 및 pMAMneo(Clontech)가 포함된다. 일부 구현예에서, 레트로바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터가 사용된다.

[0423] 일부 구현예에서, 재조합 발현 벡터는 표준 재조합 DNA 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 벡터는 벡터가 도입되어야 하는 숙주 유형(예를 들어, 박테리아, 곰팡이, 식물 또는 동물)에 특이적인 전사 및 번역 개시 및 종결 코돈과 같은 조절 서열을, 벡터가 DNA 기반인지 또는 RNA 기반인지 고려하여 적절한 것으로 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 벡터는 TCR 또는 항원 결합 부분(또는 다른 MHC-펩타이드 결합 분자)을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열에 작동 가능하게 연결된 비천연 프로모터를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 프로모터는 시토메갈로 바이러스(CMV) 프로모터, SV40 프로모터, RSV 프로모터 및 뮤린 줄기세포 바이러스의 긴 말단 반복에서 발견되는 프로모터와 같은 비-바이러스 프로모터 또는 바이러스 프로모터일 수 있다. 기타 공지된 프로모터도 고려된다.

[0424] 일부 구현예에서, TCR을 암호화하는 벡터를 생성하기 위해, α 및 β사슬은 관심 TCR을 발현하는 T 세포 클론으로부터 단리된 총 cDNA로부터 PCR 증폭되고 발현 벡터로 클로닝된다. 일부 구현예에서, α 및 β사슬은 동일한 벡터로 클로닝된다. 일부 구현예에서, α 및 β사슬은 상이한 벡터로 클로닝된다. 일부 구현예에서, 생성된 α 및 β사슬은 레트로바이러스, 예를 들어 렌티바이러스, 벡터로 편입된다.

[0425] ***4.다중 표적화***

[0426] 일부 구현예에서, 세포 및 방법은 세포 상에 2개 이상의 유전자 조작 수용체의 발현과 같은 다중 표적화 전략을 포함하며, 각각은 상이한 항원 중 동일한 것을 인식하고 전형적으로 각각은 상이한 세포내 신호 전달 성분을 포함한다. 상기 다중 표적화 전략은 예를 들어, 문헌[국제 특허 출원 공개 번호 WO 2014055668 A1(활성화 및 공자극 CAR의 조합, 예를 들어, 표적외, 예를 들어 정상 세포 상에 개별적으로 존재하나 치료될 질병 또는 병태가 있는 세포에만 함께 존재하는 2개의 상이한 항원을 표적화하는 것에 관해 기술함) 및 Fedorov *et al.*, *Sci. Transl. Medicine*, 5(215)(2013)(활성화 및 억제 CAR을 발현하는 세포, 예컨대 활성화 CAR이 정상 또는 비-질병 세포 및 치료될 질병 또는 병태가 있는 세포 둘 다에서 발현된 하나의 항원에 결합하고, 억제 CAR이 정상 세포 또는 치료가 바람직하지 않은 세포 상에서만 발현되는 다른 항원에 결합하는 것에 관해 기술함)]에 기술되어 있다.

[0427] 예를 들어, 일부 구현예에서, 세포는 일반적으로 제1 수용체에 의해 인식되는 항원, 예를 들어 제1 항원에 특이적인 결합시 세포에 대한 활성화 신호를 유도할 수 있는 제1 유전자 조작 항원 수용체(예를 들어, CAR 또는 TCR)를 발현하는 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포는 또한 일반적으로 제2 수용체에 의해 인식되는 제2 항원에 특이적인 결합시 면역 세포에 대해 공자극 신호를 유도할 수 있는 제2 유전자 조작된 항원 수용체(예를 들어, CAR 또는 TCR), 예를 들어, 키메라 공자극 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 항원 및 제2 항원은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 항원 및 제2 항원은 상이하다.

[0428] 일부 구현예에서, 제1 및/또는 제2 유전자 조작 항원 수용체(예를 들어 CAR 또는 TCR)는 세포에 대한 활성화 신호를 유도할 수 있다. 일부 구현예에서, 수용체는 ITAM 또는 ITAM 유사 모티프를 함유하는 세포내 신호 전달 성분을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 수용체에 의해 유도된 활성화는 면역 반응의 개시, 예컨대 ITAM 인산화 및/또는 ITAM 매개 신호 전달 계단식 다단계 반응의 개시, 면역 시냅스의 형성 및/또는 결합된 수용체(예를 들어, CD4 또는 CD8 등) 근처 분자의 클러스터링, 하나 이상의 전사 인자, 예컨대 NF-κB 및/또는 AP-1의 활성화, 및/또는 사이토카인과 같은 인자의 유전자 발현, 증식 및/또는 생존의 유도를 초래하는 세포에서의 신호 전달 또는 단백질 발현의 변화를 수반한다.

[0429] 일부 구현예에서, 제1 및/또는 제2 수용체는 CD28, CD137(4-1BB), OX40 및/또는 ICOS와 같은 공자극 수용체의 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 수용체는 상이한 공자극 수용체의 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 제1 수용체는 CD28 공자극 신호 전달 영역을 함유하고 제2 수용체는 4-1BB 공자극 신호 전달 영역을 함유하거나 반대로 함유한다.

[0430] 일부 구현예에서, 제1 및/또는 제2 수용체는 ITAM 또는 ITAM 유사 모티프를 함유하는 세포내 신호 전달 도메인 및 공자극 수용체의 세포내 신호 전달 도메인 둘 다를 포함한다.

[0431] 일부 구현예에서, 제1 수용체는 ITAM 또는 ITAM 유사 모티프를 함유하는 세포내 신호 전달 도메인을 함유하고 제2 수용체는 공자극 수용체의 세포내 신호 전달 도메인을 함유한다. 동일한 세포에서 유도된 활성화 신호와 결합한 공자극 신호는 면역 반응, 예컨대 강력하고 지속적인 면역 반응, 예컨대 유전자 발현, 사이토카인 및 기타 인자의 분비 및 세포 사멸과 같은 T 세포 매개 효과기 기능의 증가를 초래하는 것이다.

[0432] 일부 구현예에서, 제1 수용체 단독의 결찰 또는 제2 수용체 단독의 결찰은 모두 강력한 면역 반응을 유도하지 못한다. 일부 측면에서, 하나의 수용체만 결찰되는 경우에, 세포는 항원에 내성화되거나 반응하지 않게 되거나

억제되고/거나 증식 또는 인자 분비 또는 효과기 기능을 수행하도록 유도되지 않는다. 그러나, 일부 상기 구현예에서, 복수의 수용체가 결찰되고 예컨대 제1 및 제2 항원을 발현하는 세포와의 조우시, 예를 들어, 하나 이상의 사이토카인 분비, 증식, 지속성 및/또는 표적 세포의 세포 독성 사멸과 같은 면역 효과기 기능의 수행에 의해 나타난 바와 같이 전체 면역 활성화 또는 자극과 같은 원하는 반응이 달성된다.

[0433] 일부 구현예에서, 재조합 수용체를 발현하는 세포는 억제성 CAR(iCAR, Fedorov *et al.*, *Sci. Transl. Medicine*, 5(215) (2013) 참조), 예컨대 질병 또는 병태에 특이적이고/거나 이와 관련된 것 외의 항원을 인식하는 - 이로써 질병 표적화 CAR을 통해 전달된 활성화 신호가 예를 들어 표적외 효과를 감소시키도록 이의 리간드에 대한 억제성 CAR의 결합에 의해 감소 또는 억제되는 - CAR을 추가로 포함한다.

[0434] 일부 구현예에서, 2개의 수용체는 각각 세포에 활성화 및 억제 신호를 유도하는데, 항원에 수용체 중 하나가 결합하면 세포를 활성화하거나 반응을 유도하지만, 항원에 제2 억제성 수용체가 결합하면 해당 반응을 억제하거나 약화시키는 신호를 유도한다. 활성화 CAR 및 억제성 CAR 즉 iCAR을 조합하는 예가 있다. 예를 들어, 상기 전략은 활성화 CAR이 질병 또는 병태에서 발현되나 정상 세포에서도 발현되는 항원에 결합하고, 억제성 수용체는 정상 세포에서 발현되나 질병 또는 병태의 세포에서는 발현되지 않는 별개의 항원에 결합하는 것과 같이 사용될 수 있다.

[0435] 일부 측면에서, 키메라 수용체는 억제성 CAR(예를 들어 iCAR)이거나 이를 포함하고 면역 반응, 예컨대 세포에서 ITAM- 및/또는 공자극-촉진 반응을 약화 또는 억제하는 세포내 성분을 포함한다. 상기 세포내 신호 전달 성분의 예는 PD-1, CTLA4, LAG3, BTLA, OX2R, TIM-3, TIGIT, LAIR-1, PGE2 수용체, A2AR을 포함한 EP2/4 아데노신 수용체를 포함한 면역 관문 분자에서 발견되는 것이다. 일부 측면에서, 조작된 세포는 상기 억제 분자의 또는 이로부터 유래된 신호 전달 도메인을 포함하는 억제성 CAR를 포함하여, 이것이 예를 들어, 활성화 및/또는 공자극 CAR에 의해 유도되는 세포의 반응을 약화시키는 역할을 한다.

[0436] 일부 구현예에서, 다중 표적화 전략은 특정 질병 또는 병태와 관련된 항원이 비질병 세포에서 발현되고/거나 조작된 세포 자체에서 일시적으로(예를 들어, 유전자 조작과 관련된 자극시) 또는 상시적으로 발현되는 경우에 사용된다. 상기 경우에, 2개의 별도의 및 개별적으로 특이적인 항원 수용체의 결찰을 요구함으로써, 특이성, 선택성 및/또는 효능이 향상될 수 있다.

[0437] 일부 구현예에서, 복수의 항원, 예를 들어, 제1 및 제2 항원이 암세포 상과 같이 표적화되는 세포, 조직 또는 질병 또는 병태에서 발현된다. 일부 측면에서, 세포, 조직, 질병 또는 병태는 다발성 골수종 또는 다발성 골수종 세포이다. 일부 구현예에서, 복수의 항원 중 하나 이상은 일반적으로 정상 또는 비질병 세포 또는 조직 및/또는 조작된 세포 자체와 같이 세포 요법으로 표적화하는 것이 바람직하지 않은 세포 상에서도 발현된다. 상기 구현예에서, 세포의 반응을 달성하기 위해 다중 수용체의 결찰을 요구함으로써, 특이성 및/또는 효능이 달성된다.

[0438] **B.유전자 조작을 위한 세포 및 세포 제조**

[0439] 수용체를 발현하고 제공된 방법에 의해 투여되는 세포 중에는 조작된 세포가 있다. 유전자 조작은 일반적으로 재조합 또는 조작된 성분을 암호화하는 핵산을, 예컨대 레트로바이러스 형질도입, 형질주입 또는 형질전환에 의해, 세포를 함유하는 조성물 내로 도입하는 것을 포함한다.

[0440] 일부 구현예에서, 핵산은 이종 기원인데, 즉, 다른 유기체 또는 세포로부터 수득된 것과 같이 세포 또는 세포로부터 수득된 샘플에는 정상적으로 존재하지 않으며, 예를 들어, 이는 조작되는 세포 및/또는 상기 세포가 유래된 유기체에서 보통 발견되지 않는다. 일부 구현예에서, 핵산은 천연 발생이 아니고, 예컨대 다수의 상이한 세포 유형으로부터 다양한 도메인을 암호화하는 핵산의 키메라 조합을 포함하는 것을 포함해, 자연계에서 발견되지 않는 핵산이다.

[0441] 세포는 일반적으로 포유류 세포와 같은 진핵 세포이며, 통상적으로 인간 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 혈액, 골수, 림프, 또는 림프성 기관으로부터 유래되며, 선천성 또는 적응성 면역 세포와 같은 면역 계통의 세포, 예를 들어 림프구, 통상적으로 T 세포 및/또는 NK 세포를 포함한 골수성 또는 림프성 세포이다. 다른 예시적인 세포에는 유도된 다능성 줄기세포(induced pluripotent stem cell: iPSC)를 포함한, 다분화능 및 다능성 줄기세포와 같은 줄기세포가 포함된다. 세포는 통상적으로 대상체로부터 직접 단리되고/거나 대상체로부터 단리되고 동결된 세포와 같은 1차 세포이다. 일부 구현예에서, 세포에는 T 세포 또는 다른 세포 유형의 하나 이상의 서브세트, 예컨대 전체 T 세포의 집단, $CD4^+$ 세포, $CD8^+$ 세포 및 이의 하위 집단, 예컨대 기능, 활성화 상태, 성숙도, 분화 가능성, 증폭, 재순환, 국소화 및/또는 지속성 용량, 항원 특이성, 항원 수용체 유형, 특정 기관

또는 구획에의 존재, 표지자 또는 사이토카인 분비 프로필 및/또는 분화 정도에 의해 정의되는 것이 포함된다. 치료될 대상체와 관련하여, 세포는 동종이계 및/또는 자가 조직일 수 있다. 상기 방법 중에는 기성 방법이 포함된다. 일부 측면에서, 예컨대 기성 기술에 대해, 세포는 유도된 다능성 줄기세포(iPSC)와 같은 줄기세포 등과 같은 다능성 및/또는 다분화능이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체로부터 세포를 단리하고, 세포를 제조, 가공, 배양 및/또는 조작하고, 냉동 보존 전 또는 후에 동일한 대상체에 이 세포를 재도입하는 것을 포함한다.

[0442] T 세포 및/또는 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포의 하위 유형 및 하위 집단 중에는 나이브 T(naïve T, T_N) 세포, 효과기 T 세포(effector T cell, T_{EFF}), 기억 T 세포 및 이들의 하위-유형, 예컨대 줄기세포 기억 T(stem cell memory T, T_{SCM}), 중앙 기억 T(central memory T, T_{CM}), 효과기 기억 T(effector memory T, T_{EM}) 또는 말단 분화된 효과기 기억 T 세포, 종양 침윤성 림프구(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL), 미성숙 T 세포, 성숙 T 세포, 헬퍼 T 세포, 세포 독성 T 세포, 점막 연관 불변 T(mucosa-associated invariant T, MAIT) 세포, 천연 발생 및 적응성 조절 T(regulatory T, Treg) 세포, 헬퍼 T 세포, 예컨대 TH1 세포, TH2 세포, TH3 세포, TH17 세포, TH9 세포, TH22 세포, 여포성 헬퍼 T 세포, 알파/베타 T 세포 및 델타/감마 T 세포가 있다.

[0443] 일부 구현예에서, 세포는 자연 살생(natural killer, NK) 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 단핵구 또는 과립구, 예를 들어 골수성 세포, 대식 세포, 호중구, 수지상 세포, 비만 세포, 호산구 및/또는 호염기구이다.

[0444] 일부 구현예에서, 세포는 유전자 조작을 통해 도입된 하나 이상의 핵산을 포함하고 이로써 상기 핵산의 재조합 또는 유전자 조작된 산물을 발현한다. 일부 구현예에서, 핵산은 이종 기원인데, 즉, 다른 유기체 또는 세포로부터 수득된 것과 같이 세포 또는 세포로부터 수득된 샘플에는 정상적으로 존재하지 않으며, 예를 들어, 이는 조작되는 세포 및/또는 상기 세포가 유래된 유기체에서 보통 발견되지 않는다. 일부 구현예에서, 핵산은 천연 발생이 아니고, 예컨대 다수의 상이한 세포 유형으로부터 다양한 도메인을 암호화하는 핵산의 키메라 조합을 포함하는 것을 포함해, 자연계에서 발견되지 않는 핵산이다.

[0445] 일부 구현예에서, 조작된 세포의 제조는 하나 이상의 배양 및/또는 제조 단계를 포함한다. CAR과 같은 형질전환 수용체를 암호화하는 핵산의 도입을 위한 세포는, 생물학적 샘플, 예를 들어 대상체로부터 수득되거나 유래된 것과 같은 샘플로부터 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포가 단리되는 대상체는 질병 또는 병태가 있거나 세포 요법이 필요하거나 또는 세포 요법이 투여될 대상체이다. 일부 구현예에서, 대상체는 입양 세포 요법과 같은(이를 위해 세포를 단리, 가공 및/또는 조작함) 특정한 치료적 개입이 필요한 인간이다.

[0446] 따라서, 일부 구현예에서 세포는 1차 세포, 예를 들어 1차 인간 세포이다. 샘플에는 대상체에서 직접 채취한 조직, 체액 및 기타 샘플뿐만 아니라 분리, 원심분리, 유전자 조작(예를 들어, 바이러스 벡터를 이용한 형질도입), 세척 및/또는 인큐베이션과 같은 하나 이상의 가공 단계에서 생성된 샘플이 포함된다. 생물학적 샘플은 생물학적 공급원으로부터 직접 수득된 샘플 또는 가공된 샘플일 수 있다. 생물학적 샘플에는 혈액, 혈장, 혈청, 뇌척수액, 활액, 소변 및 땀과 같은 체액, 조직 및 장기 샘플(이들로부터 유래된 가공 샘플 포함)이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0447] 일부 측면에서, 세포가 유래되거나 단리된 샘플은 혈액 또는 혈액 유래 샘플이거나, 성분채집술 또는 백혈구 성분채집술 산물이거나 이로부터 유래된다. 예시적인 샘플에는 전혈, 말초 혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 백혈구, 골수, 흉선, 조직 생검, 종양, 백혈병, 림프종, 림프절, 장 관련 림프 조직, 점막 관련 림프 조직, 비장, 기타 림프 조직, 간, 폐, 위, 창자, 결장, 신장, 췌장, 유방, 뼈, 전립선, 자궁경부, 고환, 난소, 편도 또는 기타 장기 및/또는 이로부터 유래된 세포가 포함된다. 샘플에는 세포 요법, 예를 들어, 입양 세포 요법의 맥락에서 자가 및 동종이계 공급원으로부터의 샘플이 포함된다.

[0448] 일부 구현예에서, 세포는 세포주, 예를 들어 T 세포주로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 세포는 이종성 공급원, 예를 들어 마우스, 랫트, 비인간 영장류 및 돼지로부터 수득된다.

[0449] 일부 구현예에서, 세포의 단리는 하나 이상의 조제 및/또는 비친화도 기반 세포 분리 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 세포는 예를 들어 원치 않는 성분의 제거, 원하는 성분의 농축, 특정 시약에 민감한 세포를 용해하거나 제거하기 위해, 하나 이상의 시약의 존재 하에 세척, 원심분리 및/또는 인큐베이션된다. 일부 실시예에서, 세포는 하나 이상의 특성, 예컨대 밀도, 부착 특성, 크기, 특정 성분에 대한 민감성 및/또는 내성에 기초하여 분리된다.

[0450] 일부 예에서, 대상체의 순환 혈액으로부터의 세포는 예를 들어 성분채집술 또는 백혈구 성분채집술에 의해 수득

된다. 일부 측면에서, 샘플은 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포, 기타 유핵 백혈구, 적혈구 및/또는 혈소판을 포함한 림프구를 함유하고, 일부 측면에서 적혈구 및 혈소판 이외의 세포를 함유한다.

[0451] 일부 구현예에서, 대상체로부터 수집된 혈액 세포는, 예를 들어 혈장 분획을 제거하고 후속 가공 단계를 위해 적절한 완충제 또는 배지에 세포를 배치하기 위해 세척한다. 일부 구현예에서, 세포는 인산 완충 식염수(phosphate buffered saline, PBS)로 세척된다. 일부 구현예에서, 세척 용액에는 칼슘 및/또는 마그네슘 및/또는 많은 또는 모든 2가 양이온이 결여되어 있다. 일부 측면에서, 세척 단계는 제조업체의 지침에 따라 반자동 "플로우-쓰루(flow-through)" 원심 분리기(예를 들어, Cobe 2991 세포 프로세서, Baxter)로 달성된다. 일부 측면에서, 세척 단계는 제조업체의 지침에 따라 접선 유동 여과(tangential flow filtration, TFF)에 의해 달성된다. 일부 구현예에서, 세포는 세척 후 다양한 생체 적합성 완충제, 예를 들어 Ca^{++}/Mg^{++}이 없는 PBS에 재현탁된다. 특정 구현예에서, 혈액 세포 샘플의 성분이 제거되고 이 세포는 배양 배지에서 직접 재현탁된다.

[0452] 일부 구현예에서, 상기 방법은 밀도 기반 세포 분리 방법, 예컨대 적혈구를 용해시켜 말초 혈액으로부터 백혈구의 조제 및 Percoll 또는 Ficoll 구배를 통한 원심분리를 포함한다.

[0453] 일부 구현예에서, 단리 방법은 표면 표지자, 예를 들어, 표면 단백질, 세포내 표지자 또는 핵산과 같은 하나 이상의 특정 분자의 세포에서의 발현 또는 존재에 기초한 상이한 세포 유형의 분리를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 표지자에 기초한 분리를 위한 임의의 공지된 방법이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 분리는 친화도- 또는 면역 친화도-기반 분리이다. 예를 들어, 일부 측면에서 단리에는 하나 이상의 표지자, 통상적으로 세포 표면 표지자의 세포 발현 또는 발현 수준에 기초하여, 예를 들어 상기 표지자에 특이적으로 결합하는 항체 또는 결합 파트너와의 인큐베이션 후 일반적으로 세척 단계 및 항체 또는 결합 파트너와 결합하지 않은 세포로부터 항체 또는 결합 파트너와 결합한 세포의 분리에 의한 세포 및 세포의 집단의 분리가 포함된다.

[0454] 상기 분리 단계는 시약에 결합된 세포가 추가 사용을 위해 유지되는 양성 선택 및/또는 항체 또는 결합 파트너에 결합하지 않은 세포가 유지되는 음성 선택에 기초할 수 있다. 일부 실시예에서, 두 분획 모두 추가 사용을 위해 유지된다. 일부 측면에서, 음성 선택은 이종 집단에서 세포 유형을 특이적으로 식별하는 항체가 이용 가능하지 않은 경우에 특히 유용할 수 있어서, 분리는 원하는 집단 이외의 세포에 의해 발현된 표지자에 기초하여 가장 잘 수행된다.

[0455] 분리는 특정 표지자를 발현하는 특정 세포의 집단 또는 세포의 100% 농축 또는 제거로 귀결될 필요는 없다. 예를 들어, 표지자를 발현하는 것과 같은 특정 유형의 세포에 대한 양성 선택 또는 농축은 상기 세포의 수 또는 백분율을 증가시키는 것을 지칭하나, 상기 표지자를 발현하지 않는 세포의 완전한 부재로 귀결될 필요는 없다. 마찬가지로, 표지자를 발현하는 것과 같은 특정 유형의 세포의 음성 선택, 제거 또는 고갈은 상기 세포의 수 또는 백분율을 감소시키는 것을 지칭하나, 상기 모든 세포의 완전한 제거로 귀결될 필요는 없다.

[0456] 일부 예에서, 다수 라운드의 분리 단계가 수행되고, 여기서 한 단계에서 양성 또는 음성 선택된 분획은 후속 양성 또는 음성 선택과 같은 또 다른 분리 단계를 거친다. 일부 예에서, 단일 분리 단계는 예컨대 각각 음성 선택을 위해 표적화된 표지자에 대해 특이적인 다수의 항체 또는 결합 파트너와 세포를 인큐베이션함으로써 동시에 다수의 표지자를 발현하는 세포를 고갈시킬 수 있다. 마찬가지로, 다수의 세포 유형이 다양한 세포 유형에서 발현되는 복수의 항체 또는 결합 파트너와 세포를 인큐베이션함으로써 동시에 양성 선택될 수 있다.

[0457] 예를 들어, 일부 측면에서, 예컨대 하나 이상의 표면 표지자를 높은 수준으로 발현하거나 양성인 세포와 같은 T 세포, 예를 들어 $CD28^+$, $CD62L^+$, $CCR7^+$, $CD27^+$, $CD127^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD45RA^+$ 및/또는 $CD45RO^+$ T 세포의 특정 하위 집단은 양성 또는 음성 선택 기술에 의해 단리된다.

[0458] 예를 들어, $CD3^+$, $CD28^+$ T 세포는 항-CD3/항-CD28 접합 자성 비드(예를 들어, DYNABEADS®M-450 CD3/CD28 T Cell Expander)를 사용하여 양성 선택될 수 있다.

[0459] 일부 구현예에서, 단리는 양성 선택에 의한 특정 세포의 집단에 대한 농축 또는 음성 선택에 의한 특정 세포의 집단의 고갈에 의해 수행된다. 일부 구현예에서, 양성 또는 음성 선택은 각각 양성 또는 음성 선택된 세포 상에서 발현(표지자$^+$)되거나 상대적으로 보다 높은 수준으로 발현(표지자^{high})된 하나 이상의 표면 표지자에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체 또는 다른 결합제와 세포를 인큐베이션함으로써 달성된다.

[0460] 일부 구현예에서, T 세포는 B 세포, 단핵구 또는 다른 백혈구, 예컨대 CD14와 같은 비-T 세포 상에서 발현되는 표지자의 음성 선택에 의해 PBMC 샘플로부터 분리된다. 일부 측면에서, $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ 선택 단계는 $CD4^+$ 헬퍼

및 $CD8^+$ 세포 독성 T 세포를 분리하는 데 사용된다. 상기 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ 집단은, 하나 이상의 나이브(naive), 기억 및/또는 효과기(effector) T 세포 하위 집단 상에서 발현되거나 상대적으로 보다 높은 정도로 발현되는 표지자에 대한 양성 또는 음성 선택에 의해 하위 집단으로 추가 분류될 수 있다.

[0461] 일부 구현예에서, $CD8^+$ 세포는 예컨대 각각의 하위 집단과 관련된 표면 항원에 기초한 양성 또는 음성 선택에 의해 나이브, 중앙 기억, 효과기 기억 및/또는 중앙 기억 줄기세포에 대해 추가로 농축되거나 고갈된다. 일부 구현예에서, 중앙 기억 T(T_{CM}) 세포의 농축은 효능을 증가시키기 위해, 예컨대 투여 후의 장기간 생존, 증폭 및/또는 생착을 향상하기 위해 수행되며, 이는 일부 측면에서 상기 하위 집단에서 특히 견고하다. 문헌[Terakura *et al.*, *Blood*.1:72-82 (2012); Wang *et al.*, *J Immunother.* 35(9):689-701 (2012)]을 참조한다. 일부 구현예에서, TCM-농축 $CD8^+$ T 세포 및 $CD4^+$ T 세포의 조합은 효능을 더욱 증진한다.

[0462] 일부 구현예에서, 기억 T 세포는 $CD8^+$ 말초 혈액 림프구의 $CD62L^+$ 및 CD62L- 서브세트 모두에 존재한다. PBMC는 예컨대 항-CD8 및 항-CD62L 항체를 사용하여 CD62L-$CD8^+$ 및/또는 $CD62L^+CD8^+$ 분획에 대해 농축되거나 고갈될 수 있다.

[0463] 일부 구현예에서, 중앙 기억 T(T_{CM}) 세포의 농축은 CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3 및/또는 CD127의 양성 또는 고도의 표면 발현에 기초하고; 일부 측면에서, 이는 CD45RA 및/또는 그랜자임 B를 발현하거나 고도로 발현하는 세포에 대한 음성 선택에 기초한다. 일부 측면에서, T_{CM} 세포에 대해 농축된 $CD8^+$ 집단의 단리는 CD4, CD14, CD45RA를 발현하는 세포의 고갈 및 CD62L을 발현하는 세포에 대한 양성 선택 또는 농축에 의해 수행된다. 일 측면에서, 중앙 기억 T(T_{CM}) 세포의 농축은 CD4 발현에 기초하여 선택된 세포의 음성 분획으로 시작하여 수행되며, 이는 CD14 및 CD45RA의 발현에 기초한 음성 선택 및 CD62L에 기초한 양성 선택을 거친다. 일부 측면에서, 상기 선택은 동시에 수행되며 다른 측면에서, 순차적으로, 어떠한 순서로든 수행된다. 일부 측면에서, $CD8^+$ 세포의 집단 또는 하위 집단을 제조하는 데 사용된 동일한 CD4 발현 기반 선택 단계가 $CD4^+$ 세포의 집단 또는 하위 집단을 생성하는 데 또한 사용되어, CD4 기반 분리로부터의 양성 및 음성 분획 모두가 유지되고, 선택적으로 하나 이상의 추가적인 양성 또는 음성 선택 단계 후에 방법의 후속 단계에서 사용된다.

[0464] 특정 예에서, PBMC 샘플 또는 다른 백혈구 샘플은, 음성 및 양성 분획 모두가 유지되는 $CD4^+$ 세포의 선택을 거친다. 이어서 음성 분획은 CD14 및 CD45RA 또는 CD19의 발현에 기초한 음성 선택 및 CD62L 또는 CCR7과 같은 중앙 기억 T 세포의 특유한 표지자에 기초한 양성 선택을 거치고, 양성 및 음성 선택은 어느 순서로든 수행된다.

[0465] $CD4^+$ T 헬퍼 세포는 세포 표면 항원을 갖는 세포 집단을 식별하여 나이브, 중앙 기억 및 효과기 세포(effector cell)로 분류된다. $CD4^+$ 림프구는 표준 방법으로 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, 나이브 $CD4^+$ T 림프구는 CD45RO-, $CD45RA^+$, $CD62L^+$, $CD4^+$ T 세포이다. 일부 구현예에서, 중앙 기억 $CD4^+$ 세포는 $CD62L^+$ 및 $CD45RO^+$이다. 일부 구현예에서, 효과기 $CD4^+$ 세포는 CD62L- 및 CD45RO-이다.

[0466] 일 예에서, 음성 선택에 의해 $CD4^+$ 세포를 농축하기 위해, 단클론 항체 칵테일은 통상적으로 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR 및 CD8에 대한 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 결합 파트너는 양성 및/또는 음성 선택을 위한 세포의 분리가 가능하도록 자성 비드 또는 상자성 비드와 같은 고체 지지체 또는 매트릭스에 결합된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 세포 및 세포의 집단은 면역자성(또는 자성친화도) 분리 기법을 사용하여 분리되거나 단리된다(문헌[Methods in Molecular Medicine, vol. 58: Metastasis Research Protocols, Vol. 2: Cell Behavior *In vitro* and *In vivo*, p 17-25 Edited by: S. A. Brooks and U. Schumacher ⓒ Humana Press Inc., Totowa, NJ]에서 검토됨).

[0467] 일부 측면에서, 분리될 세포 샘플 또는 세포 조성물은 작고, 자화 가능한 또는 자성 반응성 물질, 예컨대 자성 반응성 입자 또는 미세입자, 예컨대 상자성 비드(예를 들어, Dynalbeads 또는 MACS 비드)와 함께 인큐베이션된다. 자성 반응성 물질(예를 들어, 입자)은 일반적으로 분리가 바람직한, 예를 들어 음성 또는 양성 선택이 바람직한 세포 또는 세포의 집단에 존재하는 분자(예를 들어, 표면 표지자)에 특이적으로 결합하는 결합 파트너(예를 들어, 항체)에 직접 또는 간접적으로 부착된다.

[0468] 일부 구현예에서, 자성 입자 또는 비드는 항체 또는 다른 결합 파트너와 같은 특이적인 결합 부재에 결합되는 자성 반응성 물질을 포함한다. 자성 분리 방법에 사용되는 널리 공지된 많은 자성 반응 물질이 있다. 적합한 자성 입자에는 본 명세서에 참조로 통합된 문헌[Molday, 미국 특허 번호 4,452,773 및 유럽 특허 명세서 EP 452342 B]에 기재된 것이 포함된다. 콜로이드 크기의 입자, 예컨대 문헌[Owen 미국 특허 번호 4,795,698 및 Liberti *et al.*, 미국 특허 번호 5,200,084]에 기재된 것이 다른 예이다.

[0469] 인큐베이션은 일반적으로 항체 또는 결합 파트너 또는 분자, 예컨대 자성 입자 또는 비드에 부착된 상기 항체 또는 결합 파트너에 특이적으로 결합하는 2차 항체 또는 다른 시약이 샘플 내의 세포 상에 존재하는 경우 세포 표면 분자에 특이적으로 결합하는 조건하에서 수행된다.

[0470] 일부 측면에서, 샘플은 자기장에 배치되고, 이에 부착된 자성 반응성 또는 자화 가능 입자를 갖는 상기 세포는 자석에 끌려당겨지고 표지되지 않은 세포로부터 분리될 것이다. 양성 선택의 경우, 자석에 끌려당겨진 세포가 유지되고; 음성 선택의 경우, 끌려당겨지지 않은 세포(비표지 세포)가 유지된다. 일부 측면에서, 양성 및 음성 선택의 조합이 동일한 선택 단계 동안 수행되며, 상기 양성 및 음성 분획은 유지되고 추가적으로 가공되거나 추가적인 분리 단계를 거친다.

[0471] 특정 구현예에서, 자성 반응성 입자는 1차 항체 또는 다른 결합 파트너, 2차 항체, 렉틴, 효소 또는 스트렙타비딘으로 코팅된다. 특정 구현예에서, 자성 입자는 하나 이상의 표지자에 특이적인 1차 항체의 코팅을 통해 세포에 부착된다. 특정 구현예에서, 비드보다는 세포가 1차 항체 또는 결합 파트너로 표지되고, 이어서 세포 유형 특이적 2차 항체- 또는 다른 결합 파트너(예를 들어, 스트렙타비딘)-코팅된 자성 입자가 첨가된다. 특정 구현예에서, 스트렙타비딘 코팅된 자성 입자는 비오틴이 부착된 1차 또는 2차 항체와 함께 사용된다.

[0472] 일부 구현예에서, 자성 반응성 입자는 후속적인 인큐베이션, 배양 및/또는 조작될 세포에 부착되어 남아있고; 일부 측면에서, 상기 입자는 환자에게 투여하기 위한 세포에 부착되어 남아있는다. 일부 구현예에서, 자화 가능 또는 자성 반응성 입자는 세포로부터 제거된다. 세포에서 자화 가능 입자를 제거하는 방법은 공지되어 있고, 예를 들어 경쟁 비-표지 항체 및 절단 가능한 링커에 접합된 자화 가능 입자 또는 항체 등의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 자화 가능 입자는 생분해성이다.

[0473] 일부 구현예에서, 친화도 기반 선택은 자성 활성화 세포 분류(magnetic-activated cell sorting, MACS, Miltenyi Biotec, Auburn, CA)를 통한 것이다. 자성 활성화 세포 분류(MACS) 시스템은 자화된 입자가 부착되어 있는 세포를 고순도로 선택할 수 있다. 특정 구현예에서, MACS는 외부 자기장의 적용 후에 비 표적 종 및 표적 종이 순차적으로 용리되는 방식으로 작동한다. 즉, 자화된 입자에 부착된 세포는 부착되지 않은 종이 용리되는 반면 제자리에 유지된다. 이어서, 상기 제1 용리 단계가 완료된 후, 자기장에 포획되고 용리가 방지된 종은 용리 및 회수될 수 있는 상당한 방식으로 해제된다. 특정 구현예에서, 비 표적 세포는 표지되고 이종 세포의 집단으로부터 고갈된다.

[0474] 특정 구현예에서, 단리 또는 분리는 본 방법의 단리, 세포 조제, 분리, 가공, 인큐베이션, 배양 및/또는 제형화 단계 중 하나 이상을 수행하는 시스템, 디바이스 또는 장치를 사용하여 수행된다. 일부 측면에서, 시스템은 예를 들어 오류, 사용자 취급 및/또는 오염을 최소화하기 위해 폐쇄 또는 멸균 환경에서 상기 단계 각각을 수행하는 데 사용된다. 일 예에서, 시스템은 문헌[국제 특허 출원 공개 번호 WO2009/072003 또는 미국 출원 US 20110003380 A1]에 기재된 바와 같은 시스템이다.

[0475] 일부 구현예에서, 시스템 또는 장치는 통합 또는 독립 언어 시스템 및/또는 자동화되거나 프로그램 가능한 방식으로 단리, 가공, 조작 및 제형화 단계 중 하나 이상, 예를 들어 모두를 수행한다. 일부 측면에서, 시스템 또는 장치는 사용자가 가공, 단리, 조작 및 제형화 단계의 결과를 프로그램, 제어, 산정하고/거나 가공, 단리, 조작 및 제형화 단계의 다양한 측면을 조정할 수 있게 하는, 상기 시스템 또는 장치와 통신하는 컴퓨터 및/또는 컴퓨터 프로그램을 포함한다.

[0476] 일부 측면에서, 분리 및/또는 다른 단계는 예를 들어 폐쇄 및 멸균 시스템에서 임상 규모 수준으로 세포의 자동 분리를 위해 CliniMACS 시스템(Miltenyi Biotec)을 사용하여 수행된다. 구성 요소에는 통합 마이크로 컴퓨터, 자성 분리 유닛, 연동 펌프 및 다양한 핀치 밸브가 포함될 수 있다. 일부 측면에서, 통합 컴퓨터는 기기의 모든 구성 요소를 제어하고 시스템에 표준화된 순서로 반복된 절차를 수행하도록 지시한다. 일부 측면에서, 자성 분리 유닛은 이동 가능한 영구 자석 및 선택 칼럼을 위한 홀더를 포함한다. 연동 펌프는 배관 세트 전체의 유량을 제어하고, 핀치 밸브와 함께 시스템을 통한 완충제의 흐름 제어와 세포의 지속적인 현탁을 보장한다.

[0477] 일부 측면에서, CliniMACS 시스템은 멸균, 비발열성 용액으로 공급되는 항체 결합 자화 가능 입자를 사용한다.

일부 구현예에서, 자성 입자로 세포를 표지한 후 세포를 세척하여 과량의 입자를 제거한다. 이어서, 세포 조제백은 배관 세트에 연결되고, 이는 차례로 완충제를 함유한 백 및 세포 수집 백에 연결된다. 배관 세트는 전치칼럼 및 분리 컬럼을 포함한 사전 조립된 멸균 배관으로 구성되며 일회용이다. 분리 프로그램이 시작된 후, 시스템은 세포 샘플을 분리 컬럼에 자동으로 적용한다. 표지된 세포는 컬럼 내에 유지되는 반면, 표지되지 않은 세포는 일련의 세척 단계에 의해 제거된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 세포의 집단은 표지되지 않고 컬럼에 유지되지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 세포의 집단은 표지되고 컬럼에 유지된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 세포의 집단은 자기장을 제거한 후 컬럼으로부터 용리되고, 세포 수집 백 내에 수집된다.

[0478] 특정 구현예에서, 분리 및/또는 다른 단계는 CliniMACS Prodigy 시스템(Miltenyi Biotec)을 사용하여 수행된다. 일부 측면에서, CliniMACS Prodigy 시스템에는 원심 분리에 의한 세포의 자동 세척 및 세포의 분획화가 가능한 세포 가공 유닛이 구비되어 있다. CliniMACS Prodigy 시스템에는 공급원 세포 산물의 거시적인 층을 판별하여 최적의 세포 분획화 종점을 알아내는 내장 카메라 및 이미지 인식 소프트웨어도 포함될 수 있다. 예를 들어, 말초 혈액은 적혈구, 백혈구 및 혈장 층으로 자동 분리된다. CliniMACS Prodigy 시스템에는 또한 예를 들어, 세포 분화 및 증폭, 항원 로딩 및 장기 세포 배양과 같은 세포 배양 프로토콜을 달성하는 통합 세포 배양 챔버가 포함될 수 있다. 입력 포트는 배지의 멸균 제거 및 보충을 가능하게 할 수 있고 통합 현미경을 사용하여 세포를 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Klebanoff *et al.*, *J Immunother.* 35(9): 651-660 (2012), Terakura *et al.*, *Blood.*1:72-82 (2012), and Wang *et al.*, *J Immunother.* 35(9):689-701 (2012)]을 참조한다.

[0479] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 세포 집단은 유세포 분석을 통해 수집 및 농축(또는 고갈)되고, 여기서 다수의 세포 표면 표지자에 대해 염색된 세포는 유체 스트림으로 운반된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 세포 집단은 제조 규모(FACS) 분류를 통해 수집 및 농축(또는 고갈)된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 세포 집단은 FACS 기반 검출 시스템과 조합된 미세전자기계 시스템(MEMS) 칩을 사용하여 수집 및 농축(또는 고갈)된다(예를 들어, 문헌[WO 2010/033140, Cho *et al.*, *Lab Chip* 10, 1567-1573 (2010); and Godin *et al.*, *J Biophoton.* 1(5):355-376 (2008)] 참조). 두 경우 모두에서, 세포는 다수의 표지자로 표지될 수 있으며, 이는 고순도로 명확한 T 세포 서브세트의 단리를 가능하게 한다.

[0480] 일부 구현예에서, 항체 또는 결합 파트너는 하나 이상의 검출 가능한 표지자로 표지되어, 양성 및/또는 음성 선택을 위한 분리를 용이하게 한다. 예를 들어, 분리는 형광 표지된 항체에 대한 결합에 기초할 수 있다. 일부 예에서, 하나 이상의 세포 표면 표지자에 특이적인 항체 또는 다른 결합 파트너의 결합에 기초한 세포의 분리는 예를 들어 유세포 분석 검출 시스템과 조합하여 예컨대 제조 규모(FACS) 및/또는 미세전자기계 시스템(MEMS) 칩을 포함하는 형광 활성화 세포 분류(fluorescence-activated cell sorting, FACS)에 의해 유체 스트림에서 수행된다. 상기 방법은 다수의 표지자에 기초하여 양성 및 음성 선택을 동시에 가능하게 한다.

[0481] 일부 구현예에서, 제조 방법은 단리, 인큐베이션 및/또는 조작 전이든 후이든 세포를 동결하는 단계, 예를 들어, 냉동 보존하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 동결 및 후속 해동 단계는 세포의 집단에서 과립구 및 어느 정도 단핵구를 제거한다. 일부 구현예에서, 세포는 예를 들어, 혈장 및 혈소판을 제거하기 위한 세척 단계 이후에 동결 용액에서 현탁된다. 일부 측면에서, 공지된 임의의 다양한 동결 용액 및 매개변수가 사용될 수 있다. 일 예는 20% DMSO 및 8% 인간 혈청 알부민(HSA)을 함유하는 PBS 또는 다른 적합한 세포 동결 배지를 사용하는 것을 포함한다. 이어서, 상기를 DMSO 및 HSA의 최종 농도가 각각 10% 및 4%가 되도록 배지로 1:1로 희석시킨다. 이어서 세포를 일반적으로 분당 1° 의 속도로 -80℃까지 동결시키고 액체 질소 저장 탱크의 기상(vapor phase)에서 저장한다.

[0482] 일부 구현예에서, 세포는 유전자 조작과 관련하여 또는 그 전에 인큐베이션 및/또는 배양된다. 인큐베이션 단계는 배양, 양성, 자극, 활성화 및/또는 번식(propagation)을 포함할 수 있다. 인큐베이션 및/또는 조작은 배양 용기, 예컨대 유닛, 챔버, 웰(well), 컬럼, 관, 배관 세트, 밸브, 바이알(vial), 배양 접시, 백(bag) 또는 세포 배양 또는 양성을 위한 다른 용기에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물 또는 세포는 자극 조건 또는 자극제의 존재 하에 인큐베이션된다. 상기 조건은 집단에서 세포의 증식, 증폭, 활성화 및/또는 생존을 유도하고, 항원 노출을 모방하고, 및/또는 재조합 항원 수용체의 도입과 같은 유전자 조작을 위해 세포를 프라이밍하도록 설계된 것을 포함한다.

[0483] 상기 조건은 특정 배지, 온도, 산소 함량, 이산화탄소 함량, 시간, 제제(agents), 예를 들어 영양소, 아미노산, 항생제, 이온 및/또는 자극 인자, 예컨대 사이토카인, 케모카인(chemokines), 항원, 결합 파트너, 융합 단백질,

재조합 가용성 수용체 및 세포를 활성화시키기 위해 설계된 임의의 기타 제제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0484] 일부 구현예에서, 자극 조건 또는 제제는 TCR 복합체의 세포내 신호 전달 도메인을 활성화할 수 있는 하나 이상의 제제(예를 들어, 리간드)를 포함한다. 일부 측면에서, 상기 제제는 T 세포에서 TCR/CD3 세포내 신호 전달 계단식 다단계 반응을 켜거나 개시한다. 상기 제제는 항체, 예컨대 TCR에 특이적인 것, 예를 들어 항-CD3을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 자극 조건은 공자극 수용체, 예를 들어 항-CD28을 자극할 수 있는 하나 이상의 제제(예를 들어, 리간드)를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제제 및/또는 리간드는 비드와 같은 고체 지지체 및/또는 하나 이상의 사이토카인에 결합될 수 있다. 선택적으로, 증폭 방법은 (예를 들어, 적어도 약 0.5ng/ml 이상의 농도에서) 배양 배지에 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체를 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 자극제는 IL-2, IL-15 및/또는 IL-7을 포함한다. 일부 측면에서, IL-2 농도는 적어도 약 10단위/mL 이상이다.

[0485] 일부 측면에서, 인큐베이션은 예컨대 문헌[미국 특허 번호 6,040,177 Riddell *et al.*, Klebanoff *et al.*, *J Immunother.* 35(9): 651-660 (2012), Terakura *et al.*, *Blood*.1:72-82 (2012), and/or Wang *et al.*, *J Immunother.* 35(9):689-701 (2012)]에 기술된 것과 같은 기술에 따라 수행된다.

[0486] 일부 구현예에서, T 세포는 배양-개시 조성물 배양보조 세포, 예컨대 비분할 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에 첨가하고(예를 들어, 생성된 세포의 집단은 증폭될 초기 집단 중 각각의 T 림프구에 대해 적어도 약 5, 10, 20 또는 40 이상의 PBMC 배양보조 세포를 함유하도록); 상기 배양물을 (예를 들어, T 세포 수를 증폭시키기에 충분한 시간 동안) 인큐베이션하여, 증폭된다. 일부 측면에서, 비분할 배양보조 세포는 감마-조사된(gamma-irradiated) PBMC 배양보조 세포를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, PBMC에 약 3000 내지 3600 라드(rad) 범위의 감마선을 조사하여 세포 분열을 방지한다. 일부 측면에서, 배양보조 세포는 T 세포의 집단의 첨가 전에 배양 배지에 첨가된다.

[0487] 일부 구현예에서, 자극 조건은 인간 T 림프구의 성장에 적합한 온도, 예를 들어, 적어도 약 25℃ 이상, 일반적으로 적어도 약 30℃ 이상 및 일반적으로 (약) 37℃를 포함한다. 선택적으로, 인큐베이션은 배양보조 세포로서 비분할 EBV 형질전환 림프아구 세포(LCL)를 첨가하는 것을 더 포함할 수 있다. LCL은 약 6000 내지 10,000 라드 범위의 감마선으로 조사될 수 있다. 일부 측면에서, LCL 배양보조 세포는 임의의 적합한 양으로 제공되며, 예컨대 LCL 배양보조 세포 대 초기 T 림프구의 비율이 적어도 약 10:1 이상으로 제공된다.

[0488] 구현예에서, 항원 특이적 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포와 같은 항원 특이적 T 세포는 항원으로 나이브 또는 항원 특이적 T 림프구를 자극하여 수득된다. 예를 들어, 항원 특이적 T 세포주 또는 클론은 감염된 대상체로부터 T 세포를 단리하고 시토메갈로 바이러스 항원으로 *시험관 내*에서 해당 세포를 자극함으로써 같은 항원에 대해 생성될 수 있다.

[0489] **C.유전자 조작을 위한 핵산, 벡터 및 방법**

[0490] 일부 구현예에서, 세포, 예를 들어, T 세포는 재조합 수용체를 발현하도록 유전자 조작된다. 일부 구현예에서, 조작은 재조합 수용체를 암호화하는 핵산 분자를 도입함으로써 수행된다. 재조합 수용체를 암호화하는 핵산 및 상기 핵산 및/또는 핵산 분자를 함유하는 벡터 또는 작제물이 또한 제공된다.

[0491] 일부 경우에, 재조합 수용체, 예를 들어 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 핵산 서열은 신호 펩타이드를 암호화하는 신호 서열을 함유한다. 일부 측면에서, 신호 서열은 천연 폴리펩타이드로부터 유래된 신호 펩타이드를 암호화할 수 있다. 다른 측면에서, 신호 서열은 이종 또는 비천연 신호 펩타이드를 암호화할 수 있다. 일부 구현예에서, 신호 펩타이드는 막관통 단백질로부터 유래한다. 일부 예에서, 신호 펩타이드는 CD8a, CD33 또는 IgG로부터 유래한다. 신호 펩타이드의 비제한적인 예시적인 예에는 예를 들어, 서열 번호: 21에 제시된 CD33 신호 펩타이드, 서열 번호: 75에 제시된 CD8a 신호 펩타이드, 또는 서열 번호: 76에 제시된 신호 펩타이드 또는 이의 변형된 변이체가 포함된다.

[0492] 일부 구현예에서, 재조합 수용체를 암호화하는 핵산 분자는 재조합 수용체의 발현을 제어하도록 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 프로모터를 함유한다. 일부 예에서, 핵산 분자는 재조합 수용체의 발현을 제어하도록 작동 가능하게 연결된 2개, 3개 또는 그 이상의 프로모터를 함유한다. 일부 구현예에서, 핵산 분자는 핵산 분자가 도입되어야 하는 숙주 유형(예를 들어, 박테리아, 곰팡이, 식물 또는 동물)에 특이적인 전사 및 번역 개시 및 종결 코돈과 같은 조절 서열을, 핵산 분자가 DNA 기반인지 또는 RNA 기반인지 고려하여 적절한 것으로 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 분자는 프로모터, 증진인자, 인트론, 폴리아데닐화 신호, Kozak 공통서열, 및 스플라이스 수용체 또는 공여체와 같은 조절/제어 요소를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 분자는 재조

합 수용체 및/또는 하나 이상의 추가 폴리펩타이드(들)를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열에 작동 가능하게 연결된 비천연 프로모터를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 프로모터는 RNA pol I, pol II 또는 pol III 프로모터 중에서 선택된다. 일부 구현예에서, 프로모터는 RNA 중합효소 II(예를 들어, CMV, SV40 초기 영역 또는 아데노바이러스 주요 후기 프로모터)에 의해 인식된다. 다른 구현예에서, 프로모터는 RNA 중합효소 III(예를 들어, U6 또는 H1 프로모터)에 의해 인식된다. 일부 구현예에서, 프로모터는 시토메갈로 바이러스(CMV) 프로모터, SV40 프로모터, RSV 프로모터 및 뮤린 줄기세포 바이러스의 긴 말단 반복에서 발견되는 프로모터와 같은 비-바이러스 프로모터 또는 바이러스 프로모터일 수 있다. 기타 공지된 프로모터도 고려된다.

[0493] 일부 구현예에서, 프로모터는 구성 프로모터(constitutive promoter)이거나 이를 포함한다. 예시적인 구성 프로모터에는 예를 들어 시미안 바이러스 40 초기 프로모터(SV40), 시토메갈로 바이러스 즉석 초기 프로모터(CMV), 인간 유비퀴틴 C 프로모터(UBC), 인간 신장 인자 1α 프로모터(EF1α), 마우스 포스포글리세린산 키나아제 1 프로모터(PGK) 및 CMV 초기 증진인자와 결합한 치킨 β액틴 프로모터(CAGG)가 포함된다. 일부 구현예에서, 구성 프로모터는 합성 또는 변형된 프로모터이다. 일부 구현예에서, 프로모터는 골수증식 육종바이러스 증진인자가 있는 변형된 MoMuLV LTR의 U3 영역을 함유하는 합성 프로모터인 MND 프로모터이거나 이를 포함한다(Challita et al. (1995) J. Virol. 69(2):748-755 참조). 일부 구현예에서, 프로모터는 조직(tissue) 특이적 프로모터이다. 다른 구현예에서, 프로모터는 바이러스 프로모터이다. 다른 구현예에서, 프로모터는 비-바이러스 프로모터이다.

[0494] 다른 구현예에서, 프로모터는 조절되는 프로모터(예를 들어, 유도성 프로모터)이다. 일부 구현예에서, 프로모터는 유도성 프로모터 또는 억제성 프로모터이다. 일부 구현예에서, 프로모터는 Lac 작동유전자 서열, 테트라사이클린 작동유전자 서열, 갈락토스 작동유전자 서열 또는 독시사이클린 작동유전자 서열을 포함하거나 또는 이의 유사체이거나 Lac 억제인자 또는 테트라사이클린 억제인자 또는 이의 유사체에 의해 결합되거나 인식될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 분자는 조절 요소, 예를 들어, 프로모터를 포함하지 않는다.

[0495] 일부 구현예에서, 재조합 수용체, 예를 들어, CAR 또는 다른 항원 수용체를 암호화하는 핵산 분자는 표지자를 암호화하는 핵산 서열 및/또는 CAR 또는 다른 항원 수용체를 발현하는 세포를 더 포함하고, 표지자(예를 들어 대리 표지자), 예컨대 세포 표면 표지자를 더 포함하고, 이는 수용체를 발현하는 세포의 형질도입 또는 조작, 예컨대 절단된 EGFR(tEGFR)과 같은 세포 표면 표지자의 절단 버전을 확인하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 표지자(들)는 형질도입 표지자, 대리 표지자 및/또는 선택 표지자이다.

[0496] 일부 구현예에서, 표지자는 형질도입 표지자 또는 대리 표지자이다. 형질도입 표지자 또는 대리 표지자는 핵산 분자, 예를 들어 재조합 수용체를 암호화하는 핵산 분자가 도입된 세포를 검출하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 형질도입 표지자는 세포의 변형을 나타내거나 확인할 수 있다. 일부 구현예에서, 대리 표지자는 재조합 수용체(예를 들어, CAR)와 함께 세포 표면 상에 공발현되도록 제조된 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 대리 표지자는 거의 또는 전혀 활성을 갖지 않도록 변형된 표면 단백질이다. 특정 구현예에서, 대리 표지자는 재조합 수용체를 암호화하는 동일한 핵산 분자 상에 암호화된다. 일부 구현예에서, 재조합 수용체를 암호화하는 핵산 서열은, 선택적으로 내부 리보솜 유입점(IRES)에 의해 분리되는, 표지자를 암호화하는 핵산 서열에 또는 자가 절단 펩타이드 또는 T2A, P2A, E2A 또는 F2A와 같은 2A 서열과 같은 리보솜 스키핑을 일으키는 펩타이드를 암호화하는 핵산에 작동 가능하게 연결된다. 외인성 표지 유전자는 일부 경우에 세포의 검출 또는 선택을 가능하게 하도록, 일부 경우에 또한 세포 자살을 촉진하도록, 조작된 세포와 관련하여 사용될 수 있다.

[0497] 예시적인 대리 표지자는 비기능적이며 신호 또는 일반적으로 전장 형태의 세포 표면 폴리펩타이드에 의해 전달되는 신호를 전달할 수 없거나 전달하지 않고/거나 내재화될 수 없거나 내재화되지 않는 절단 형태와 같은 세포 표면 폴리펩타이드의 절단 형태를 포함할 수 있다. 예시적인 절단된 세포 표면 폴리펩타이드는 절단된 인간 표피 성장 인자 수용체 2(tHER2), 절단된 표피 성장 인자 수용체(tEGFR, 서열 번호: 11 또는 76에 제시된 예시적인 tEGFR 서열) 또는 전립선-특이적 막 항원(PSMA) 또는 이의 변형된 형태와 같은 성장 인자 또는 다른 수용체의 절단 형태를 포함한다. tEGFR은 항체 세툭시맙(Erbitux®또는 다른 치료용 항-EGFR 항체 또는 결합 분자에 의해 인식되는 에피토프를 함유할 수 있으며, 이는 tEGFR 작제물 및 암호화된 외인성 단백질로 조작된 세포를 식별 또는 선택하기 위해 및/또는 암호화된 외인성 단백질을 발현하는 세포를 제거 또는 분리하기 위해 사용될 수 있다. 문헌[미국 특허 번호 8,802,374 및 Liu et al., Nature Biotech. 2016 April; 34(4): 430-434]을 참조한다. 일부 측면에서, 표지자(예를 들어, 대리 표지자)에는 CD34의 전부 또는 일부(예를 들어, 절단 형태), NGFR, CD19 또는 절단된 CD19(예를 들어, 절단된 비-인간 CD19), 또는 표피 성장 인자 수용체(예를 들어, tEGFR)가 포함된다. 일부 구현예에서, 표지자는 형광 단백질의 종 변이체, 단량체 변이체, 및 코돈-최적화된 및/또는 강화된 변이체를 포함하여, 녹색 형광 단백질(green fluorescent protein, GFP), 강화된 녹색 형

광 단백질(EGFP), 예컨대 슈퍼-폴드 GFP(super-fold GFP, sfGFP), 적색 형광 단백질(red fluorescent protein, RFP), 예컨대 tdTomato, mCherry, mStrawberry, AsRed2, DsRed 또는 DsRed2, 시안 형광 단백질(cyan fluorescent protein, CFP), 청록 형광 단백질(blue green fluorescent protein, BFP), 강화된 청색 형광 단백질(EBFP) 및 노랑 형광 단백질(YFP) 및 이들의 변이체와 같은 형광 단백질이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 표지자는 루시퍼라아제, 대장균(*E. Coli)*의 lacZ 유전자, 알칼리 포스파타아제, 분비 배아 알칼리 포스파타아제(SEAP), 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라아제(CAT)와 같은 효소이거나 이를 포함할 수 있다. 예시적인 발광 리포터 유전자에는 루시퍼라아제(luc), β-갈락토시다아제, 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라아제(CAT), β-글루쿠로니다아제(GUS) 또는 이들의 변이체가 포함된다.

[0498] 일부 구현예에서, 표지자는 선택 표지자이다. 일부 구현예에서, 선택 표지자는 외인성 제제 또는 약물에 대한 내성을 부여하는 폴리펩타이드이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 선택 표지자는 항생제 내성 유전자이다. 일부 구현예에서, 선택 표지자는 포유류 세포에 대해 항생제 내성을 부여하는 항생제 내성 유전자이다. 일부 구현예에서, 선택 표지자는 퓨로마이신 내성 유전자, 히그로마이신 내성 유전자, 블라스티사이딘 내성 유전자, 네오마이신 내성 유전자, 게네티신 내성 유전자 또는 제오신 내성 유전자 또는 이들의 변형된 형태이거나 이를 포함한다.

[0499] 일부 측면에서, 표지자(예를 들어, 대리 표지자)에는 CD34의 전부 또는 일부(예를 들어, 절단 형태), NGFR, 또는 표피 성장 인자 수용체(예를 들어, tEGFR)가 포함된다. 일부 구현예에서, 표지자를 암호화하는 핵산은 절단 가능한 링커 서열(예를 들어, T2A)과 같은 링커 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, 표지자 및 선택적으로 링커 서열은 문헌[국제 출원 공개 번호 WO2014031687]에 개시된 바와 같은 어느 하나일 수 있다. 예를 들어, 표지자는 선택적으로 링커 서열, 예컨대 T2A 절단 가능한 링커 서열에 연결된 절단형 EGFR(tEGFR)일 수 있다. 절단형 EGFR(예를 들어, tEGFR)에 대한 예시적인 폴리펩타이드는 서열 번호: 7 또는 28에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호: 7 또는 28에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 T2A 링커 서열은 서열 번호 6에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 6에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다.

[0500] 일부 구현예에서, 상기 CAR 작제물을 암호화하는 핵산 분자는 T2A 리보솜 스킵 요소 및/또는 tEGFR 서열, 예를 들어, CAR을 암호화하는 서열의 하류를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 서열은 서열 번호 6에 제시된 T2A 리보솜 스킵 요소, 또는 서열 번호 6에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 암호화한다. 일부 구현예에서, 항원 수용체(예를 들어, CAR)를 발현하는 T 세포는 또한 (예를 들어, 동일한 작제물로부터 두 개의 단백질을 발현하도록 T2A 리보솜 스위치에 의해 분리된 CAR 및 EGFRt을 암호화하는 작제물의 도입에 의해) 비-면역원성 선택 에피토프로서 절단형 EGFR(EGFRt)을 발현하도록 생성될 수 있고, 그런 후 이는 상기 세포를 검출하는 표지자로 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[미국 특허 번호 8,802,374] 참조). 일부 구현예에서, 상기 서열은 서열 번호 7 또는 28에 제시된 tEGFR 서열, 또는 서열 번호 7 또는 28에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 암호화한다.

[0501] 일부 구현예에서, 단일 프로모터는 단일 개방형 해독틀(open reading frame, ORF)에서 자가-절단 펩타이드(예를 들어, 2A 서열) 또는 프로테아제 인식 부위(예를 들어, 퓨린)를 암호화하는 서열에 의해 서로 분리된 (예를 들어, 대사 경로를 조절하는 데 관여하는 분자를 암호화하고 재조합 수용체를 암호화하는) 두 개 또는 세 개의 유전자를 함유하는 RNA의 발현을 지시할 수 있다. 따라서, ORF는 번역 동안(2A의 경우) 또는 번역 후에 개별 단백질로 가공되는 단일 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 경우에, T2A와 같은 펩타이드는 리보솜이 2A 요소의 C-말단에서 펩타이드 결합의 합성을 건너뛰도록(리보솜 스키핑) 유발할 수 있으며, 이는 2A 서열의 말단과 다음(next) 펩타이드 하류 사이의 분리로 이어진다(예를 들어, 문헌[de Felipe. *Genetic Vaccines and Ther.* 2:13 (2004) and deFelipe *et al. Traffic* 5:616-626 (2004)] 참조). 많은 2A 요소가 당업계에 공지되어 있다. 본원에 개시된 방법 및 핵산에 사용될 수 있는 2A 서열의 예에는 문헌[미국 특허 공개 번호 20070116690]에 기술된 바와 같은 구제역 바이러스(F2A, 예를 들어, 서열 번호: 27), 말 비염 A 바이러스(E2A, 예를 들어, 서열번호: 26), 토세아 아시그나 바이러스(T2A, 예를 들어, 서열번호: 6 또는 23) 및 돼지 테스코 바이러스-1(P2A, 예를 들어, 서열번호: 24 또는 25)이 있으며, 하지만 이에 한정되지 않는다.

[0502] 일부 구현예에서, 표지자는 T 세포에서 자연적으로 발견되지 않거나 또는 T 세포 표면에서 자연적으로 발견되지

않는 분자(예를 들어, 세포 표면 단백질) 또는 이의 부분이다. 일부 구현예에서, 상기 분자는 비자기(non-self) 분자, 예를 들어 비자기 단백질, 즉 세포가 입양으로 전달될 숙주의 면역 체계에 의해 "자기(self)"로 인식되지 않는 분자이다.

[0503] 일부 구현예에서, 표지자는 치료 기능을 하지 않고/거나 유전자 조작을 위한, 예를 들어 성공적으로 조작된 세포를 선택하기 위한 표지자로서 사용되는 것 외에 다른 효과를 생성하지 않는다. 다른 구현예에서, 표지자는 치료적 분자 또는 달리 일부 원하는 효과를 나타내는 분자, 예컨대 *생체 내에서* 세포가 조우하게 될 리간드, 예컨대 입양 전달 및 리간드와의 조우시 세포의 반응을 강화하고/거나 약화시키는 공자극 또는 면역 관문 분자일 수 있다.

[0504] 세포에 재조합 수용체를 암호화하는 핵산 분자의 도입은 임의의 공지된 다수의 벡터를 사용하여 수행될 수 있다. 상기 벡터에는 렌티바이러스 및 감마레트로바이러스 시스템을 포함한 바이러스 및 비-바이러스 시스템뿐만 아니라 PiggyBac 또는 Sleeping Beauty 기반 유전자 전달 시스템과 같은 트랜스포손 기반 시스템이 포함된다. 예시적인 방법은 바이러스, 예를 들어 레트로바이러스 또는 렌티바이러스, 형질도입, 트랜스포손 및 전기 천공법을 통한 것을 포함하여 수용체를 암호화하는 핵산의 전달을 위한 방법을 포함한다.

[0505] 일부 구현예에서, 유전자 전달은 먼저 세포를 자극하고, 예컨대 세포를 증식, 생존 및/또는 활성화와 같은 반응을 유도하는 자극과 조합하고, 예를 들어 사이토카인 또는 활성화 표지자의 발현에 의해 측정된 바와 같이, 뒤이어 활성화된 세포의 형질도입 및 임상 적용에 충분한 수로 배양에서 증폭시켜 달성된다.

[0506] 일부 구현예에서, 유전자 전달 전에 또는 도중에, 세포는 본원에 기술된 바를 포함하여, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 존재 하에서 인큐베이션 또는 배양된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)이 세포 제조 공정 도중에, 예를 들어, CAR T 세포 조작 공정 도중에 첨가된다. 일부 측면에서, 면역 조절 화합물의 존재는 생산된 세포의 집단의 질을 향상할 수 있다. 일부 측면에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 세포의 증식 또는 증폭을 증가시킬 수 있거나 또는 하나 이상의 신호 전달 경로를 변경하여 실질적인 증폭 및/또는 효과기 기능을 나타냄에도 덜 분화되거나 덜 활성화된 표면 표현형을 갖는 세포를 초래할 수 있다.

[0507] 일부 맥락에서, 자극 인자(예를 들어, 림포카인 또는 사이토카인)의 과발현은 대상체에 유독할 수 있다. 따라서, 일부 맥락에서, 조작된 세포는 예컨대 입양 면역 요법에서 투여 시에 생체 내에서 세포를 음성 선택에 취약하게 하는 유전자 분절을 포함한다. 예를 들어, 일부 측면에서, 세포는 세포가 투여되는 환자의 생체 내 조건 변화의 결과로서 제거될 수 있도록 조작된다. 음성 선택 가능한 표현형은 투여된 제제, 예를 들어 화합물에 대한 민감성을 부여하는 유전자의 삽입으로부터 초래될 수 있다. 음성 선택 가능한 유전자는 간시클로비르(ganciclovir) 민감성을 부여하는 단순 헤르페스 바이러스 I형 티미딘 키나아제(HSV-I TK) 유전자(Wigler et al., Cell 2:223, 1977); 세포성 히포크산틴 포스포리보실 전달효소(hypoxanthine phosphoribosyltransferase, HPRT) 유전자, 세포성 아데닌 포스포리보실 전달효소(adenine phosphoribosyltransferase, APRT) 유전자, 박테리아 시토신 디아미나제(Mullen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89:33 (1992))를 포함한다.

[0508] 일부 구현예에서, 재조합 핵산은 예를 들어, 시미안 바이러스 40(SV40), 아데노바이러스, 아데노 연관 바이러스(adeno-associated virus, AAV)로부터 유래된 벡터와 같은 재조합 감염성 바이러스 입자를 사용하여 세포내로 전달된다. 일부 구현예에서, 재조합 핵산은 재조합 렌티바이러스 벡터 또는 레트로바이러스 벡터, 예컨대 감마-레트로바이러스 벡터를 사용하여 T 세포 내로 전달된다(예를 들어 문헌[Koste et al. (2014) Gene Therapy 2014 Apr 3. doi: 10.1038/gt.2014.25; Carlens et al. (2000) Exp Hematol 28(10): 1137-46; Alonso-Camino et al. (2013) Mol Ther Nucl Acids 2, e93; Park et al., Trends Biotechnol. 2011 November 29(11): 550-557] 참조).

[0509] 일부 구현예에서, 레트로바이러스 벡터는 긴 말단 반복 서열(long terminal repeat sequence, LTR), 예를 들어 몰로니 뮤린 백혈병 바이러스(MoMLV), 골수증식 육종바이러스(myeloproliferative sarcoma virus, MPSV), 뮤린 배아줄기세포 바이러스(murine embryonic stem cell virus, MESV), 뮤린 줄기세포 바이러스(murine stem cell virus, MSCV), 비장 병소 형성 바이러스(spleen focus forming virus, SFFV) 또는 아데노 연관 바이러스(AAV)로부터 유래된 레트로바이러스 벡터를 갖는다. 대부분의 레트로바이러스 벡터는 뮤린 레트로바이러스로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 레트로바이러스는 임의의 조류 또는 포유류 세포 공급원으로부터 유래된 것을 포함한다. 레트로바이러스는 통상적으로 인간을 포함하여 몇몇 종의 숙주 세포를 감염시킬 수 있음을 의미하는, 암포트로픽(amphotropic)이다. 일 구현예에서, 발현될 유전자는 레트로바이러스의 gag(객), pol(폴) 및/또는 env(엔브) 서열을 대체한다. 다수의 예시적인 레트로바이러스 시스템이 문헌[예를 들어, 미국 특허 번호 5,219,740;

6,207,453; 5,219,740; Miller and Rosman (1989) BioTechniques 7:980-990; Miller, A. D. (1990) Human Gene Therapy 1:5-14; Scarpa et al. (1991) Virology 180:849-852; Burns et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:8033-8037; 및 Boris-Lawrie and Temin (1993) Cur. Opin. Genet. Develop. 3:102-109]에 기재되어 있다.

[0510] 렌티바이러스 형질도입 방법은 공지되어 있다. 예시적인 방법이, 예를 들어, 문헌[Wang et al. (2012) *J. Immunother.* 35(9): 689-701; Cooper et al. (2003) *Blood.* 101:1637-1644; Verhoeyen et al. (2009) *Methods Mol Biol.* 506: 97-114; 및 Cavalieri et al. (2003) Blood. 102(2): 497-505]에 기재되어 있다.

[0511] 일부 구현예에서, 재조합 핵산은 전기 천공법을 통해 T 세포로 전달된다(예를 들어, 문헌[Chicaybam et al, (2013) *PLoS ONE* 8(3): e60298 및 Van Tedeloo et al. (2000) *Gene Therapy* 7(16): 1431-1437] 참조). 일부 구현예에서, 재조합 핵산은 전위를 통해 T 세포로 전달된다(예를 들어, 문헌[Manuri et al. (2010) Hum Gene Ther 21(4): 427-437; Sharma et al. (2013) *Molec Ther Nucl Acids* 2, e74; 및 Huang et al. (2009) *Methods Mol Biol* 506: 115-126] 참조). 면역 세포에서 유전 물질을 도입하고 발현시키는 다른 방법에는 인산칼슘 형질주입(예를 들어, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York. N.Y.에 기재된 바와 같음), 원형질체 융합, 양이온성 리포솜-매개 형질주입; 텅스텐 입자 촉진 미세 입자 충격(Johnston, Nature, 346: 776-777 (1990)); 및 인산스트론튬 DNA 공동 침전(Brash et al., Mol. Cell Biol., 7: 2031-2034 (1987))이 포함된다.

[0512] 재조합 산물을 암호화하는 핵산 전달을 위한 다른 접근법 및 벡터는 예를 들어, 문헌[국제 특허 출원, 공개 번호: WO2014055668 및 미국 특허 번호 7,446,190]에 기재된 것이다.

[0513] 일부 구현예에서, 세포, 예를 들어, T 세포는 증폭 중 또는 증폭 후에 예를 들어 T 세포 수용체(TCR) 또는 키메라 항원 수용체(CAR)로 형질주입될 수 있다. 원하는 수용체의 유전자 도입을 위한 상기 형질주입은 예를 들어 임의의 적합한 레트로바이러스 벡터로 수행될 수 있다. 이어서 유전자 변형 세포의 집단은 초기 자극(예를 들어, CD3/CD28 자극)으로부터 유리될 수 있으며, 후속적으로 제2 유형의 자극으로, 예를 들어 새로이 도입된 수용체를 통해 자극될 수 있다. 상기 제2 유형의 자극은 새로운 수용체의 프레임워크 내에서 직접 결합하는(예를 들어, 수용체 내의 불변 영역을 인지함으로써) 유전자 도입된 수용체의 펩타이드/MHC 분자, 즉 동종(교차 결합) 리간드(예를 들어, CAR의 천연 리간드) 또는 임의의 리간드(예컨대 항체) 형태의 항원 자극을 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Cheadle et al, "antigen receptors for T-cell based therapy" Methods Mol Biol. 2012; 907:645-66 또는 Barrett et al., Chimeric Antigen Receptor Therapy for Cancer Annual Review of Medicine Vol. 65: 333-347 (2014)]을 참조한다.

[0514] 일부 경우에, 세포, 예를 들어, T 세포가 활성화되는 것이 필요하지 않은 벡터를 사용할 수 있다. 일부 상기의 경우에, 세포는 활성화되기 전에 선택 및/또는 형질도입될 수 있다. 따라서, 세포는 세포 배양 이전에 또는 이후에 조작될 수 있고, 일부 경우에는 배양의 적어도 일부와 동시에 또는 그 동안에 조작될 수 있다.

[0515] 일부 측면에서, 세포는 또한 사이토카인 또는 다른 인자의 발현을 촉진하도록 조작된다. 추가 핵산 중에서, 예를 들어 도입을 위한 유전자는, 예컨대 전달된 세포의 생존력 및/또는 기능을 촉진함으로써 요법의 효능을 개선하기 위한 유전자; 예컨대 *생체 내에서* 생존 또는 국소화를 평가하기 위한 세포의 선택 및/또는 평가를 위한 유전자 표지자를 제공하기 위한 유전자; 문헌[Lupton S. D. et al., *Mol. and Cell Biol.,* 11:6 (1991); and Riddell et al., *Human Gene Therapy* 3:319-338 (1992)]에 기재된 바와 같이 예를 들어 생체 내에서 음성 선택에 세포를 예민하게 만들어 안정성을 개선하기 위한 유전자가 있고; 또한 우성 양성 선택 가능한 표지자를 음성 선택 가능한 표지자와 융합시켜 유래된 2작용성 선택 가능한 융합 유전자의 용도를 기술하는 문헌[국제 출원 공보 PCT/US91/08442 및 PCT/US94/05601 by Lupton et al.]을 참조한다. 예를 들어, 문헌[Riddell et al., 미국 특허 번호 6,040,177의 14-17열]을 참조한다.

[0516] **III.예시적인 치료 결과 및 치료 결과를 평가하기 위한 방법**

[0517] 본원에 제공된 방법, 조성물, 조합물, 키트 및 용도의 일부 구현예에서, 제공된 병용 요법은 하기 기재된 바와 같이 요법 또는 치료와 관련된 하나 이상의 임의의 매개변수와 관련된 특징과 같은 하나 이상의 치료 결과를 초래한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 T 세포, 예를 들어, T 세포 기반 요법을 위해 투여된 T 세포의 노출, 지속성 및 증식의 산정을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 세포, 예를 들어 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법)을 위해 투여된 세포의 기능적 활성 또는 세포 표현형에 있어서의 변화 및/또는 세포의 노출 또는 장기 증폭 및/또는 지속성은 시험관 내(*in vitro*) 또는 생체 외 시험(*ex vivo*)에서 T 세포의 특성을 산정

하여 측정할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 분석은 본원에 제공된 병용 요법의 투여 전 또는 후에 T 세포, 예를 들어, T 세포 요법의 기능을 결정하거나 확인하기 위해 사용될 수 있다.

[0518] 일부 구현예에서, 병용 요법은 병용 요법으로 치료하기 위한 및/또는 병용 요법을 지속하기 위한 대상체 확인을 위한 하나 이상의 선별 단계, 및/또는 치료 결과의 산정 및/또는 치료 결과의 모니터링을 위한 단계를 더 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 결과의 산정을 위한 단계는 치료를 평가 및/또는 모니터링 및/또는 요법의 추가 또는 잔여 단계의 투여 및/또는 반복 요법을 위한 대상체를 확인하기 위한 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 결과의 산정 및/또는 선별 단계는 본원에 제공된 병용 요법의 단위 용량, 빈도, 지속 기간, 시기 및/또는 순서를 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0519] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 치료 결과의 산정 및/또는 임의의 선별 단계는 제공된 병용 요법, 예를 들어 T 세포 요법(예를 들어, CAR 발현 T 세포) 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)의 투여의 하나 이상의 단계의 투여 전, 중, 수행 과정 중 또는 후에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법 중 어느 하나를 수행하기 전, 중, 수행 과정 중, 또는 후에 산정이 이루어진다. 일부 구현예에서, 산정은 본원에 제공된 방법을 수행하기 전에 이루어진다. 일부 구현예에서, 산정은 본원에 제공된 방법의 하나 이상의 단계를 수행한 후에 이루어진다. 일부 구현예에서, 산정은 예를 들어, 병용 요법을 받기에 적합하고/거나 민감한 환자를 선별 및 확인하기 위해 제공된 병용 요법의 하나 이상의 단계의 투여 전에 수행된다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 중간 또는 최종 치료 결과를 산정하기 위해, 예를 들어, 치료의 효능을 결정하고/거나 치료를 계속하거나 반복할지 여부를 결정하고/거나 병용 요법의 나머지 단계를 투여할지 여부를 결정하기 위해, 제공된 병용 요법의 하나 이상의 단계의 투여 중, 투여 과정 중 또는 투여 후에 산정이 수행된다.

[0520] 일부 구현예에서, 치료 결과는 면역 기능, 예를 들어 세포 기반 요법을 위해 투여된 T 세포 및/또는 체내 내인성 T 세포의 면역 기능의 개선을 포함한다. 일부 구현예에서, 예시적인 치료 결과는, 대상체에 투여된 조작된 T 세포, 예를 들어 CAR-T 세포와 관련된 특징과 같은 향상된 T 세포 증식, 향상된 T 세포 기능적 활성, 면역 세포 표현형 표지자 발현의 변화를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 예시적인 치료 결과는 감소된 질병 부담, 예를 들어, 종양 부담, 개선된 임상 결과 및/또는 향상된 치료 효능을 포함한다.

[0521] 일부 구현예에서, 치료 결과의 산정 및/또는 선별 단계는 세포 기반 요법을 위해 투여된 T 세포의 생존 및/또는 기능을 산정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 결과의 산정 및/또는 선별 단계는 사이토카인 또는 성장 인자의 수준을 산정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 결과의 산정 및/또는 선별 단계는 질병 부담 및/또는 개선을 산정하는 것, 예를 들어 종양 부담 및/또는 임상 결과를 산정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 결과의 산정 및/또는 선별 단계 중 어느 하나는 임의의 산정 방법 및/또는 본원에 기재되고/거나 당업계에 공지된 분석을 포함할 수 있고, 예를 들어 병용 요법의 하나 이상의 단계의 투여 전, 중, 투여 과정 중 또는 투여 후에 1회 이상 수행될 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서 산정될 수 있는 치료 결과와 관련된 매개변수의 예시적인 세트는 말초 혈액 면역 세포 집단 프로파일 및/또는 종양 부담을 포함한다.

[0522] 일부 구현예에서, 본 방법은 대상체에서 세포 요법의 효능에 영향을 미친다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물을 이용한 방법에서 세포의 단위 용량의 투여 이후 대상체에서 재조합 수용체-발현(예를 들어, CAR-발현) 세포의 지속성, 증폭, 및/또는 존재는 면역 조절 화합물의 투여를 하지 않은 방법을 통해 달성된 것과 비교하여 더 크다. T 세포 요법(예를 들어, CAR-발현 T 세포)과 같은 본원에 제공된 면역요법 방법의 일부 구현예에서, 매개변수의 산정은 대상체에서 면역요법, 예를 들어, T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포의 증폭 및/또는 지속성을, 면역 조절 화합물의 부재 하에서 면역 요법이 대상체에 투여되는 방법과 비교하여 산정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은, T 세포 요법이 면역 조절 화합물의 부재 하에서 대상체에 투여되는 방법과 비교하여, 대상체에서 투여된 T 세포가 증가되거나 연장된 증폭 및/또는 지속성을 나타내는 결과를 가져온다.

[0523] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 재조합 수용체를 발현하는 세포의 단위 용량이 면역 조절 화합물의 부재 하에서 대상체에 투여되는 방법과 비교하여, 대상체에서 질병 부담, 예를 들어, 종양 부담을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 재조합 수용체를 발현하는 세포의 단위 용량이 면역 조절 화합물의 부재 하에서 대상체에 투여되는 방법과 비교하여, 대상체에서 아골수(blast marrow)를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 재조합 수용체를 발현하는 세포의 단위 용량이 면역 조절 화합물의 부재 하에서 대상체에 투여되는 방법과 비교하여, 임상 결과, 예를 들어, 객관적 반응률(ORR), 무진행 생존율(PFS) 및 전체 생존율(OS)의 향상을 초래한다.

[0524] 일부 구현예에서, 대상체는 병용 요법의 하나 이상의 단계의 투여 전에 선별될 수 있다. 예를 들어, 대상체는

병용 요법의 투여 전에, 병용 요법 투여에 대한 적합성, 반응성 및/또는 민감도를 결정하기 위해 질병의 특성 및/또는 질병 부담, 예를 들어, 종양 부담에 대해 선별될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 결과의 산정 및/또는 선별 단계는 본원에 제공된 병용 요법의 단위 용량, 빈도, 지속 기간, 시기 및/또는 순서를 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0525] 일부 구현예에서, 대상체는 병용 요법의 나머지 단계를 받을 대상체를 결정 및 식별하고/거나 요법의 효능을 모니터링하기 위해 병용 요법의 단계 중 하나의 투여 후에 선별될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여된 T 세포의 수, 수준 또는 양 및/또는 투여된 T 세포의 증식 및/또는 활성은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 전 및/또는 투여 후에 산정된다.

[0526] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은, 대상체의 혈액 내 조작된 세포의 농도 또는 수가 (i) 마이크로리터당 적어도 (약) 10개 조작된 세포, (ii) 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)의 총 수의 적어도 20%, 30%, 40% 또는 50%, (iii) 적어도 또는 적어도 약 1 x 10^5개 조작된 세포; 또는 (iv) 마이크로그램 DNA당 적어도 5,000 카피의 재조합 수용체 암호화 DNA가 될 때까지; 및/또는 (a)에서 투여의 개시 이후 90일에, CAR 발현 세포가 대상체의 혈액 또는 혈청에서 검출 가능할 때까지; 및/또는 (a)에서 투여의 개시 이후 90일에, 대상체의 혈액이 적어도 20% CAR 발현 세포, 마이크로리터당 적어도 10개의 CAR 발현 세포 또는 적어도 1 x 10^4개의 CAR 발현 세포를 함유할 때까지 투여된다.

[0527] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)은 치료에 대한 임상적 이점, 예컨대 총 체적의 적어도 50% 또는 그 이상 감소 또는 검출 가능한 종양이 사라진 완전 관해(CR), 6개월 초과 또는 1년 이상 동안 무진행 생존 또는 무질병 생존이 있을 때까지 투여된다.

[0528] 일부 구현예에서, 상이한 산정 시점, 상이한 조건, 기준점 및/또는 상이한 대상체에서의 매개변수 또는 결과의 수준, 수치 또는 측정치에 비해 동일한 매개변수 또는 결과의 수준, 수치 또는 측정치에 있어서 변화 및/또는 변경, 예를 들어 증가, 상승, 하락 또는 감소가 결정되거나 산정된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 특정 매개변수, 예를 들어, 샘플 내 조작된 T 세포의 수의 배수 변화(예를 들어, 증가 또는 감소)는 상이한 조건의 동일한 매개변수와 비교하여, 예를 들어, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 전 또는 후에 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 둘 이상의 매개변수의 수준, 수치 또는 측정치가 결정되고 상대적 수준이 비교된다. 일부 구현예에서, 매개변수의 결정된 수준, 수치 또는 측정치를 대조군 샘플 또는 처리되지 않은 샘플로부터의 수준, 수치 또는 측정치와 비교한다. 일부 구현예에서, 매개변수의 결정된 수준, 수치 또는 측정치를 동일한 대상체의 샘플의 그러나 상이한 시점에서의 수준과 비교한다. 개별 매개변수의 정량화에서 수득된 수치는 예를 들어 다중 매개변수 분석을 사용하여 매개변수의 수준, 수치 또는 측정치에 산술적 또는 논리적 연산을 형성함으로써 질병 평가의 목적을 위해 조합될 수 있다. 일부 구현예에서, 둘 이상의 특정 매개변수의 비율을 계산할 수 있다.

[0529] **A.T 세포 노출, 지속성 및 증식**

[0530] 일부 구현예에서, 선별 단계 및/또는 치료 결과의 산정 및/또는 치료 결과의 모니터링을 위해 산정될 수 있는 매개변수를 포함한, 요법 또는 치료 결과와 관련된 매개변수는, T 세포, 예를 들어, T 세포 기반 요법을 위해 투여된 T 세포의 노출, 지속성 및 증식의 산정이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 세포, 예를 들어 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법)을 위해 투여된 세포의 기능적 활성 또는 세포 표현형에 있어서의 변화 및/또는 세포의 노출 또는 장기 증폭 및/또는 지속성 증가는 시험관 내(*in vitro*) 또는 생체 외 시험(*ex vivo*)에서 T 세포의 특성을 산정하여 측정할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 분석은 본원에 제공된 병용 요법의 하나 이상의 단계 투여 전 또는 후에 면역 요법, 예를 들어, T 세포 요법에 사용된 T 세포의 기능을 결정하거나 확인하기 위해 사용될 수 있다.

[0531] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 예컨대 시간에 따른 증폭 및/또는 지속성을 촉진함으로써 세포, 예를 들어, T 세포 기반 요법을 위해 투여된 T 세포에 대한 대상체의 노출을 촉진하도록 설계된다. 일부 구현예에서, T 세포 요법은, T 세포 요법이 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 부재 하에서 대상체에 투여되는 방법과 비교하여, 대상체에서 증가되거나 연장된 증폭 및/또는 지속성을 나타낸다.

[0532] 일부 구현예에서, 제공된 방법은 투여된 세포에 대한 대상체의 노출을 증가(예를 들어, 시간에 따른 세포 수 또는 지속 기간의 증가)시키고/거나 면역 요법, 예를 들어, T 세포 요법의 효능 및 치료 결과를 향상시킨다. 일부 측면에서, 본 방법은 재조합 수용체를 발현하는 세포, 예를 들어, CAR 발현 세포에 대한 더 많은 및/또는 더 오

랜 노출은 다른 방법에 비해 치료 결과를 향상시킨다는 점에서 유리하다. 상기 결과는 중증의 종양 부담을 가진 개인에게서조차 환자의 생존 및 완화를 포함할 수 있다.

[0533] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 면역 조절 화합물의 부재 하에서 T 세포 단독으로 투여와 비교하여 대상체에서 세포, 예를 들어, T 세포 기반 요법을 위해 투여된 T 세포에 대한 노출의 최대치, 총 수, 및/또는 기간을 증가시킬 수 있다. 일부 측면에서, 높은 질병 부담(및 따라서 보다 많은 양의 항원) 및/또는 보다 공격적이거나 내성이 있는 암의 맥락에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는, 세포의 증폭 및/또는 지속성을 방해할 수 있는 면역 억제, 아네르기 및/또는 탈진을 초래할 수 있는 동일한 맥락에서 면역 조절 화합물의 부재 하에 T 세포 단독으로 투여와 비교하여 효능을 향상시킨다.

[0534] 일부 구현예에서, T 세포 투여 이후 및 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 이전, 도중 및/또는 이후 대상체 내 재조합 수용체를 발현하는 세포(예를 들어, T 세포 기반 요법을 위해 투여된 CAR 발현 세포)의 존재 및/또는 양을 검출한다. 일부 측면에서, 정량적 PCR(qPCR)을 사용하여 대상체의 혈액 또는 혈청 또는 기관 또는 조직 샘플(예를 들어, 질병 부위, 예를 들어, 종양 샘플)에서 재조합 수용체를 발현하는 세포(예를 들어, T 세포 기반 요법을 위해 투여된 CAR 발현 세포)의 양을 산정한다. 일부 측면에서, 지속성은 DNA 마이크로그램당 수용체, 예를 들어, CAR을 암호화하는 DNA 또는 플라스미드의 카피수로 또는 샘플의, 예를 들어, 혈액 또는 혈청의 마이크로리터당 수용체 발현(예를 들어, CAR 발현) 세포의 수로, 또는 샘플의 마이크로리터당 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 백혈구 또는 T 세포의 총 수당으로 정량화된다.

[0535] 일부 구현예에서, 세포는 T 세포, 예를 들어, CAR 발현 T 세포의 투여 이후 4, 14, 15, 27 또는 28일 이상 후에 대상체에서 검출된다. 일부 측면에서, 세포는 T 세포, 예를 들어, CAR 발현 T 세포 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)의 투여 이후 2, 4 또는 6주 이상 후 또는 3, 6 또는 12, 18 또는 24 또는 30 또는 36개월 이상 후 또는 1, 2, 3, 4, 5년 이상 후에 검출된다.

[0536] 일부 구현예에서, 본 방법에 의해, T 세포, 예를 들어, CAR 발현 T 세포 및/또는 역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 이후, 대상체에서 수용체 발현 세포(예를 들어, CAR 발현 세포)의 지속성은 면역 요법 단독으로 투여, 예를 들어, 면역 조절 화합물의 부재 하에서 T 세포, 예를 들어, CAR 발현 T 세포의 투여를 포함하는 것과 같은 다른 방법에 의해 달성될 수 있는 것과 비교하여 더 크다.

[0537] 증폭 및/또는 지속성을 나타내는, 노출, 예를 들어, 세포(예를 들어 T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포) 수는, 대상체가 노출된 최대 세포 수, 특정 수 또는 백분율 이상에서 검출 가능한 세포 또는 세포의 지속 기간, 시간에 따른 세포 수에 대한 곡선 하 면적 및/또는 이들의 조합 및 이들의 지표의 관점에서 명시될 수 있다. 특정 샘플, 예를 들어 혈액, 혈청, 혈장 또는 조직, 예컨대 종양 샘플에서 핵산 또는 DNA의 총 양에 비해 재조합 수용체를 암호화하는 핵산의 복제수를 검출하기 위해 qPCR과 같은 공지 방법, 및/또는 일반적으로 수용체에 특이적인 항체를 이용하여 수용체를 발현하는 세포를 검출하는 유세포 분석법을 사용하여 상기 결과를 산정할 수 있다. 세포 기반 분석법 또한 수용체에 의해 인식되는 항원을 발현하거나 질병 또는 병태의 세포에 대해 반응, 예를 들어 세포 독성 반응을 유도하고 및/또는 중화하고 및/또는 이에 결합할 수 있는 세포와 같은 기능성 세포의 수 또는 백분율을 검출하기 위해 사용될 수 있다.

[0538] 일부 측면에서, 세포에 대한 대상체의 노출 증가는 세포의 증폭 증가를 포함한다. 일부 구현예에서, 수용체 발현 세포(예를 들어, CAR 발현 세포)는 T 세포(예를 들어, CAR 발현 T 세포)의 투여 이후, 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 이후 대상체 내에서 증폭한다. 일부 측면에서, 본 방법은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)을 투여하는 단계의 부재 하에서, T 세포, 예를 들어, CAR 발현 T 세포의 투여를 수반하는 방법과 같은 다른 방법에 비해 세포의 더 많은 증폭을 초래한다.

[0539] 일부 측면에서, 본 방법은, 예를 들어, 유세포 분석에 의해 측정된 바와 같이 투여된 세포의 고도의 *생체 내* 증식을 초래한다. 일부 측면에서, 세포의 높은 피크 비율이 검출된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, T 세포, 예를 들어, CAR 발현 T 세포 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 이후에 피크 또는 최대 수준에서, 대상체의 혈액 또는 질병 부위 또는 이의 백혈구 분획, 예를 들어, PBMC 분획 또는 T 세포 분획에서, 세포의 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80% 또는 적어도 약 90%가 재조합 수용체, 예를 들어, CAR을 발현한다.

[0540] 일부 구현예에서, 본 방법은 대상체의 혈액 또는 혈청 또는 다른 체액 또는 기관 또는 조직에서, DNA 마이크로그램당 수용체(예를 들어, CAR)를 암호화하는 100, 500, 1000, 1500, 2000, 5000, 10,000 또는 15,000 카피 이상의 핵산 또는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 전체 수당, 단핵 세포 전체 수당, T 세포 전체 수당 또는 마이크로리터 중 전체 수당 적어도 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8 또는 0.9의 수용체 발현, 예를 들어, CAR 발현 세포의 최대 농도를 초래한다. 일부 구현예에서, 수용체를 발현하는 세포는, T 세포, 예를 들어, CAR 발현 T 세포 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 이후 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48 또는 52주 동안 또는 상기 투여 이후 1, 2, 3, 4 또는 5년 또는 그 이상 동안 대상체의 혈액에서 전체 PBMC의 적어도 10, 20, 30, 40, 50 또는 60% 및/또는 상기 수준으로 검출된다.

[0541] 일부 측면에서, 본 방법은 예를 들어, 대상체의 혈청, 혈장, 혈액 또는 조직, 예를 들어, 종양 샘플에서 DNA 마이크로그램당 재조합 수용체(예를 들어, CAR)을 암호화하는 핵산의 카피수에 있어서 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 10배 또는 적어도 20의 증가를 초래한다.

[0542] 일부 구현예에서, 수용체를 발현하는 세포는, T 세포(예를 들어, CAR 발현 T 세포)의 투여 이후 또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 이후 적어도 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60일 또는 그 이상일에, 또는 T 세포(예를 들어, CAR 발현 T 세포) 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 이후 적어도 (약) 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24주 또는 그 이상 동안, 예를 들어, qPCR 또는 유세포 분석 기반 검출 방법과 같은 명시된 방법에 의해 대상체의 혈청, 혈장, 혈액 또는 조직, 예를 들어, 종양 샘플에서 검출 가능하다.

[0543] 일부 측면에서, 적어도 약 1×10^2, 적어도 약 1×10^3, 적어도 약 1×10^4, 적어도 약 1×10^5, 또는 적어도 약 1×10^6 또는 적어도 약 5×10^6 또는 적어도 약 1×10^7 또는 적어도 약 5×10^7 또는 적어도 약 1×10^8개의 재조합 수용체 발현, 예를 들어, CAR 발현 세포, 및/또는 마이크로리터당 적어도 10, 25, 50, 100, 200, 300, 400, 또는 500, 또는 1000개의 재조합 수용체 발현 세포, 예를 들어, 마이크로리터당 적어도 10개가 대상체 또는 이의 체액, 혈장, 혈청, 조직 또는 구획에서, 예컨대 이의 혈액, 예를 들어, 말초 혈액, 또는 질병 부위, 예를 들어, 종양에서 검출 가능하거나 존재한다. 일부 구현예에서, 세포의 상기 수 또는 농도가 T 세포(예를 들어, CAR 발현 T 세포)의 투여 이후 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드 또는 화합물 1)의 투여 이후 적어도 약 20일, 적어도 약 40일, 또는 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월, 또는 적어도 2 또는 3년 동안 대상체에서 검출 가능하다. 상기 세포 수는 유세포 분석 기반 또는 정량적 PCR 기반 방법 및 공지된 방법을 이용한 총 세포 수에 대한 추정에 의해 검출될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Brentjens *et al.*, *Sci Transl Med.* 2013 5(177), Park et al, Molecular Therapy 15(4):825-833 (2007), Savoldo *et al.*, *JCI* 121(5):1822-1826 (2011), Davila *et al.*, (2013) *PLoS ONE* 8(4):e61338, Davila *et al.*, *Oncoimmunology* 1(9):1577-1583 (2012), Lamers, *Blood* 2011 117:72-82, Jensen *et al.*, *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 September; 16(9): 1245-1256, Brentjens *et al.*, *Blood* 2011 118(18):4817-4828]을 참조한다.

[0544] 일부 측면에서, 예를 들어 말초 혈액 또는 골수 또는 다른 구획에서, 면역 조직 화학, PCR 및/또는 유세포 분석에 의해 측정된 바와 같이, 100개의 세포당 재조합 수용체를 암호화하는 핵산의 복제수, 예를 들어, 벡터 복제수는, 세포(예를 들어, CAR 발현 T 세포) 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 이후 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주 또는 적어도 약 6주, 또는 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8. 9, 10, 11 또는 12개월 또는 적어도 2 또는 3년 이후에 적어도 0.01, 적어도 0.1, 적어도 1, 또는 적어도 10이다. 일부 구현예에서, 유전체 DNA의 마이크로그램당 수용체(예를 들어, CAR)를 발현하는 벡터의 복제수는, T 세포(예를 들어, CAR 발현 T 세포), 또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 이후 약 1주, 약 2주, 약 3주 또는 적어도 약 4주의 시점에, 또는 상기 투여 이후에 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 또는 적어도 2 또는 3년의 시점에 적어도 100, 적어도 1000, 적어도 5000, 또는 적어도 10,000, 또는 적어도 15,000, 또는 적어도 20,000이다.

[0545] 일부 측면에서, 세포에 의해 발현된 수용체(예를 들어, CAR)는, 세포의 투여 이후, 예를 들어, T 세포(예를 들어, CAR 발현 T 세포), 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 개시 이후, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 적어도 약 3

년, 또는 3년 이상의 시점에, 대상체, 이의 혈장, 혈청, 혈액, 조직 및/또는 질병 부위, 예를 들어, 종양 부위에서 정량적 PCR(qPCR) 또는 유세포 분석에 의해 검출 가능하다.

[0546] 일부 구현예에서, T 세포(예를 들어, CAR 발현 T 세포) 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 이후 시간에 따라 대상체의 체액, 혈장, 혈청, 혈액, 조직, 기관 및/또는 질병 부위(예를 들어, 종양 부위)에서 수용체-(예를 들어, CAR-)발현 세포의 농도에 대한 곡선 하 면적(AUC)은 대상체에 면역 조절 화합물의 투여 부재 하에서 T 세포(예를 들어, CAR 발현 T 세포)를 투여하는 다른 투여 요법을 통해 달성한 것과 비교하여 더 크다.

[0547] 일부 측면에서, 본 방법은, 예를 들어, 유세포 분석에 의해 측정된 바와 같이 투여된 세포의 고도의 *생체 내* 증식을 초래한다. 일부 측면에서, 세포의 높은 피크 비율이 검출된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, T 세포, 예를 들어, CAR 발현 T 세포 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 이후에 피크 또는 최대 수준에서, 대상체의 혈액, 혈장, 혈청, 조직 또는 질병 부위 또는 이의 백혈구 분획, 예를 들어, PBMC 분획 또는 T 세포 분획에서, 세포의 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80% 또는 적어도 약 90%가 재조합 수용체, 예를 들어, CAR을 발현한다.

[0548] 일부 측면에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)가 투여된 대상체에서 단위 용량의 세포의 증가되거나 연장된 증폭 및/또는 지속성은 대상체의 종양 관련 결과에서의 이점과 관련된다. 일부 구현예에서, 종양 관련 결과에는 대상체의 종양 부담 감소 또는 아골수의 감소가 포함된다. 일부 구현예에서, 종양 부담은 본 방법 투여 후 적어도 (약) 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100% 감소된다. 일부 구현예에서, 질병 부담, 종양 크기, 종양 체적, 종양 질량 및/또는 종양 부하 또는 규모는 세포의 단위 용량의 투여 이후 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여를 수반하지 않는 방법으로 치료된 대상체에 비해 적어도 (약) 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 감소된다.

[0549] **B.T 세포 기능적 활성**

[0550] 일부 구현예에서, 선별 단계 및/또는 치료 결과의 산정 및/또는 치료 결과의 모니터링을 위해 산정될 수 있는 매개변수를 포함한, 요법 또는 치료 결과와 관련된 매개변수에는 T 세포의 활성, 표현형, 증식 또는 기능 중 하나 이상이 포함된다. 일부 구현예에서, T 세포, 예를 들어, T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포의 활성, 표현형, 증식 및/또는 기능을 산정하기 위해 당업계에 공지된 임의의 분석을 이용할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 전 및/또는 후에, 조작된 세포 집단의 생물학적 활성이, 예를 들어, 다수의 공지된 임의의 방법으로 측정된다. 산정 매개변수는 생체 내에서, 예를 들어 영상화에 의해 또는 생체 외 시험에서, 예를 들어 ELISA 또는 유세포 분석에 의해 항원에 조작된 또는 천연 T 세포 또는 다른 면역 세포를 특이적으로 결합하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 조작된 세포가 표적 세포를 파괴하는 능력은 예를 들어 문헌[Kochenderfer *et al.*, *J. Immunotherapy,* 32(7): 689-702 (2009), and Herman *et al.*, *J. Immunological Methods*, 285(1): 25-40 (2004)]에 기재된 세포 독성 분석과 같은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 이용하여 측정할 수 있다.

[0551] 일부 구현예에서, 재조합 발현(예를 들어, CAR) T 세포와 같은 T 세포는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 전 및/또는 후에 상기 T 세포가 탈진의 특징들을 나타내는지 산정 또는 결정하기 위해 산정될 수 있다. 일부 경우에, 탈진은 T 세포 기능의 손실, 예컨대 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 감소 또는 하락, 예컨대 사이토카인을 생산하거나 표적 항원에 대하여 세포 용해 활성을 촉진하는 능력의 감소 또는 하락을 모니터링하여 산정할 수 있다. 일부 경우에, 탈진은 또한 탈진 표현형과 관련된 T 세포(예를 들어, CD4 및/또는 CD4 T 세포) 상에서 표면 표지자의 발현을 모니터링하여 산정할 수 있다. 탈진 표지자 중에는 PD-1, CTLA-4, LAG-3 및 TIM-3과 같은 억제성 수용체가 있다.

[0552] 일부 구현예에서, 상기 활성의 감소 또는 하락은 대상체에 대한 투여 이후 및/또는 항원에 대한 장기간 노출 이후 시간에 따라 관찰된다.

[0553] 특정 구현예에서, 제공된 방법은 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하고/거나 상기 탈진 표현형을 역전시키기에 효과적이다. 일부 구현예에서, 상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하기에 효과적이다. 다른 구현예에서, 상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그

리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하고 상기 탈진 표현형을 역전시키기에 효과적이다.

[0554] 여기서 T 세포 또는 T 세포의 집단과 관련하여 탈진 표현형은: 동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, T 세포 또는 T 세포들 상의 표면 발현의 수준 또는 정도의, 또는 하나 이상의 탈진 표지자, 선택적으로 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탈진 표지자 중 표면 발현을 나타내는 상기 T 세포의 집단의 백분율의 증가; 또는 동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, 항원 또는 항원 수용체 특이적 제제에 노출시 상기 T 세포 또는 T 세포의 집단이 나타내는 활성의 수준 또는 정도의 감소; 또는 T 세포 또는 T 세포들 상의 표면 발현의 수준 또는 정도의, 또는 하나 이상의 탈진 표지자, 선택적으로 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탈진 표지자 중 표면 발현을 나타내는 상기 T 세포의 집단의 백분율의 증가; 또는 동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, 항원 또는 항원 수용체 특이적 제제에 노출시 상기 T 세포 또는 T 세포의 집단이 나타내는 활성의 수준 또는 정도의 감소를 포함한다.

[0555] 특정 구현예에서, 세포의 생물학적 활성은 하나 이상의 사이토카인, 예컨대 CD107a, IFNγ IL-2, GM-CSF 및 TNFα의 발현 및/또는 분비를 분석하고/거나 세포 용해 활성을 산정하여 측정한다.

[0556] 일부 구현예에서, T 세포, 예를 들어, T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포의 활성, 표현형, 증식 및/또는 기능에 대한 분석법에는 ELISPOT, ELISA, 세포 증식, 세포 독성 림프구(CTL) 분석, T 세포 에피토프, 항원 또는 리간드에 대한 결합, 또는 세포내 사이토카인 염색, 증식 분석, 림포카인 분비 분석, 직접적인 세포 독성 분석 및 한계 희석 분석이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, T 세포의 증식 반응은, 예를 들어, 이의 DNA로 ^{3}H-티미딘, BrdU(5-브로모-2'-데옥시우리딘) 또는 2'-데옥시-5-에티닐우리딘(EdU)의 통합에 의해 또는 카르복시플루오레세인 디아세테이트 숙신면역조절 화합물 에스테르(carboxyfluorescein diacetate succinimmunomodulatory compoundyl ester, CFSE), CellTrace Violet, 또는 막 염료 PKH26과 같은 염료를 이용한 염료 희석 분석에 의해 측정될 수 있다.

[0557] 일부 구현예에서, T 세포, 예를 들어, T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포의 활성, 표현형, 증식 및/또는 기능을 산정하는 것에는 T 세포로부터 사이토카인 생산을 측정하는 것 및/또는 대상체로부터의 생물학적 샘플, 예를 들어, 혈장, 혈청, 혈액 및/또는 조직 샘플, 예를 들어, 종양 샘플에서 사이토카인의 생산을 측정하는 것이 포함된다. 일부 경우에, 상기 측정된 사이토카인에는 인터루킨-2(IL-2), 인터페론-감마(IFNγ 인터루킨-4(IL-4), TNF-알파(TNFα), 인터루킨-6(IL-6), 인터루킨-10(IL-10), 인터루킨-12(IL-12), 과립구-대식 세포 집락-자극 인자(GM-CSF), CD107a 및/또는 TGF-베타(TGFβ가 포함될 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 사이토카인 측정 분석법은 당업계에 널리 공지되어 있으며, ELISA, 세포내 사이토카인 염색, 세포 계량 비드 어레이, RT-PCR, ELISPOT, 유세포 분석 및 관련 사이토카인에 대해 반응하는 세포가 테스트 샘플의 존재 하에 반응성(예를 들어, 증식)이 테스트되는 생체 분석을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0558] 일부 구현예에서, T 세포, 예를 들어, T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포의 활성, 표현형, 증식 및/또는 기능을 산정하는 것에는 세포 표현형, 예를 들어, 특정 세포 표면 표지자의 발현을 산정하는 것이 포함된다. 일부 구현예에서, T 세포, 예를 들어, T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포는 T 세포 활성화 표지자, T 세포 탈진 표지자, 및/또는 T 세포 분화 표지자의 발현에 대해 산정된다. 일부 구현예에서, 세포 표현형은 투여 전에 산정된다. 일부 구현예에서, 세포 표현형은 투여 후에 산정된다. 산정을 위한 T 세포 활성화 표지자, T 세포 탈진 표지자 및/또는 T 세포 분화 표지자에는 특정 서브세트의 T 세포, 예를 들어, CD25, CD38, 인간 백혈구 항원-DR(HLA-DR), CD69, CD44, CD137, KLRG1, CD62L^{low}, CCR7^{low}, CD71, CD2, CD54, CD58, CD244, CD160, 프로그램된 세포 사멸 단백질 1(PD-1), 림프구 활성화 유전자 3 단백질(LAG-3), T-세포 면역글로불린 도메인 및 뮤신 도메인 단백질 3(TIM-3), 세포 독성 T 림프구 항원-4(CTLA-4), B 및 T 림프구 감쇠인자(B and T lymphocyte attenuator, BTLA) 및/또는 T-세포 면역글로불린 및 면역수용체 티로신 기반 억제성 모티프 도메인(TIGIT)에 대해 당업계에 공지된 임의의 표지자가 포함된다(예를 들어, 문헌[Liu *et al.*, Cell Death and Disease (2015) 6, e1792] 참조). 일부 구현예에서, 탈진 표지자는 PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, 2B4, CD160, CD39, VISTA, 및 TIGIT 중 임의의 하나 이상이다. 일부 구현예에서, 산정된 세포 표면 표지자는 CD25, PD-1 및/또는 TIM-3이다. 일부 구현예에서, 산정된 세포 표면 표지자는 CD25이다.

[0559] 일부 측면에서, 발현 수준을 검출하는 것에는 *시험관 내* 분석을 수행하는 것이 포함된다. 일부 구현예에서, *시험관 내* 분석은 면역분석, 앱타머(aptamer) 기반 분석, 조직학적 또는 세포학적 분석 또는 mRNA 발현 수준 분석이다. 일부 구현예에서, 각각의 하나 이상의 인자, 효과기, 효소 및/또는 표면 표지자 중 하나 이상에 대한 매개변수(들)는 ELISA(enzyme linked immunosorbent assay), 면역블로팅, 면역침강법, 방사선면역분석(RIA), 면역 염색법, 유세포 분석법, 표면 플라스몬 공명(SPR), 화학발광 분석, 측면 유동 면역분석(lateral flow

immunoassay), 억제 분석 또는 친화도 분석에 의해 검출된다. 일부 구현예에서, 사이토카인 및/또는 표면 표지자의 검출은 적어도 하나의 생체표지자에 특이적으로 결합하는 결합 시약을 사용하여 결정된다. 일부 경우에, 결합 시약은 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 앱타머 또는 핵산 프로브이다.

[0560] 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 CAR T 세포를 순환시키는 수준을 증가시킨다.

[0561] **C.질병 부담**

[0562] 일부 구현예에서, 선별 단계 및/또는 치료 결과의 산정 및/또는 치료 결과의 모니터링을 위해 산정될 수 있는 매개변수를 포함한, 요법 또는 치료 결과와 관련된 매개변수에는 종양 또는 질병 부담이 포함된다. T 세포 요법(예를 들어 CAR 발현 T 세포) 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)과 같은 면역 요법의 투여는 대상체에서 질병 또는 병태의 확대 또는 부담을 감소시키거나 예방할 수 있다. 예를 들어, 질병 또는 병태가 종양인 경우, 본 방법은 일반적으로 골수 또는 분자적으로 검출 가능한 암에서 종양 크기, 규모, 전이, 아세포(blast)의 백분율을 감소시키고/거나 예후 또는 생존 또는 종양 부담과 관련된 다른 증상을 개선한다.

[0563] 일부 구현예에서, 제공된 방법은 T 세포 요법(예를 들어 CAR 발현 T 세포)과 같은 면역 요법이 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여없이 제공되는 다른 방법에 비해 치료된 대상체에서 종양 부담의 감소를 초래한다. 실제로 병용 요법을 받는 모든 대상체에서 종양 부담이 감소될 필요는 없으나, 예컨대 상기 병용 요법으로 치료받은 대상체의 대다수가 종양 부담의 감소를 나타내는, 예컨대 병용 요법으로 치료받은 대상체의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상이 종양 부담의 감소를 나타내는 임상 데이터에 근거하여, 치료받은 대상체에서 종양 부담은 평균적으로 감소된다.

[0564] 질병 부담은 대상체 내에서 또는 종양 또는 예를 들어, 전이를 나타내는 다른 위치의 기관 또는 조직과 같은 대상체의 기관, 조직 또는 체액 내에서 질병이 있는 세포의 총 수를 포함할 수 있다. 예를 들어, 종양 세포는 특정 혈액학적 악성 종양의 맥락에서 혈액, 림프 또는 골수에서 검출 및/또는 정량화될 수 있다. 일부 구현예에서, 질병 부담은 종양의 질량, 전이의 수 또는 범위 및/또는 골수에 존재하는 아세포의 백분율을 포함할 수 있다.

[0565] 일부 구현예에서, 대상체는 골수종, 림프종 또는 백혈병을 가지고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 비호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL), 만성 림프성 백혈병(CLL), 확산성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 또는 골수종, 예를 들어, 다발성 골수종(MM)을 가지고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 MM 또는 DBCBL을 가지고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 여포성 림프종(FL)을 가지고 있다.

[0566] 일부 구현예에서, 대상체는 고형 종양을 가지고 있다.

[0567] MM의 경우, 질병 부담의 정도를 산정하는 예시적인 매개변수는 클론성 형질 세포의 수(예를 들어, 골수 생검에서 >10% 또는 다른 조직; 형질세포종으로부터의 생검에서 임의의 양), 혈청 또는 소변 중 하나에서 단클론성 단백질(파라단백질)의 존재, 형질 세포 장애와 관련된 것으로 여겨지는 말단 기관 손상의 증거(예를 들어, 고칼슘혈증(교정 칼슘 > 2.75mmol/l); 골수종에 기인하는 신장 기능 부전; 빈혈(헤모글로빈 < 10g/dl); 및/또는 뼈 병변(압박 골절을 동반한 용해성 병변 또는 골다공증)과 같은 매개변수를 포함한다.

[0568] DLBCL의 경우, 질병 부담의 정도를 산정하는 예시적인 매개변수는 세포 형태(예를 들어, 중심아세포, 면역아세포 및 역형성 세포), 유전자 발현, miRNA 발현 및 단백질 발현(예를 들어, BCL2, BCL6, MUM1, LMO2, MYC 및 p21의 발현)과 같은 매개변수를 포함한다.

[0569] 백혈병의 경우, 질병 부담의 정도는 혈액 또는 골수 내 잔류 백혈병의 산정에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어 광학 현미경에 의해 검출된 바와 같이, 골수에 5% 이상의 아세포(blast)가 있을 경우, 대상체는 형태학적 질병을 나타낸다. 일부 구현예에서, 골수에 5% 미만의 아세포가 있을 경우, 대상체는 완전 관해 또는 임상적 관해를 나타낸다.

[0570] 일부 구현예에서, 백혈병에 대해, 대상체는 완전 관해를 나타낼 수 있으나, 형태학적으로 검출 불가능한(광학 현미경 기술에 의함) 작은 비율의 잔류 백혈병 세포가 존재한다. 대상체가 골수에서 5% 미만의 아세포를 나타내고 분자적으로 검출 가능한 암을 나타내는 경우 대상체는 최소 잔존 질병(minimum residual disease, MRD)을 나타낸다고 말한다. 일부 구현예에서, 분자적으로 검출 가능한 암은 소수 세포의 민감한 검출이 가능한 다양한 임의의 분자 기술을 사용하여 산정될 수 있다. 일부 측면에서, 상기 기술은 염색체 전좌(chromosome

translocation)에 의해 생성된 유일한 Ig/T-세포 수용체 유전자 재배열 또는 융합 전사물을 결정할 수 있는 PCR 분석을 포함한다. 일부 구현예에서, 유세포 분석은 백혈병 특이적 면역 표현형에 기초한 암 세포 식별에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 암의 분자적 검출은 100,000개 정상 세포 중에서 1개의 백혈병 세포 만큼 적은 수를 검출할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 예컨대 PCR 또는 유세포 분석에 의해, 100,000개 세포 중에서 적어도 1개 이상의 백혈병 세포가 검출되는 경우, 분자적으로 검출 가능한 MRD를 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체의 질병 부담은 일부 경우에 PCR 또는 유세포 분석 기술을 사용하여 대상체에서 백혈병 세포를 검출할 수 없는 정도로, 분자적으로 검출 가능하지 않거나 MRD-이다.

[0571] 일부 구현예에서, 본 방법 및/또는 T 세포 요법(예를 들어, CAR 발현 T 세포)와 같은 면역 요법 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법) 및/또는 면역 조절 화합물의 투여 바로 전 시점의 질병 부담과 비교하여 질병 부담을 감소시킨다.

[0572] 일부 측면에서, 면역 요법, 예를 들어, T 세포 요법 및/또는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 질병 부담의 증가를 예방할 수 있고, 이는 질병 부담의 변화가 없음으로 입증될 수 있다.

[0573] 일부 구현예에서, 본 방법은 질병 또는 병태의 부담, 예를 들어, 종양 세포의 수, 종양의 크기, 환자의 생존 또는 무사건 생존 기간을, 대상체가 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 부재 하에서 면역 요법, 예를 들어, T 세포 요법만을 받는 요법과 같은 다른 요법을 사용한 비교 방법에서 관찰될 수 있는 감소와 비교하여, 더 큰 정도로 및/또는 더 큰 기간 동안 감소시킨다. 일부 구현예에서, 질병 부담은 면역 요법, 예를 들어, T 세포 요법, 및 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여의 병용 요법 이후에, 상기 제제 각각을 단독으로 투여하여, 예를 들어, 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법)을 받지 않은 대상체에 면역 조절 화합물을 투여하여, 또는 상기 면역 조절 화합물을 투여받지 않은 대상체에 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법)을 투여하여 가져올 수 있는 감소와 비교하여, 더 큰 정도로 또는 더 긴 기간 동안 감소한다.

[0574] 일부 구현예에서, 대상체에서 질병 또는 병태의 부담을 검출, 산정 또는 측정한다. 질병 부담은 일부 측면에서 대상체 내, 또는 대상체의 기관, 조직 또는 체액, 예컨대 혈액 또는 혈청 내의 질병 또는 질병 관련 세포, 예를 들어, 종양 세포의 총 수를 검출하여 검출할 수 있다. 일부 구현예에서, 질병 부담, 예를 들어, 종양 부담은 고형 종양의 질량 및/또는 전이의 수 또는 정도를 측정하여 산정한다. 일부 측면에서, 대상체의 생존, 특정 기간 내의 생존, 생존의 정도, 무사건 또는 무증상 생존의 존재 또는 기간, 또는 재발 없는 생존을 산정한다. 일부 구현예에서, 질병 또는 병태의 임의의 증상을 산정한다. 일부 구현예에서, 질병 또는 병태 부담의 측정이 명시된다. 일부 구현예에서, 결정을 위한 예시적인 매개변수는 질병 또는 병태, 예를 들어, 종양의 개선 또는 향상을 나타내는 특정 임상적 결과를 포함한다. 상기 매개변수는: 완전 관해(CR), 부분 관해(PR) 또는 안정 병변(SD)(예를 들어, 고형암 반응 평가 기준(RECIST) 지침 참조)을 포함한 질병 통제의 기간, 객관적 반응률(ORR), 무진행 생존율(PFS) 및 전체 생존율(OS)을 포함한다. 본원에 제공된 병용 요법의 방법의 효능을 결정하기 위해 상기 매개변수에 대한 구체적인 임계값을 설정할 수 있다.

[0575] 일부 구현예에서, 본 방법에 따라 치료를 받은 대상체는 더 오래 지속되는 반응을 달성한다. 일부 경우에, 반응 지속 기간(duration of response, DOR)의 측정은 종양 반응의 문서화에서 질병 진행까지의 시간을 포함한다. 일부 구현예에서, 반응을 산정하기 위한 매개변수에는 오래 지속되는 반응, 예를 들어, 요법 개시로부터 일정 기간 후에 지속되는 반응이 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 오래 지속되는 반응은 요법 개시 후 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 또는 24개월에서의 반응률로 표시된다. 일부 구현예에서, 반응은 3개월 초과, 6개월 초과 또는 12개월을 초과하여 더 오래 지속된다. 일부 특정 구현예에서, 본 방법에 따라 치료 받은 대상체는 대상체가 이전에 유전자 조작된 세포의 투여에 반응하여 관해된 이후에 재발한 후에 더 오래 지속되는 반응을 달성한다.

[0576] 일부 측면에서, 질병 부담은 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법)의 투여 전에, 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법)의 투여 이후에 그러나 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 전에, 면역 조절 화합물의 투여 이후에 그러나 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법)의 투여 전에, 및/또는 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법) 및 면역 조절 화합물 둘 모두의 투여 이후에 측정 또는 검출된다. 병용 요법의 하나 이상의 단계의 다중 투여의 맥락에서, 일부 구현예에서, 질병 부담은 임의 단계의 투여, 투여의 단위 용량 및/또는 주기 전에 또는 이후에, 또는 임의의 단계의 투여, 투여의 단위 용량 및/또는 주기 사이의 시점에 측정될 수 있다.

[0577] 일부 구현예에서, 부담은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2) 및 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법)의 투여 바로 전과 비교하여 제공된 방법에 의해 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100% 또는 적어도 (약) 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100% 감소한다. 일부 구현예에서, 질병 부담, 종양 크기, 종양 체적, 종양 질량, 및/또는 종양 부하 또는 규모는 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법) 및 면역 조절 화합물의 투여 이후에 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법) 및/또는 면역 조절 화합물의 투여 바로 전과 비교하여 적어도 (약) 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90% 또는 그 이상 감소한다.

[0578] 일부 구현예에서, 본 방법에 의한 질병 부담의 감소는 병용 요법의 투여, 예를 들어, 개시 후 예를 들어 1개월, 2개월, 3개월 또는 3개월 이상 시점에 산정했을 때, 형태적인 완전 관해의 유도를 포함한다.

[0579] 일부 측면에서, 최소 잔존 질병에 대한 분석은, 예를 들어, 다중 매개변수 유세포 분석에 의해 측정된 바와 같이, 음성이고, 또는 최소 잔존 질병의 수준은 약 0.3% 미만, 약 0.2% 미만, 약 0.1% 미만, 또는 약 0.05% 미만이다.

[0580] 일부 구현예에서, 대상체의 무사건 생존율 또는 전체 생존율은 다른 방법과 비교하여 본 방법에 의해 향상된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 병용 요법의 방법 이후 6개월 시점에 본 방법에 의해 치료 받은 대상체의 무사건 생존율 또는 확률은 약 40%보다 크거나, 약 50%보다 크거나, 약 60%보다 크거나, 약 70%보다 크거나, 약 80%보다 크거나, 약 90%보다 크거나, 또는 약95%보다 크다. 일부 측면에서, 전체 생존율은 약 40%보다 크거나, 약 50%보다 크거나, 약 60%보다 크거나, 약 70%보다 크거나, 약 80%보다 크거나, 약 90%보다 크거나, 또는 약95%보다 크다. 일부 구현예에서, 본 방법으로 치료 받은 대상체는 적어도 6개월까지, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10년까지 무사건 생존, 재발 없는 생존, 또는 생존을 나타낸다. 일부 구현예에서, 종양진행시간(TTP)은 (약) 6개월보다 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10년보다 더 긴 종양진행시간과 같이, 향상된다.

[0581] 일부 구현예에서, 본 방법에 의한 치료 이후에, 재발 확률은 다른 방법과 비교하여 감소된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 병용 요법의 방법 이후 6개월 시점에 재발 확률은 약 80% 미만, 약 70% 미만, 약 60% 미만, 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 또는 약 10% 미만이다.

[0582] **IV.독성 및 역 결과**

[0583] 제공된 방법의 구현예에서, 세포 요법(예를 들어, T 세포 요법) 및 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)을 포함하는 제공된 병용 요법을 투여 받은 대상체에서, 치료 관련 결과, 예를 들어, 호중구 감소증, 사이토카인 방출 증후군(CRS) 또는 신경 독성(NT)의 발생을 포함하여 독성 또는 역 결과에 대해 대상체를 모니터링한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법은 독성 결과 또는 증상, 독성 촉진 프로파일, 인자 또는 특성, 예컨대 중증 호중구 감소증, 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS) 또는 중증 신경 독성과 관련된 또는 이를 나타내는 증상 또는 결과의 위험을 줄이기 위해 수행된다.

[0584] 일부 구현예에서, 본 방법은 호중구 감소증 또는 혈소판 감소증과 같은 특정 혈액성 독성의 위험을 초래하지 않거나 증가시키지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체의 50% 이내가 3급보다 더 높은 호중구 감소증, 예컨대 지연성 3급 호중구 감소증 또는 4급 호중구 감소증, 및/또는 3급보다 더 높은 혈소판 감소증, 예컨대 3급 또는 4급 혈소판 감소증을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본 방법에 따라 치료 받은 대상체의 적어도 50% 이상(예를 들어, 치료 받은 대상체의 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 그 이상)이 3급 또는 3급 이상의 중증 호중구 감소증 또는 중증 혈소판 감소증을 나타내지 않는다.

[0585] 일부 구현예에서, 제공된 방법은 독성 또는 독성 결과의 높은 비율 또는 가능성을 초래하지 않거나, 또는 예컨대 다른 특정 세포 요법과 비교하여, 독성 또는 독성 결과, 예컨대 중증 신경 독성(NT) 또는 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 비율 또는 가능성을 낮춘다. 일부 구현예에서, 본 방법은 중증 NT(sNT), 중증 CRS(sCRS), 대식 세포 활성화 증후군, 종양 용해 증후군, 3일 이상 동안 적어도 (약) 섭씨 38도 이상의 열 및 적어도 (약) 20mg/dL의 CRP의 혈장 수준을 초래하지 않거나, 이의 위험을 증가시키지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라 치료 받은 대상체의 (약) 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60% 또는 그 이상이 어느 등급의 CRS든 또는 어느 등급의 신경 독성이든 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 치료 받은 대상체의 50% 이상(예를 들어, 치료 받은 대상체의 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 그 이상)이 2급보다 높은 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 2급보다 높은 신경 독성을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 본 방법에 따라 치료 받은 대상체의 적어도 50% 이상(예를 들어, 치료 받은 대상체의 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 그 이상)이 중증 독성 결과(예를 들어, 중증 CRS 또는 중증 신경 독성)를 나타내지 않고, 예컨대 3급 이상의 신

경 독성을 나타내지 않고/거나 중증 CRS를 나타내지 않고, 또는 치료 이후 특정 기간 이내에, 예컨대 세포의 투여 후 1주, 2주, 또는 1개월 이내에 나타내지 않는다.

[0586] **A.사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 신경 독성**

[0587] 일부 측면에서, 대상체는 사이토카인 방출 증후군(CRS) 또는 중증 CRS(sCRS)인 또는 이와 관련된 또는 이를 나타내는 독성 결과의 위험에 대해 모니터링되고 및/또는 본 방법은 이 독성 결과에 대한 위험을 감소시킨다. CRS, 예를 들어, sCRS는 일부 경우에 입양 T 세포 요법 및 대상체에 다른 생물학적 산물의 투여 이후에 발생할 수 있다. 문헌[Davila *et al.*, Sci Transl Med 6, 224ra25 (2014); Brentjens *et al.*, Sci. Transl. Med. 5, 177ra38 (2013); Grupp *et al.*, N. Engl. J. Med. 368, 1509-1518 (2013); 및 Kochenderfer *et al.*, Blood 119, 2709-2720 (2012); Xu *et al.*, Cancer Letters 343 (2014) 172-78]을 참조한다.

[0588] 통상적으로, CRS는 예를 들어 T 세포, B 세포, NK 세포, 단핵구, 및/또는 대식 세포에 의해 매개되는 과도한 전신 면역 반응에 의해 일어난다. 상기 세포들은 사이토카인 및 케모카인과 같은 많은 양의 염증성 매개인자를 방출할 수 있다. 사이토카인은 급성 염증 반응을 촉발할 수 있고/거나 내피 기관 손상을 유도할 수 있으며, 이는 미세 혈관 누출, 심부전, 또는 사망을 초래할 수 있다. 중증의 생명을 위협하는 CRS는 폐침윤 및 폐손상, 신부전, 또는 파종성 혈관내 응고로 이어질 수 있다. 다른 중증의 생명을 위협하는 독성에는 심장 독성, 호흡곤란, 신경학상 독성 및/또는 간부전이 포함될 수 있다. CRS는 항-염증 요법 예컨대 항-IL-6 요법, 예를 들어, 항-IL-6 항체, 예를 들어, 토실리주맙, 또는 항생제 또는 기술된 바와 같은 다른 제제를 사용하여 치료될 수 있다.

[0589] CRS의 결과, 징후 및 증상은 공지되어 있으며 본원에 기술된 것들이 포함된다. 일부 구현예에서, 특정 투여량 요법 또는 투여가 주어진 CRS-관련 결과, 징후, 또는 증상에 효과가 있거나 효과가 없는 경우, 특정 결과, 징후, 및 증상 및/또는 이의 수량 또는 정도가 명시될 수 있다.

[0590] CAR 발현 세포를 투여하는 맥락에서, CRS는 통상적으로 CAR을 발현하는 세포의 주입 후 6 내지 20일에 발생한다. 문헌[Xu *et al.*, *Cancer Letters* 343 (2014) 172-78]을 참조한다. 일부 경우에, CRS는 CAR T 세포 주입 후 6일 미만 또는 20일 이상에 발생한다. CRS의 발생률 및 시기는 주입 시점의 기준선 사이토카인 수준 또는 종양 부담과 관련이 있을 수 있다. 보통으로, CRS는 인터페론(IFN)-γ종양 괴사 인자(TNF)-α, 및/또는 인터루킨(IL)-2의 혈청 수준 상승을 수반한다. CRS에서 급속하게 유도될 수 있는 다른 사이토카인은 IL-1βIL-6, IL-8, 및 IL-10이다.

[0591] CRS와 관련된 예시적인 결과에는 열, 경직, 오한, 저혈압, 호흡장애, 급성 호흡곤란 증후군(ARDS), 뇌병증, ALT/AST 상승, 신부전, 심장 장애, 저산소증, 신경계 장애, 및 사망이 포함된다. 신경계 합병증에는 섬망, 발작 유사 활성, 착란상태, 단어 찾기 장애, 실어증, 및/또는 둔감해짐 등이 있다. 다른 CRS 관련 결과에는 피로, 구역질, 두통, 발작, 심계 항진, 근육통, 발진, 급성 혈관 누출 증후군, 간 기능 장애, 및 신부전이 포함된다. 일부 측면에서, CRS는 혈청 페리틴, d-2량체, 아미노기 전달효소, 젖산 탈수소효소 및 트리글리세리드와 같은 하나 이상의 인자의 증가와 관련되거나 또는 저섬유소원혈증 또는 간비장비대증과 관련된다.

[0592] 일부 구현예에서, CRS와 관련된 결과는: 지속적인 열, 예를 들어, 2일 이상, 예를 들어, 3일 이상, 예를 들어, 4일 이상 또는 적어도 3연속일 이상 동안, 지정된 온도의, 예를 들어, (약) 섭씨 38도를 넘는 열; (약) 섭씨 38도 넘는 열; 적어도 둘 이상의 사이토카인(예를 들어, 인터페론 감마(IFNγGM-CSF, IL-6, IL-10, Flt-3L, 프렉탈카인, 및 IL-5, 및/또는 종양 괴사 인자 알파(TNFα)로 구성된 그룹 중 적어도 둘 이상)의 치료전 수준, 또는 예를 들어, 상기 사이토카인들 중 적어도 하나 이상의 적어도 (약) 250의 최대 배수 변화와 비교하여, 예를 들어, 적어도 (약) 75의 최대 배수 변화와 같은 사이토카인의 상승; 및/또는 저혈압(예를 들어, 적어도 하나 이상의 정맥 혈관 승압제에 의해 측정된 바와 같음)과 같은 적어도 하나 이상의 임상적 독성 징후; 저산소증(예를 들어, (약) 90% 미만의 혈장 산소(PO_2) 수준; 및/또는 (정신 상태 변화, 둔감, 및 발작을 포함한) 하나 이상의 신경 장애 중 하나 이상을 포함한다.

[0593] 예시적인 CRS 관련 결과는 사이토카인 및 케모카인과 CRS와 관련된 다른 인자를 포함하여 하나 이상의 인자의 증가된 또는 높은 혈청 수준을 포함한다. 예시적인 결과는 상기 인자들 중 하나 이상의 합성 또는 분비의 증가를 더 포함한다. 상기 합성 또는 분비는 T 세포, 또는 선천 면역 세포 또는 B 세포와 같이 T 세포와 상호작용하는 세포에 의한 것일 수 있다.

[0594] 일부 구현예에서, CRS와 관련된 혈청 인자 또는 CRS 관련 결과는 인터페론 감마(IFN-γTNF-a, IL-1β과립구 대식 세포 집락 자극 인자(GM-CSF), 대식 세포 염증성 단백질(MIP)-1, 종양 괴사 인자 알파(TNFα), IL-6, 및 IL-10, IL-1βIL-8, IL-2, MIP-1, Flt-3L, 프렉탈카인, 및/또는 IL-5를 포함한, 염증성 사이토카인 및/또는 케

모카인을 포함한다. 일부 구현예에서, 인자 또는 결과는 C 반응성 단백질(CRP)을 포함한다. 초기에 그리고 쉽게 측정 가능한 CRS 위험 인자인 것에 더하여, CRP는 또한 세포 증폭에 대한 표지자이다. 일부 구현예에서, 높은 수준의 CRP, 예컨대 ≥ 15mg/dL을 가진 것으로 측정되는 대상체는 CRS를 가지고 있다. 일부 구현예에서, 높은 수준의 CRP를 가진 것으로 측정된 대상체는 CRS를 가지고 있지 않다. 일부 구현예에서, CRS의 측정은 CRP 및 CRS를 나타내는 다른 인자의 측정을 포함한다.

[0595] 일부 구현예에서, 하나 이상의 염증성 사이토카인 또는 케모카인은 CAR 치료 및/또는 화합물 1 치료 전, 도중, 또는 이후에 모니터링된다. 일부 측면에서, 하나 이상의 사이토카인 또는 케모카인은 IFN-γ TNF-α, IL-2, IL-1β IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, sIL-2Rα, 과립구 대식 세포 집락 자극 인자(GM-CSF), 또는 대식 세포 염증성 단백질(MIP)을 포함한다. 일부 구현예에서, IFN-γ TNF-α, 및 IL-6이 모니터링된다.

[0596] 어느 환자가 sCRS 발생 위험 가능성이 더 있는지 예측하기 위해 CRS의 시작과 상관관계가 있는 것으로 보이는 CRS 기준이 개발되었다(문헌[Davilla *et al. Science translational medicine*. 2014;6(224):224ra25] 참조). 인자들에는 저산소증, 저혈압, 신경계 변화, 염증성 사이토카인의 혈청 수준 상승, 예컨대 치료로 인해 유도된 상승이 치료전 종양 부담 및 sCRS 증상 모두와 상관관계가 있을 수 있는 일곱 가지 사이토카인(IFNγ IL-5, IL-6, IL-10, Flt-3L, 프렉탈카인, 및 GM-CSF) 세트가 포함된다. CRS의 진단 및 관리에 대한 다른 지침은 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Lee *et al*, *Blood*. 2014;124(2):188-95] 참조). 일부 구현예에서, CRS 등급을 반영하는 기준은 아래 표 2에 세부 사항이 나와 있다.

표 2

표 2: 예시적인 CRS 등급 매기기 기준

등급	증상의 설명
1 경미함(Mild)	생명을 위협하는 정도는 아니고, 해열제 및 항구토제와 같은 증상 치료만 필요함(예를 들어, 열, 구역질, 피로, 두통, 신체불쾌감)
2 보통(Moderate)	중도적 개입이 필요하며 이에 대해 대응함: □ 산소 요구량 < 40%, 또는 □ 체액 또는 저용량의 단일 승압약에 빠르게 반응하는 저혈압, 또는 □ 2 급 기관 독성(CTCAE v4.0 에 의함)
3 중증(Severe)	공격적 개입이 필요하며 이에 대해 대응함: □ 산소 요구량≥ 40%, 또는 □ 고용량의 단일 승압약(예를 들어, 노르에피네프린 ≥ 20μg/kg/min, 도파민 ≥ 10μg/kg/min, 페닐에프린 ≥ 200μg/kg/min, 또는 에피네프린 ≥ 10μg/kg/min)을 필요로 하는 저혈압, 또는 □ 다수의 승압약(예를 들어, 바소프레신 + 상기 제제들 중 하나, 또는 ≥ 20μg/kg/min 노르에피네프린에 상응하는 조합 승압약들)을 필요로 하는 저혈압, 또는 □ 3 급 기관 독성 또는 4 급 transaminitis(간 효소 수치 상승 현상)(CTCAE v4.0 에 의함)
4 생명 위협	생명 위협: □ 산소호흡기 지원 필요, 또는 □ 4 급 기관 독성(transaminitis 제외)
5 치명적	사망

[0597]

[0598] 일부 구현예에서, 세포 요법 또는 이의 세포의 단위 용량의 투여 이후에 대상체가: (1) 적어도 3일 이상 동안

적어도 섭씨 38도 이상의 열; (2) (a) 투여 직후 수준과 비교하여 다음 일곱 가지 사이토카인 그룹: 인터페론 감마(IFNγ GM-CSF, IL-6, IL-10, Flt-3L, 프렉탈카인, 및 IL-5 중 적어도 두 개 이상에 대하여 적어도 75 이상의 최대 배수 변화 및/또는 (b) 투여 직후 수준과 비교하여 다음 일곱 가지 사이토카인 그룹: 인터페론 감마(IFNγ GM-CSF, IL-6, IL-10, Flt-3L, 프렉탈카인, 및 IL-5 중 적어도 한 개 이상에 대하여 적어도 250 이상의 최대 배수 변화; 및 (c) (적어도 하나 이상의 정맥 혈관 승압제를 필요로 하는) 저혈압 또는 저산소증(PO_2 < 90%)과 같은 독성 또는 (정신 상태 변화, 둔감, 및/또는 발작을 포함한) 하나 이상의 신경 장애 중 적어도 하나 이상의 임상적 징후; 중 하나를 포함하는 사이토카인 상승을 나타내는 경우, 대상체는 세포 요법 또는 이의 세포의 단위 용량의 투여에 반응하여 또는 이에 대해 부차적으로 “중증 CRS” “”)가 발생한 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 중증 CRS에는 표 2에 제시된 바와 같이 3급 이상의 CRS가 포함된다.

[0599] 일부 구현예에서, 중증 CRS 또는 3급 CRS 이상, 예컨대 4급 이상과 관련된 결과는: 지속적인 열, 예를 들어, 2일 이상, 예를 들어, 3일 이상, 예를 들어, 4일 이상 또는 적어도 3연속일 이상 동안, 지정된 온도의, 예를 들어, (약) 섭씨 38도를 넘는 열; (약) 섭씨 38도 넘는 열; 적어도 둘 이상의 사이토카인(예를 들어, 인터페론 감마(IFNγ), GM-CSF, IL-6, IL-10, Flt-3L, 프렉탈카인, 및 IL-5, 및/또는 종양 괴사 인자 알파(TNFα)로 구성된 그룹 중 적어도 둘 이상)의 치료전 수준, 또는 예를 들어, 상기 사이토카인들 중 적어도 하나 이상의 적어도 (약) 250의 최대 배수 변화와 비교하여, 예를 들어, 적어도 (약) 75의 최대 배수 변화와 같은 사이토카인의 상승; 및/또는 저혈압(예를 들어, 적어도 하나 이상의 정맥 혈관 승압제에 의해 측정된 바와 같음)과 같은 적어도 하나 이상의 임상적 독성 징후; 저산소증(예를 들어, (약) 90% 미만의 혈장 산소(PO_2) 수준; 및/또는 (정신 상태 변화, 둔감, 및 발작을 포함한) 하나 이상의 신경 장애 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 중증 CRS에는 집중 치료실(ICU)에서 관리 또는 치료가 필요한 CRS가 포함된다.

[0600] 일부 구현예에서, 중증 CRS와 같은 CRS는 (1) 지속적인 열(적어도 3일 이상 동안 적어도 섭씨 38도 이상의 열) 및 (2) 적어도 (약) 20mg/dL 이상의 CRP의 혈청 수준의 조합을 포괄한다. 일부 구현예에서, CRS는 둘 이상의 승압약의 사용을 필요로 하는 저혈압 또는 기계적 인공호흡이 필요한 호흡부전을 포괄한다. 일부 구현예에서, 승압약의 투여량은 두 번째 또는 후속 투여에서 증가한다.

[0601] 일부 구현예에서, 중증 CRS 또는 3급 CRS는 알라닌 아미노기 전달효소의 증가, 아스파르트산 아미노기 전달효소의 증가, 오한, 열성 호중구 감소증, 두통, 좌심실 기능 부전, 뇌병증, 뇌수종, 및/또는 떨림을 포괄한다.

[0602] 다양한 결과를 측정 또는 검출하는 방법은 명시될 수 있다.

[0603] 일부 측면에서, 세포 요법과 같은 요법의 독성 결과는 신경 독성 또는 중증 신경 독성이거나 이와 관련되거나 이를 나타낸다. 일부 구현예에서, 신경 독성의 임상적 위험과 관련된 증상에는 착란상태, 섬망, 표현실어증, 둔감, 간대성 근경련, 무기력, 정신 상태 변화, 경련, 발작 유사 활성, 발작(선택적으로 뇌전도[EEG]에 의해 확인된 바와 같음), 베타 아밀로이드(Aβ의 수준 상승, 글루타메이트의 수준 상승, 및 산소 라디칼의 수준 상승이 포함된다. 일부 구현예에서, 신경 독성은 예를 들어, 1~5급 척도를 사용하는 중증도에 기초하여 등급이 매겨진다(예를 들어, 문헌[Guido Cavaletti & Paola Marmiroli *Nature Reviews Neurology* 6, 657-666 (December 2010); National Cancer Institute—Common Toxicity Criteria version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)] 참조).

[0604] 일부 경우에, 신경계 증상은 sCRS의 가장 초기 증상일 수 있다. 일부 구현예에서, 신경계 증상은 세포 요법 주입 후 5 내지 7일 후에 시작되는 것으로 보인다. 일부 구현예에서, 신경계 변화의 기간은 3 내지 19일 범위일 수 있다. 일부 경우에, sCRS의 다른 증상이 해결된 후에 신경계 변화의 회복이 발생한다. 일부 구현예에서, 신경계 변화의 해결의 시간 또는 정도는 항-IL-6 및/또는 스테로이드(들)를 이용한 치료로 앞당겨지지 않는다.

[0605] 일부 구현예에서, 세포 요법 또는 이의 세포의 단위 용량의 투여 이후에, 대상체가: 1) 말초 운동 신경의 염증 또는 변성(degeneration)을 포함한, 말초 운동 신경 장애의 증상들; 2) 말초 감각 신경의 염증 또는 변성을 포함한 말초 감각 신경 장애; 비정상적이고 불쾌한 감각을 초래하는 감각 지각의 왜곡과 같은 감각 장애; 신경 또는 신경군을 따라 느껴지는 극심하게 고통스러운 감각과 같은 신경통; 및/또는 따끔거림, 무감각, 압박감, 자극이 없는 차가움 및 따뜻함의 비정상적인 피부 감각을 초래하는 감각 뉴런의 기능 장애와 같은 감각 이상의 증상들; 중에서 자기 스스로 돌보기(예를 들어, 목욕, 옷 입고 벗기, 음식 먹기, 변기 사용하기, 약 복용)를 제한하는 증상들을 나타내는 경우, 대상체는 세포 요법 또는 이의 세포의 단위 용량의 투여에 반응하여 또는 이에 대해 부차적으로 “중증 신경 독성”이 발생한 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 중증 신경 독성에는 표 3에 제시된 바와 같이 3급 이상의 신경 독성이 포함된다. 일부 구현예에서, 증상 또는 3급 신경 독성이 10일 이상 지속되는 경우 중증 신경 독성은 지연성 3급인 것으로 간주된다.

표 3

[0606]

표 3: 예시적인 신경 독성 등급 매기기 기준	
등급	증상의 설명
1 무증상 또는 경미함	경미한 증상 또는 무증상
2보통(Moderate)	식사 준비, 식료품이나 의복 구매, 전화기 사용, 돈 관리 등 수단적 일상 생활 활동(ADL)을 제한하는 증상의 존재
3중증(Severe)	목욕, 옷 입고 벗기, 스스로 음식 먹기, 변기 사용하기, 약 복용하기 등 자기 스스로를 돌보는 ADL을 제한하는 증상의 존재
4생명 위협	긴급한 개입이 필요한, 생명을 위협하는 증상
5 치명적	사망

[0607] 일부 구현예에서, 본 방법은 다른 방법과 비교하여 CRS 또는 신경 독성과 관련된 증상을 감소시킨다. 일부 측면에서, 제공된 방법은 다른 방법과 비교하여 중증 CRS 또는 3급 이상의 CRS와 관련된 증상, 결과 또는 인자를 포함하여, CRS와 연관된 증상, 결과 또는 인자를 감소시킨다. 예를 들어, 본 방법에 따라 치료 받은 대상체에서 예를 들어 표 2에 제시된 임의의 기술된 바와 같은 CRS, 예를 들어, 중증 CRS 또는 3급 이상 CRS의 증상, 결과 또는 인자가 검출 가능하지 않고/거나 감소될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 방법에 따라 치료 받은 대상체는 다른 방법으로 치료 받은 대상체와 비교하여, 팔다리 쇠약 또는 무감각; 기억, 시력 및/또는 지적 능력의 손실; 통제할 수 없는 집착적이고/거나 강박적인 행동; 망상; 두통; 운동 통제력 상실, 인지 열화, 및 자율 신경계 기능 장애를 포함한 인지 및 행동 문제; 및 성 기능 장애와 같은, 신경 독성의 증상이 감소할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 방법에 따라 치료 받은 대상체는 말초 운동 신경 장애, 말초 감각 신경 장애, 감각 장애, 신경통 또는 감각 이상과 관련된 증상이 감소될 수 있다.

[0608] 일부 구현예에서, 본 방법은 뉴런의 사멸과 같이 신경계 및/또는 뇌의 손상을 포함한 신경 독성과 관련된 결과를 감소시킨다. 일부 측면에서, 본 방법은 베타 아밀로이드(Aβ글루타메이트, 및 산소 라디칼과 같은 신경 독성과 관련된 인자의 수준을 감소시킨다.

[0609] 일부 구현예에서, 독성 결과는 용량 제한 독성(DLT)이다. 일부 구현예에서, 독성 결과는 용량 제한 독성의 부재이다. 일부 구현예에서, 용량 제한 독성(DLT)은, 예컨대 상기 설명된 바와 같은 그리고 미국 국립 암 연구소(NCI)의 CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) 버전 4.0을 포함하는, 특정 독성을 산정하기 위한 임의의 공지된 또는 출판된 지침에 의해 설명된 또는 산정되는 바와 같은 임의의 3급 이상 독성으로 정의된다. 일부 구현예에서, 용량 제한 독성(DLT)은 세포 요법(예를 들어, T 세포 요법) 및/또는 화합물 1의 투여 이후에 a) 열성 호중구 감소증; b) 약 7일 이상 지속되는 4급 호중구 감소증; 임상적으로 상당한 출혈이 동반하는 3급 또는 4급 혈소판 감소증; 및 d) 24시간을 초과하여 지속되는 4급 혈소판 감소증을 포함한 사건들 중 어느 하나가 발생할 때로 정의된다.

[0610] 일부 구현예에서, 제공된 구현예는 예컨대 제공된 병용 요법에 따라 T 세포의 단위 용량을 투여하고, 및/또는 제공된 제조품 또는 조성물을 함께 투여하고 관찰하였을 때, 독성, 예를 들어, CRS 또는 신경 독성 또는 중증 CRS 또는 신경 독성, 예를 들어, 3급 이상 CRS 또는 신경 독성의 낮은 비율 또는 위험을 초래한다. 일부 경우에, 이는 외래 환자 기준(통원)으로 세포 요법의 투여를 가능하게 한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따른 세포 요법, 예를 들어, T 세포(예를 들어, CAR+ T 세포)의 단위 용량의 투여, 및/또는 제공된 제조품 또는 조성물과 함께 투여는 외래 환자 기준(통원)으로 수행되거나 또는 숙박이 필요한 병원 입원 등처럼 대상체가 병원에 입원할 필요가 없다.

[0611] 일부 측면에서, 제공된 방법에 따른 세포 요법, 예를 들어, T 세포(예를 들어, CAR+ T 세포)의 단위 용량을 투여 받은, 및/또는 제공된 제조품 또는 조성물과 함께 투여 받은 대상체는, 외래 환자 기준으로 치료 받은 대상체를 포함하여, 대상체가 독성, 예컨대 신경 독성 또는 CRS의 징후 또는 증상을 나타내지 않는 한 또는 나타낼 때까지, 세포 단위 용량의 투여 전에 또는 투여와 함께 임의의 독성을 치료하기 위한 개입을 받지 않는다.

[0612] 일부 구현예에서, 세포 요법, 예를 들어, T 세포(예를 들어, CAR+ T 세포)의 단위 용량을 투여 받은 대상체가, 외래 환자 기준으로 치료 받은 대상체를 포함하여, 열을 나타내면, 대상체는 열을 낮추기 위한 치료를 제공받거나 해당 치료를 받거나 실시하도록 안내를 받는다. 일부 구현예에서, 대상체의 열은 특정 임계 온도 또는 수준 이상인 (또는 그렇게 측정된) 대상체의 신체 온도를 특징으로 한다. 일부 측면에서, 임계 온도는 적어도 낮은

등급 이상의 열, 적어도 중간 정도의 열, 및/또는 적어도 높은 등급의 열과 관련된다. 일부 구현예에서, 임계 온도는 특정 온도 또는 범위이다. 예를 들어, 임계 온도는 (약) 섭씨 38, 39, 40, 41 또는 42도 또는 적어도 (약) 섭씨 38, 39, 40, 41 또는 42도 이상일 수 있고/거나, (약) 섭씨 38도 내지 (약) 섭씨 39도의 범위, (약) 섭씨 39도 내지 (약) 섭씨 40도의 범위, (약) 섭씨 40도 내지 (약) 섭씨 41도의 범위, 또는 (약) 섭씨 41도 내지 (약) 섭씨 42도의 범위일 수 있다.

[0613] 일부 구현예에서, 열을 줄이기 위해 설계된 치료는 해열제를 이용한 치료를 포함한다. 해열제에는 NSAID(이부프로펜, 나프록센, 케토프로펜, 및 니메설라이드 등); 아스피린, 살리실산콜린, 살리실산마그네슘, 및 살리실산나트륨과 같은 살리실산염; 파라세타몰; 아세트아미노펜; 메타미졸, 나부메톤, 페낙손(Phenaxone), 안티피린, 해열제(febrifuge)와 같이 해열 효과가 있는 것으로 공지된 다수의 임의의 제제 중 하나와 같이 열을 내리는 임의의 제제, 조성물, 또는 성분이 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 해열제는 아세트아미노펜이다. 일부 구현예에서, 아세트아미노펜은 12.5mg/kg의 용량으로 최대 4시간마다 경구로 또는 정맥 내로 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 이것은 이부프로펜 또는 아스피린을 포함할 수 있다.

[0614] 일부 구현예에서, 열이 지속열인 경우, 대상체는 독성을 치료하기 위해 다른 치료를 받는다. 외래 환자 기준으로 치료 받는 대상체의 경우, 대상체가 지속열을 가졌고/거나 가진 것으로 확인된 경우 대상체는 병원으로 돌아가도록 안내 받는다. 일부 구현예에서, 대상체가 타당한 임계 온도 이상의 열을 나타내는 경우, 그리고 지정된 치료 이후에, 예컨대 열을 내리기 위해 설계된 치료, 예컨대 해열제, 예를 들어, NSAID 또는 살리실산염, 예를 들어, 이부프로펜, 아세트아미노펜 또는 아스피린을 이용한 치료 이후에, 대상체의 열 또는 신체 온도가 내려가지 않거나, 또는 지정된 양 이상(예를 들어, 1° C 이상, 그리고 일반적으로 변동되지 않고, 또는 약 0.5° C, 0.4° C, 0.3° C, 또는 0.2° C 이상) 내려가지 않는 경우, 대상체는 지속열이 있고/거나 가진 것으로 확인되거나 간주된다. 예를 들어, 대상체가 적어도 (약) 섭씨 38 또는 39도 이상의 열을 나타내거나 나타내는 것으로 확인되고, 아세트아미노펜과 같은 해열제로 치료를 받은 이후에도, 6시간 동안, 8시간 동안, 또는 12시간 동안, 또는 24시간 동안, 열이 (약) 0.5° C, 0.4° C, 0.3° C, 또는 0.2° C 이상, 또는 (약) 1%, 2%, 3%, 4%, 또는 5% 이상 내려가지 않는 경우, 대상체는 지속열을 가진 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 해열제의 투여량은 열 또는 세균 또는 바이러스 감염, 예를 들어, 국소 또는 전신 감염과 관련된 열과 같은 특정 유형의 열을 내리기 위해 대상체 등에 일반적으로 효과적인 투여량이다.

[0615] 일부 구현예에서, 대상체가 타당한 임계 온도 이상의 열을 나타내는 경우, 그리고 대상체의 열 또는 신체 온도가 약 1° C 이상 변동되지 않고, 그리고 일반적으로 약 0.5° C, 0.4° C, 0.3° C, 또는 0.2° C 이상 변동되지 않는 경우, 대상체는 지속열이 있고/거나 가진 것으로 확인되거나 간주된다. 상기 특정 양 이상의 변동의 부재는 일정 기간 동안(예컨대 24시간, 12시간, 8시간, 6시간, 3시간, 또는 1시간 동안, 열의 첫 징후부터 또는 표시된 임계값을 넘는 첫 온도부터 측정할 수 있음) 측정된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 대상체가 적어도 (약) 섭씨 38 또는 39도 이상의 열을 나타내거나 나타내는 것으로 확인되고, 6시간 동안, 8시간 동안, 또는 12시간 동안, 또는 24시간 동안, (약) 0.5° C, 0.4° C, 0.3° C, 또는 0.2° C 이상 변동이 없으면, 대상체는 지속열을 나타내는 것으로 간주되거나 확인된다.

[0616] 일부 구현예에서, 열은 지속열이고; 일부 측면에서, 독성을 유도할 잠재성이 있는 최초 요법, 예컨대, 세포 요법, 예컨대 T 세포의 단위 용량(예를 들어, CAR+ T 세포) 투여 이후에, 대상체가 지속열을 가진 것으로 확인된 시점에, 예컨대 상기 확인한 지 또는 첫 번째로 상기 확인한 지 1, 2, 3, 4, 5, 6시간 또는 더 적은 시간 내에, 대상체는 치료를 받는다.

[0617] 일부 구현예에서, 예를 들어, 전술한 구현예 중 어느 하나에 따라 측정된 바와 같이, 대상체가 지속열을 나타내는 것으로 확인되거나 확정된(예컨대 처음으로 확인 또는 확정된) 시점에 또는 직후에 독성을 치료하기 위한 하나 이상의 개입 또는 제제, 예컨대 독성-표적화 요법이 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 독성-표적화 요법은 상기 확정 또는 확인된 지 특정 시간 내에, 예컨대 그로부터 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 또는 8시간 내에 투여된다.

[0618] **B.혈액성 독성**

[0619] 일부 측면에서, 대상체는 혈액성 독성, 예컨대 혈소판 감소증 및/또는 호중구 감소증인 또는 이와 관련된 또는 이를 나타내는 독성 결과의 위험에 대해 모니터링되고 및/또는 본 방법은 이 독성 결과에 대한 위험을 감소시킨다. 일부 경우에, 혈소판 감소증 및 호중구 감소증을 포함한 혈액성 독성은 CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events; 버전 4.03; 미국 국립 암 연구소, Bethesda, MD, USA)에 따라 등급을 매긴다. 일부 경우에, 혈소판 감소증 및/또는 호중구 감소증과 같은 혈액성 독성은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리

도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여(들) 전, 도중, 및 후에 모니터링된다. 일부 경우에, 혈소판 감소증 및/또는 호중구 감소증과 같은 혈액성 독성은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 각각의 투여 전에 모니터링된다. 일부 경우에, 혈소판 감소증 및/또는 호중구 감소증과 같은 혈액성 독성은 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 후 적어도 매 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 후에 모니터링된다.

[0620] 일부 구현예에서, 호중구와 혈소판을 포함하여 대상체 내 백혈구(백혈구 세포)의 수준을 모니터링하기 위해 전체 혈구 계산이 수행된다. 전체 혈구 세포(CBC) 계수 및/또는 백혈구 감별 계수를 수행하기 위해 다양한 방법이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 혈구 분석기(hematology analyzer)가 사용된다.

[0621] 호중구 감소증은 혈액 호중구수의 감소를 특징으로 하며, 종종 이는 세균 및 곰팡이 감염에 대한 민감성 증가로 이어진다. 환자에게서 일반적인 호중구 감소증의 증상은, 예를 들어, 열, 구강점막 질환, 및 이염을 포함한다. 깊은 호중구 감소증이 있는 환자는 종종 패혈증, 피부 봉와직염, 간농양, 절창증, 폐렴, 구내염, 치은염, 직장주위 염증, 대장염, 부비동염, 중이염과 같은 고름형성감염으로 고통받는다.

[0622] 일부 구현예에서, 호중구 감소증의 수준을 정의하기 위해 절대호중구수(ANC)가 사용된다. ANC는 전체 혈구 계산의 구성 요소로부터 계산할 수 있다. 일부 구현예에서, 호중구 감소증의 중증도는 혈액의 마이크로리터당 세포에서 측정된 절대호중구수(ANC)에 기초하여: a) 경미한 호중구 감소증(1000 내지 1500 세포/mL); b) 보통 호중구 감소증(3급; 500 내지 1000 세포/mL); c) 중증 호중구 감소증(4급; < 500 세포/mL)으로 분류된다. 일부 구현예에서, 호중구 감소증은 표 4에 제시된 기준에 따라서 등급이 매겨질 수 있다. 중증 호중구 감소증이 있는 대상체는 종종 심각한 감염 위험이 있다. .

표 4

[0623]

표 4: 호중구 감소증 등급 매기기	
등급	ANC
1급	< 2.0 x 10^9/L (< 2000/mm^3) 및 > 1.5 x 10^9/L (> 1500/mm^3)
2급	< 1.5 x 10^9/L (< 1500/mm^3) 및 > 1.0 x 10^9/L (> 1000/mm^3)
3급	< 1.0 x 10^9/L (< 1000/mm^3) 및 > 0.5 x 10^9/L (> 500/mm^3)
4급	< 0.5 x 10^9/L (< 500/mm^3)

[0624] 일부 경우에, 호중구 감소증은 열성 호중구 감소증이다(또한 호중구 감소성 열 또는 호중구 감소성 패혈증으로도 불림). 열성 호중구 감소증은 환자가 온도가 38ºC를 넘고 낮은 수준의 호중구 또는 호중구 감소증이 있을 때 발생한다. 일부 구현예에서, 열성 호중구 감소증은 표 5에 제시된 기준에 따라서 등급이 매겨질 수 있다.

표 5

[0625]

표 5: 열성 호중구 감소증에 대한 예시적인 등급 매기기 기준	
등급	증상의 설명
3급	ANC <1000/mm^3 및 >38.3℃(101°F)의 한 번의 온도 또는 1시간 넘게 >=38℃(100.4°F)의 지속적인 온도
4급	생명을 위협하는 결과 및 긴급한 개입을 시사함
5급	사망

[0626] 일부 구현예에서, 대상체는 혈소판 감소증에 대해 모니터링된다. 혈소판 감소증은 마이크로리터(μL)당 150,000개 세포 미만의 혈소판 수를 특징으로 한다. 특히 더 중증 등급의 환자들 중에서 혈소판 감소증은 출혈, 반상출혈, 점상출혈, 자반병, 및 비장기능항진증 등으로 표현될 수 있다. 혈소판 감소증은 1급 혈소판 감소증(즉, 75,000 내지 150,000/μL의 혈소판 수), 2급(즉, 50,000 내지 <75,000/μL의 혈소판 수), 3급(즉, 25,000 내지 <50,000/μL의 혈소판 수), 또는 4급(즉, 25,000/μL 미만의 혈소판 수)으로 특징지을 수 있다.

[0627] 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 혈소판 감소증 및/또는 호중구 감소증과 같은 혈액성 독성 또는 이의 특정 등급을 나타내는 것으로 확인된 경우, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)을 이용한 순환 요법은 변경될 수 있다. 일부 측면에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화

합물 1 또는 화합물 2)의 투여 후에, 대상체가 3급 이상의 혈소판 감소증; 3급 호중구 감소증; 지속성(예컨대 적어도 3, 5, 또는 7일 이상)인 3급 호중구 감소증; 4급 호중구 감소증; 3급 이상의 열성 호중구 감소증이 있는 경우, 순환 요법은 변경된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 영구적으로 중단되거나 독성의 징후 또는 증상이 해결, 완화 또는 감소될 때까지 일시 중단된다. 독성의 하나 이상의 징후 또는 증상을 산정하기 위해 예컨대 CBC 또는 백혈구 감별 분석에 의해 대상체에 대한 지속적인 모니터링을 수행할 수 있다. 일부 경우에, 독성이 해결되거나 감소되는 경우, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 순환 요법을 중단하기 전과 동일한 용량 또는 투여 요법으로, 더 낮거나 감소된 용량으로, 및/또는 더 적은 빈도의 투여를 수반하는 투여 요법으로 재시작할 수 있다. 일부 구현예에서, 순환 요법을 재시작하는 경우에, 단위 용량은 적어도 (약) 또는 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 또는 60% 낮아지거나 감소된다. 일부 구현예에서, 세포 요법을 중단하기 전의 단위 용량이 2mg(예를 들어, 5/7일 제공)이면, 단위 용량은 1mg(5/7일 제공)으로 감소한다. 일부 측면에서, 혈액성 독성이 순환 요법의 중단이 4주를 넘는 중증도인 경우, 순환 요법은 영구적으로 중단될 수 있다.

[0628] 일부 구현예에서, 혈액성 독성과 관련된 하나 이상의 증상을 치료, 개선 또는 감소시키기 위해 하나 이상의 제제를 대상체에 투여할 수 있다. 일부 경우에, 혈액성 독성이 개선될 때까지 G-CSF 또는 GM-CSF와 같은 골수 성장 인자를 대상체에 투여한다. 상기 요법의 예에는 과립구 집락 자극 인자(filgrastim) 또는 페그필그라스팀이 포함된다. 일부 측면에서, 상기 제제는 임의의 기간의 임의의 3급 이상 호중구 감소증을 포함하여 중증의 호중구 감소증 또는 열성 호중구 감소증을 겪는 대상체에 투여한다.

[0629] **C.비-혈액성 독성**

[0630] 일부 측면에서, 독성 결과는 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 이후에 하나 이상의 비-혈액성 독성이거나 이와 관련되거나 이를 나타낸다. 비-혈액성 독성의 예에는 종양 발적 반응, 감염, 종양 용해 증후군, 심장 실험실 이상, 혈전색전증(심부 정맥 혈전증 및 폐 색전증 등), 및/또는 간질성 폐렴이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0631] 일부 측면에서, 비-혈액성 독성은 종양 발적 반응(TFR)이다(때때로 가진행(pseudoprogression)으로도 불림). TFR은 림프절, 비장 및/또는 간을 포함하여 질병 보유 부위의 갑작스런 크기 증가이며, 종종 미열, 압통 및 종창, 확산성 발진 및 일부 경우에 말초 혈액 림프구 수 증가를 수반하기도 한다. 일부 구현예에서, TFR은 CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events; 버전 3.0; 미국 국립 암 연구소, Bethesda, MD, USA)에 따라 등급을 매긴다. 일부 구현예에서, TFR은 다음과 같이 등급이 부여된다: 1급, 기능을 방해하지 않는 경미한 통증; 2급, 보통의 통증, 기능을 방해하지만 일상 생활 활동(ADL)은 방해하지 않는 통증 또는 진통제; 3급, 심한 통증, 기능을 방해하고 ADL도 방해하는 통증 또는 진통제; 4급, 장애 초래; 5급, 사망. 일부 구현예에서, TFR과 관련된 하나 이상의 증상을 치료, 개선 또는 감소시키기 위해, 코르티코스테로이드, NSAID 및/또는 마약성 진통제를 포함하여 하나 이상의 제제를 대상체에 투여할 수 있다.

[0632] 일부 측면에서, 비-혈액성 독성은 종양 용해 증후군(TLS)이다. 일부 구현예에서, TLS는 Cairo-Bishop 등급제에 의해 명시된 기준에 따라 등급을 부여할 수 있다(Cairo and Bishop (2004) *Br J Haematol*, 127:3-11). 일부 구현예에서, 대상체에 고요산혈증을 감소시키기 위해 정맥내 수분 공급을 제공할 수 있다.

[0633] 일부 구현예에서, 대상체는 ECGS, LVEF를 모니터링하고 트로포닌-T 및 BNP의 수준을 모니터링하는 등에 의해 심장 독성에 대해 모니터링될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 심장 증상이 동반하는 트로포닌-T 및 BNP의 수준 상승이 관찰되면 잠재적으로 화합물 1의 보류 또는 일시 중단이 필요할 수 있는 심장 독성이 발생할 수 있다.

[0634] 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 TFR 또는 기타 비-혈액성 독성과 같은 비-혈액성 독성 또는 이의 특정 등급을 나타내는 것으로 확인된 경우, 면역 조절 화합물(예를 들어, 화합물 1)을 이용한 순환 요법은 변경될 수 있다. 일부 측면에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여 후에 대상체가 3급 이상의 TFR과 같은 3급 이상의 비-혈액성 독성이 있는 경우, 순환 요법은 변경된다. 일부 구현예에서, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 영구적으로 중단되거나 독성의 징후 또는 증상이 해결, 완화 또는 감소될 때까지 일시 중단된다. 독성의 하나 이상의 징후 또는 증상을 산정하기 위해 대상체에 대한 지속적인 모니터링을 수행할 수 있다. 일부 경우에, 독성이 해결되거나 감소되는 경우, 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)의 투여는 순환 요법을 중단하기 전과 동일한 용량 또는 투여 요법으로, 더 낮거나 감소된 용량으로, 및/또는 더 적은 빈도의 투여를 수반하는 투여 요법으로 재시작할 수 있다. 일부 구현예에서, 순환 요법을 재시작하는 경우에, 단위 용량은 적어도 (약)

또는 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 또는 60% 낮아지거나 감소된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 경우, 세포 요법을 중단하기 전의 단위 용량이 2mg(예를 들어, 5/7일 제공)이면, 단위 용량은 1mg(5/7일 제공)으로 감소한다. 일부 구현예에서, 단위 용량 감소 이후에도 3급 독성이 재발하면, 단위 용량을 더 줄일 수 있다. 일부 구현예에서, 단위 용량 감소 이후에도 4급 독성이 재발하면, 순환 요법은 영구적으로 중단될 수 있다. 일부 측면에서, 혈액성 독성이 순환 요법의 중단이 4주를 넘는 중증도인 경우, 순환 요법은 영구적으로 중단될 수 있다.

[0635] **V.제조품 및 키트**

[0636] 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2와 같은 면역 조절 의약물(면역 조절 화합물), 및 면역 요법(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편) 또는 T 세포 요법(예를 들어, 조작된 세포)을 위한 성분, 및/또는 이들의 조성물을 함유하는 제조품이 또한 제공된다. 제조품에는 용기 및 표지(label) 또는 용기 위의 또는 그와 연관된 포장 삽입물 등이 포함될 수 있다. 적합한 용기에는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, IV 용액백 등이 포함된다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성될 수 있다. 일부 구현예에서 용기는 조성물을 그 자체로 또는 병태를 치료, 예방 및/또는 진단하는 데 효과적인 다른 조성물과 조합하여 보유한다. 일부 구현예에서, 용기는 멸균 접근 포트를 갖는다. 예시적인 용기에는 주사용 바늘에 의해 천공될 수 있는 마개가 있는 것 또는 경구 투여 제제를 위한 병 또는 바이알을 포함하여 정맥 주사용 용액백, 바이알 등이 포함된다. 표지 또는 포장 삽입물은 조성물이 질병 또는 병태를 치료하는 데 사용되는 것임을 나타낼 수 있다.

[0637] 제조품은 (a) 면역 요법(예를 들어, T 세포 요법)에 사용되는 항체 또는 조작된 세포를 포함하는 조성물이 담긴 제1 용기; 및 (b) 면역 조절 화합물(예를 들어, 레날리도마이드, 화합물 1 또는 화합물 2)과 같은 제2 제제를 포함하는 조성물이 담긴 제2 용기를 포함한다. 제조품에는 조성물이 특정 병태를 치료하는 데 사용할 수 있음을 나타내는 포장 삽입물이 더 포함될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 제조품에는 약학적으로 허용 가능한 완충제를 포함하는 다른 용기 또는 동일한 용기가 추가로 포함될 수 있다. 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및/또는 주사기와 같이 다른 물질이 추가로 포함될 수 있다.

[0638] **VI.정의**

[0639] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어, 표기법 및 다른 기술 및 과학 용어 또는 전문 용어는 청구된 주제가 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명확성 및/또는 용이한 참조를 위해 본원에서 정의되며, 본원에 상기 정의를 포함하는 것이 당업계에서 일반적으로 이해되는 것과 실질적인 차이를 나타내는 것으로 반드시 해석되는 것은 아니다.

[0640] 본원에 사용된 바와 같이, "대상체(subject)"는 인간 또는 다른 동물과 같은 포유동물이며, 통상적으로 인간이다. 일부 구현예에서, 면역 조절 폴리펩타이드, 조작된 세포, 또는 조성물이 투여되는 대상체(예를 들어, 환자)는 포유동물, 통상적으로 영장류, 예컨대 인간이다. 일부 구현예에서, 영장류는 원숭이 또는 유인원이다. 대상체는 남성(수컷) 또는 여성(암컷)일 수 있으며, 유아, 소아, 청소년, 성인 및 노인 대상체를 포함한 임의의 적합한 연령일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 설치류와 같은 비영장류 포유동물이다.

[0641] 본원에서 사용된 바와 같은 "치료(treatment, treat, treating)"는 질병 또는 병태 또는 장애 또는 이와 관련된 증상, 역효과 또는 결과 또는 표현형의 완전한 또는 부분적인 개선 또는 감소를 지칭한다. 치료의 바람직한 효과는 질병의 발생 또는 재발의 예방, 증상의 완화, 질병의 직접적 또는 간접적인 병리적 결과 중 어느 하나의 감소, 전이 예방, 질병 진행의 속도 감소, 질병 상태의 개선 또는 완화 및 차도 또는 향상된 예후를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 상기 용어는 질병의 완전한 치료 또는 모든 증상이나 결과에 있어 임의의 증상이나 영향(들)의 완전한 제거를 의미하지 않는다.

[0642] 본원에서 사용된 바와 같은 "질병의 발병 지연(delaying development of a disease)"은 질병(예컨대 암)의 발병을 미룸, 방해, 늦춤, 지연, 안정화, 억제 및/또는 연기하는 것을 의미한다. 상기 지연은 치료 중인 개체 및/또는 질병의 이력에 따라 다양한 시간의 길이일 수 있다. 자명하게도, 충분하거나 유의미한 지연은 개체에 질병이 발병하지 않는다는 점에서 사실상 예방을 포함할 수 있다. 예를 들면, 전이의 발병과 같이 말기 암이 지연될 수 있다.

[0643] 본원에서 사용된 바와 같은 "예방(preventing)"은 질병에 걸릴 성향을 가질 수 있으나 아직 질병으로 진단되지 않은 대상체에서 질병의 발생 또는 재발과 관련하여 예방을 제공하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 세포 및 조성물은 질병의 발병을 지연시키거나 질병의 진행을 늦추는 데 사용된다.

[0644] 본원에서 사용된 바와 같이, 기능 또는 활성을 "억제(suppress)"한다는 것은 다른 조건과 비교하여 또는 대안적으로 관심 조건 또는 매개변수를 제외하고 달리 동일한 조건과 비교할 때 기능 또는 활성을 감소시키는 것이다. 예를 들어, 종양 성장을 억제하는 세포는 세포의 부재 시에 종양의 성장 속도에 비해 종양의 성장 속도를 감소시킨다.

[0645] 제제, 예를 들어 약학적 제형, 세포 또는 조성물의 "유효량(effective amount)"은 투여의 맥락에서, 치료적 또는 예방적 결과와 같은 원하는 결과를 달성하기 위해 투여량/양에서와 필요한 기간 동안의 효과적인 양을 지칭한다.

[0646] 제제, 예를 들어 약학적 제형 또는 조작된 세포의 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 예컨대 질병, 병태 또는 장애의 치료 및/또는 치료의 약동학적 또는 약력학적 효과를 위해 원하는 치료적 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량에서와 기간 동안의 효과적인 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 대상체의 질병 상태, 연령, 성별 및 체중 및 투여된 면역 조절 폴리펩타이드 또는 조작된 세포와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 방법은 면역 조절 폴리펩타이드, 조작된 세포, 또는 조성물을 유효량, 예를 들어 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0647] "예방적 유효량(prophylactically effective amount)"은 원하는 예방적 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량에서와 시간 동안의 효과적인 양을 지칭한다. 반드시는 아니나 통상적으로, 예방 단위 용량이 질병 이전 또는 초기 단계의 대상체에서 사용되기 때문에, 예방적 유효량은 치료적 유효량보다 적을 것이다.

[0648] 용어 "약학적 제형(pharmaceutical formulation)"은 그 안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적일 수 있도록 하는 형태이고, 상기 제형이 투여되는 대상체에 허용 가능하지 않을 정도로 독성인 추가 성분을 함유하지 않는 제제(preparation)를 지칭한다.

[0649] "약학적으로 허용 가능한 운반체(pharmaceutically acceptable carrier)"는 활성 성분 외의 약학적 제형 안에 있는 성분을 지칭하고, 이는 대상체에 무독성이다. 약학적으로 허용 가능한 운반체는 완충제, 부형제, 안정제 또는 보존제를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0650] 본원에 사용된 바와 같이, 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치가 서열 목록에 제시된 것과 같은 개시된 서열의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치에 "해당(correspond to)"한다는 기재는 GAP 알고리즘과 같은 표준 정렬 알고리즘을 사용하여 동일성을 극대화하기 위해 개시된 서열과 정렬시 확인된 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치를 지칭한다. 서열을 정렬함으로써, 당업자는 예를 들어 보존되고 동일한 아미노산 잔기를 가이드로 사용하여 해당하는 잔기를 확인할 수 있다. 일반적으로, 해당 위치를 확인하기 위해, 아미노산 서열은 가장 높은 순서의 일치가 수득되도록 정렬된다(예를 들어 문헌[Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New.Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; and Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; Carrillo et al. (1988) SIAM J Applied Math 48: 1073] 참조).

[0651] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "벡터(vector)"는 이에 연결된 다른 핵산을 번식시킬 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 상기 용어는 자가-복제 핵산 구조로서의 벡터 및 이것이 도입된 숙주 세포의 유전체에 편입된 벡터를 포함한다. 특정 벡터는 이것이 작동 가능하게 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 상기 벡터는 본원에서 "발현 벡터(expression vector)"로 지칭된다. 벡터 중에는 레트로바이러스, 예를 들어 감마레트로바이러스 및 렌티바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터가 있다.

[0652] 용어 "숙주 세포(host cell)" "숙주 세포주(host cell line)" 및 "숙주 세포 배양물(host cell culture)"은 상호 교환적으로 사용되며, 상기 세포의 자손을 포함하여 외인성 핵산이 도입된 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 "형질 전환체(transformants)" 및 "형질 전환된 세포(transformed cells)"를 포함하고, 이는 1차 형질 전환된 세포 및 계대 수(number of passages)에 관계없이 이로부터 유래된 자손을 포함한다. 자손은 핵산 함량에서 모세포와 완전히 동일하지 않을 수 있으나 돌연변이를 함유할 수 있다. 원래 형질 전환된 세포에서 선별되거나 선택된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손이 본원에 포함된다.

[0653] 본원에 사용된 바와 같이, 세포 또는 세포의 집단이 특정 표지자에 대해 "양성(positive)"이라는 진술은 특정 표지자, 통상적으로 표면 표지자가 세포 상에 또는 세포 내에 검출 가능하게 존재함을 지칭한다. 표면 표지자를 언급할 때, 상기 용어는 유세포 분석에 의해, 예를 들어, 이 표지자에 특이적으로 결합하는 항체로 염색하고 상

기 항체를 검출함으로써 검출된 바와 같은 표면 발현의 존재를 지칭하며, 이 염색은 달리 동일한 조건 하에서 동종형-매칭된 대조군으로 같은 절차를 수행하여 검출된 염색보다 실질적으로 상위 수준에서 및/또는 표지자에 대해 양성인 것으로 공지된 세포에 대한 것과 실질적으로 유사한 수준에서 및/또는 표지자에 대해 음성인 것으로 공지된 세포에 대한 것보다 실질적으로 더 높은 수준에서 유세포 분석에 의해 검출 가능하다.

[0654] 본원에 사용된 바와 같이, 세포 또는 세포의 집단이 특정 표지자에 대해 "음성(negative)"이라는 진술은 특정 표지자, 통상적으로 표면 표지자가 세포 상에 또는 세포 내에 실질적으로 검출 가능하게 존재하지 않음을 지칭한다. 표면 표지자를 언급할 때, 상기 용어는 유세포 분석에 의해, 예를 들어, 이 표지자에 특이적으로 결합하는 항체로 염색하고 상기 항체를 검출함으로써 검출된 바와 같은 표면 발현의 부재를 지칭하며, 이 염색은 달리 동일한 조건 하에서 동종형-매칭된 대조군으로 같은 절차를 수행하여 검출된 염색보다 실질적으로 상위 수준에서 및/또는 표지자에 대해 양성인 것으로 공지된 세포에 대한 것보다 실질적으로 더 낮은 수준에서 및/또는 표지자에 대해 음성인 것으로 공지된 세포에 대한 것과 비교하여 실질적으로 유사한 수준에서 유세포 분석에 의해 검출되지 않는다.

[0655] 아미노산 치환은 폴리펩타이드에서 하나의 아미노산을 다른 아미노산으로 대체하는 것을 포함할 수 있다. 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비보존적 아미노산 치환일 수 있다. 아미노산 치환은 관심 결합 분자(예를 들어, 항체)에 도입될 수 있고, 그 산물은 원하는 활성, 예를 들어 유지/향상된 항원 결합, 감소된 면역원성 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 선별된다.

[0656] 아미노산은 일반적으로 하기와 같은 공통적인 측쇄(side-chain) 특성에 따라 그룹화될 수 있다:

[0657] (1) 소수성: 노르루신(Norleucine), Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0658] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0659] (3) 산성: Asp, Glu;

[0660] (4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0661] (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro;

[0662] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0663] 일부 구현예에서, 보존적 치환은 상기 클래스 중 하나의 멤버를 동일한 클래스의 다른 멤버로 교환하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 비보존적 아미노산 치환은 상기 클래스 중 하나의 멤버를 다른 클래스로 교환하는 것을 포함할 수 있다.

[0664] 본원에 사용된 바와 같이, "아미노산 서열 동일성 백분율(percent (%) amino acid sequence identity)"및 "동일성 백분율(percent identity)"이 아미노산 서열(기준 폴리펩타이드 서열)에 대하여 사용될 때, 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않고 최대 백분율의 서열 동일성을 달성하기 위해 서열을 정렬하고 필요하다면 갭을 도입한 후 기준 폴리펩타이드 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열(예를 들어, 대상체 항체 또는 단편) 내 아미노산 잔기의 백분율로 정의된다. 아미노산 서열 동일성 백분율을 결정하기 위한 목적의 정렬은 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 이용하여 다양한 방법으로 달성될 수 있다. 서열을 정렬하기 위한 적절한 매개변수는 비교되는 서열의 전장에 대한 최대 정렬 달성을 위해 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 결정될 수 있다.

[0665] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태("a" "an"및 "the"는 문맥상 명백하게 다르게 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 예를 들어, 단수 형태("a"또는 "an"는 "적어도 하나(at least one)"또는 "하나 이상(one or more)"을 의미한다. 본원에 기재된 측면 및 변형은 측면 및 변형으로 "구성되는(consisting)"및/또는 "본질적으로 구성되는(consisting essentially of)"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0666] 본 개시 전체에서, 청구된 주제의 다양한 측면이 범위 형식으로 제시된다. 범위 형식의 기재는 단지 편의 및 간결성을 위한 것이며 청구된 주제의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안된다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 범위의 기재는 모든 가능한 하위 범위 및 상기 범위 내의 개별 수치를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 값의 범위가 제공되는 경우, 상기 범위의 상한 내지 하한 사이 각각의 사이에 오는 값과 상기 언급된 범위에서 임의의 다르게 언급되거나 사이에 오는 값은 청구된 주제 내에 포함되는 것으로 이해된다. 상기 더 작은 범위의 상한 내지 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 배제된 한계를 조건으로 청구된 주제 내에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또

는 둘 모두를 포함하는 경우, 상기 포함된 한계 중 하나 또는 둘 모두를 제외한 범위도 청구된 주제에 포함된다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.

[0667] 본원에 사용된 용어 "약(about)"은 본 기술 분야에 용이하게 공지된 각각의 값에 대한 일반적인 오차 범위를 지칭한다. 본원에서 "약(about)"의 값 또는 매개변수에 대한 언급은 상기 값 또는 매개변수 자체에 관한 구현예를 포함(기술)한다. 예를 들어, "약 X"를 지칭하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다.

[0668] 본원에 사용된 바와 같이, 조성물(composition)은 세포를 포함하여 둘 이상의 산물, 물질 또는 화합물의 임의의 혼합물을 지칭한다. 이는 용액, 현탁액, 액체, 분말, 페이스트, 수성, 비수성 또는 이들의 임의의 조합물일 수 있다.

[0669] **VII.예시적인 구현예**

[0670] 제공된 구현예 중에는 하기가 있다:

[0671] 1. T 세포 활성을 위한 또는 이를 구조하기 위한 방법에 있어서, 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택된 면역 조절 화합물의 유효량에 탈진된 표현형을 가진 복수의 T 세포를 노출하는 단계를 포함하는, 방법.

[0672] 2. 구현예 1에 있어서, 하나 이상의 T 세포는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0673] 3. T 세포 활성 또는 효능을 증가시키고 T 세포 탈진의 시작을 예방 또는 억제, 감소 또는 지연시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택된 면역 조절 화합물의 유효량에 복수의 T 세포를 노출하는 단계를 포함하며, 상기 노출하는 단계의 적어도 일부는 상기 화합물의 부재 하에서 상기 복수의 T 세포 내의 탈진된 표현형을 유도하거나 유도할 수 있는 조건 하에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0674] 4. 구현예 3에 있어서, 상기 조건은 T 세포 자극 조건을 포함하며, 선택적으로 상기 복수의 T 세포에서 신호를 자극할 수 있는 적어도 하나의 T 세포 자극제에 노출을 포함하며, 상기 신호는 선택적으로 1차 및/또는 공자극 신호를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0675] 5. 구현예 4에 있어서, 상기 조건은 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제에 대한 지속적이거나, 반복적이거나 오래 계속되는 또는 장기간의 노출을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0676] 6. 구현예 4 또는 구현예 5에 있어서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 다클론 제제(polyclonal agent), 상기 복수의 T 세포에서 발현되는 수용체에 의해 특이적으로 인식되는 항원 또는 상기 복수의 T 세포에 의해 발현되는 항원 수용체에 의해 결합되는 제제를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0677] 7. 구현예 4 내지 6에 있어서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 PMA 및 이오노마이신이거나 이를 포함하거나 또는 T 세포 작용제 또는 T 세포 수용체 복합체 작용제이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0678] 8. 구현예 7에 있어서, 상기 제제는 TCR 복합체의 멤버에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 상기 제제는 CD3에, 선택적으로 CD3제타에 특이적으로 결합하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0679] 9. 구현예 8에 있어서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 항-CD3 항체를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0680] 10. 구현예 4 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 T 세포 공자극 분자에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 상기 T 세포 공자극 분자는 CD28, CD137(4-1-BB), OX40, CD40L 또는 ICOS이거나 또는 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 T 세포 공자극 분자에 특이적으로 결합하는 제제를 더 포함하고, 선택적으로 상기 T 세포 공자극 분자는 CD28, CD137(4-1-BB), OX40, CD40L 또는 ICOS인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0681] 11. 구현예 10에 있어서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 항-CD28 항체를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0682] 12. 구현예 4 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 하나 이상의 상기 복수의 T 세포에 의해 발현되는 항원 수용체에 의해 인식되는 MHC-펩타이드 복합체, 또는 하나 이상의 상기 복수의 T 세포에 의해 발현되는 항원 수용체에 의해 인식되는 항원을 포함하거나 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0683] 13. 구현예 3 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 복수의 T 세포 중 하나 이상은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0684] 14. 구현예 13에 있어서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 상기 재조합 항원 수용체에 결합하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0685] 15. 구현예 14에 있어서, 상기 적어도 하나의 T 세포 자극제는 상기 재조합 항원 수용체에 의해 인식되거나 결합되는 상기 표적 항원 또는 이의 일부이거나 이를 포함하고 및/또는 상기 조건은 상기 표적 항원에 대한 노출을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0686] 16. 구현예 13 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 상기 재조합 항원 수용체는 재조합 T 세포 수용체(TCR)인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0687] 17. 구현예 13 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 재조합 항원 수용체는 키메라 항원 수용체(CAR)인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0688] 18. 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 T 세포는 1차 인간 T 세포이고, 선택적으로 대상체로부터 유래한 것임을 특징으로 하는, 방법.

[0689] 19. 구현예 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 노출하는 단계는 생체 외 시험으로 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0690] 20. 구현예 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 노출하는 단계는 생체 내에서 수행되고:

[0691] 상기 노출하는 단계는 대상체에 상기 화합물의 투여를 포함하고, 선택적으로 T 세포는 상기 대상체로부터 유래하는 것이고, 상기 화합물의 투여는 상기 대상체에 대한 것이고/거나;

[0692] 상기 노출하는 단계는 대상체에 상기 복수의 T 세포의 투여를 포함하고, 선택적으로 상기 T 세포는 상기 대상체로부터 유래하는 것이고, 상기 화합물의 투여는 상기 대상체에 대한 것임을 특징으로 하는, 방법.

[0693] 21. 구현예 20에 있어서,

[0694] 상기 노출은 상기 화합물의 상기 투여를 포함하고, 상기 노출하는 단계 전에, 상기 대상체는 질병 또는 병태를 치료하기 위해 대상체에 상기 복수의 T 세포를 포함한 조성물을 투여받았고, 선택적으로 상기 표적 항원은 상기 질병 또는 병태와 관련되거나; 또는

[0695] 상기 노출은 질병 또는 병태를 치료하기 위해 상기 대상체에 상기 T 세포의 투여를 포함하고, 선택적으로 상기 표적 항원은 상기 질병 또는 병태와 관련되어 있고, 여기서 상기 노출하는 단계 전에, 상기 대상체는 상기 화합물을 투여받았거나; 또는

[0696] 상기 노출은 질병 또는 병태를 치료하기 위해 상기 대상체에 상기 T 세포의 투여를 포함하고, 선택적으로 상기 표적 항원은 상기 질병 또는 병태와 관련되어 있고, 상기 대상체에 상기 화합물의 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0697] 22. 치료 방법으로서, 상기 방법은 대상체에 면역 조절 화합물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 면역 조절 화합물은 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 (a) 상기 대상체는 상기 화합물의 투여 전에, 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함하는 T 세포 요법을 투여받았거나, (b) 상기 화합물의 투여 전 또는 투여 시에, 상기 대상체 또는 상기 대상체의 혈액 샘플은 재조합 항원 수용체를 발현하는 하나 이상의 T 세포를 함유하거나 함유한 것으로 확인되고,

[0698] 여기서 상기 화합물의 투여 시에:

[0699] (i) 상기 대상체 내의 재조합 수용체-발현 T 세포 중 하나 이상은 탈진된 표현형을 가지고;

[0700] (ii) 상기 대상체 내의 재조합 수용체-발현 T 세포 중 하나 이상은 탈진된 표현형을 가진 것으로 확인되고;

[0701] (iii) 하나 이상의 재조합 수용체-발현 T 세포의 탈진된 표현형 또는 이를 나타내는 표지자나 매개변수가 상기 대상체 내에서 또는 상기 대상체의 생물학적 샘플에서 검출되거나 측정되었고;

[0702] (iv) 상기 대상체의 생물학적 샘플 내 총 재조합 수용체-발현 T 세포의 적어도 (약) 10%, 적어도 (약) 20%, 적어도 (약) 30%, 적어도 (약) 40% 또는 적어도 (약) 50%는 탈진된 표현형을 가지고; 및/또는

[0703] (v) 상기 대상체의 생물학적 샘플 내 재조합 수용체-발현 T 세포의 (약) 10% 초과, (약) 20% 초과 , (약) 30% 초과 , (약) 40% 초과 또는 (약) 50% 초과는 이전 시간 지점에서 비교대상 생물학적 샘플 내에 탈진된 표현형을 가진 재조합 수용체-발현 세포의 백분율과 비교하여 탈진된 표현형을 가지는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0704] 23. 치료 방법으로서, 상기 방법은:

[0705] (a) 면역 조절 화합물의 투여를 위한 후보로 대상체를 선택하는 단계 - 상기 선택된 대상체는 탈진된 재조합 수용체-발현 T 세포를 가짐 -; 및

[0706] (b) 상기 대상체에 상기 면역 조절 화합물을 투여하는 단계 - 여기서 상기 면역 조절 화합물은 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination), 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물 중에서 선택됨 -;를 포함하는, 방법.

[0707] 24. 구현예 23에 있어서, 상기 선택된 대상체의 또는 그로부터 유래한 조직, 종양, 생물학적 체액 또는 생물학적 샘플은:

[0708] (i) 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하고 탈진된 표현형을 가진, 하나 이상의 T 세포를 포함하고;

[0709] (ii) 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 포함하고 - 여기서 상기 재조합 수용체를 발현하는 상기 조직, 체액, 종양 또는 샘플 내 T 세포의 적어도 (약) 10%, 적어도 (약) 20%, 적어도 (약) 30%, 적어도 (약) 40%, 적어도 (약) 50%, 적어도 (약) 60%, 적어도 (약) 70% 또는 적어도 (약) 80%는 탈진된 표현형을 가짐 -; 및/또는

[0710] (iii) 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 포함하고, 여기서 상기 재조합 항원 수용체를 발현하는 상기 선택된 대상체의 또는 그로부터 유래한 조직, 종양, 체액 또는 샘플 내의 T 세포의 (약) 10% 초과 이상, (약) 20% 초과 이상, (약) 30% 초과 이상, (약) 40% 초과 이상, 또는 (약) 50% 초과 이상, 또는 2배 초과 이상, 또는 3배 초과 이상, 또는 5배 초과 이상, 또는 10배 초과 이상이, 더 이전 시점에 탈진된 표현형을 가졌던 상기 대상체로부터 유래한 상기 또는 비교대상 체액, 조직, 종양 또는 샘플 내의 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 백분율 또는 숫자와 비교하여, 탈진된 표현형을 가지는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0711] 25. 구현예 23에 있어서, 상기 대상체의 상기 선택은 상기 선택된 대상체의 또는 그로부터 유래한 조직, 종양, 생물학적 체액 또는 생물학적 샘플이:

[0712] (i) 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하고 탈진된 표현형을 가진, 하나 이상의 T 세포를 포함하고;

[0713] (ii) 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 포함하고 - 여기서 상기 재조합 수용체를 발현하는 상기 조직, 체액, 종양 또는 샘플 내 T 세포의 적어도 (약) 10%, 적어도 (약) 20%, 적어도 (약) 30%, 적어도 (약) 40%, 적어도 (약) 50%, 적어도 (약) 60%, 적어도 (약) 70% 또는 적어도 (약) 80%는 탈진된 표현형을 가짐 -; 및/또는

[0714] (iii) 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 포함하는 - 여기서 상기 재조합 항원 수용체를 발현하는 상기 선택된 대상체의 또는 그로부터 유래한 조직, 종양, 체액 또는 샘플 내의 T 세포의 (약) 10% 초과 이상, (약) 20% 초과 이상, (약) 30% 초과 이상, (약) 40% 초과 이상, 또는 (약) 50% 초과

이상, 또는 2배 초과 이상, 또는 3배 초과 이상, 또는 5배 초과 이상, 또는 10배 초과 이상이, 더 이전 시점에 탈진된 표현형을 가졌던 상기 대상체로부터 유래한 상기 또는 비교대상 체액, 조직, 종양 또는 샘플 내의 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 백분율 또는 숫자와 비교하여, 탈진된 표현형을 가짐 - 것을 결정하는 단계를 포함하거나 또는 그 결정에 기초하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0715] 26. 구현예 24 또는 구현예 25에 있어서, 상기 화합물의 상기 투여 전에, 상기 대상체는 상기 재조합 수용체를 발현하는 복수의 T 세포를 투여받았고 선택적으로 여기서 상기 더 이전 시점은 상기 T 세포의 투여 다음이고 상기 선택 이전인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0716] 27. 구현예 24 또는 구현예 25 또는 구현예 26에 있어서, 상기 이전 시점은:

[0717] 상기 선택된 대상체에 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 투여 다음 시점이고; 상기 결정 또는 선택하기 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일 또는 그 이상 전 내에서 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 피크 또는 최대 수준이 상기 대상체의 혈액에서 검출 가능한 시점 또는 그 전 시점인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0718] 28. 구현예 23 내지 27 중 어느 하나에 있어서,

[0719] 상기 T 세포 요법의 투여 시에 상기 대상체는 질병 또는 병태를 가졌고;

[0720] 상기 T 세포 요법의 투여 시 및 상기 화합물의 투여 시에 상기 대상체는 질병 또는 병태를 가졌고;

[0721] 상기 T 세포 요법의 투여 시에 상기 대상체는 질병 또는 병태를 가졌고, 상기 화합물의 투여 시에 상기 질병 또는 병태가 재발했거나 또는 진행되었거나 또는 상기 T 세포 요법의 투여 이후 상기 대상체에서 상기 화합물에 반응하지 않는 것으로 판단된 것을 특징으로 하는, 방법.

[0722] 29. 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, T 세포 또는 T 세포의 집단과 관련하여, 상기 탈진 표현형은:

[0723] 동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, T 세포 또는 T 세포들 상에서 표면 발현의 수준 또는 정도의 증가 또는 하나 이상의 탈진 표지자, 선택적으로 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탈진 표지자의 표면 발현을 나타내는 상기 T 세포의 집단의 백분율의 증가; 또는

[0724] 동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제에 노출 시 상기 T 세포 또는 T 세포의 집단에 의해 나타나는 활성의 수준 또는 정도의 감소를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0725] 30. 구현예 29에 있어서, 상기 수준, 정도 또는 백분율의 증가는 (약) 1.2배 이상, (약) 1.5배 이상, (약) 2.0배 이상, (약) 3배 이상, (약) 4배 이상, (약) 5배 이상, (약) 6배 이상, (약) 7배 이상, (약) 8배 이상, (약) 9배 이상, (약) 10배 또는 그 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

[0726] 31. 구현예 29에 있어서, 상기 수준, 정도 또는 백분율의 감소는 (약) 1.2배 이상, (약) 1.5배 이상, (약) 2.0배 이상, (약) 3배 이상, (약) 4배 이상, (약) 5배 이상, (약) 6배 이상, (약) 7배 이상, (약) 8배 이상, (약) 9배 이상, (약) 10배 또는 그 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

[0727] 32. 구현예 29 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 기준 T 세포 집단은 비-탈진된 표현형을 가진 것으로 알려진 T 세포의 집단이거나, 나이브 T 세포의 집단이거나, 중앙 기억 T 세포의 집단이거나, 또는 줄기 중앙 기억 T 세포의 집단이고, 선택적으로 이들은 동일한 대상체로부터 유래했거나 또는 상기 대상체와 동일한 종의 것이고, 이 대상체로부터 상기 탈진된 표현형을 갖는 상기 T 세포 또는 T 세포들이 유래되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0728] 33. 구현예 29 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 기준 T 세포 집단은 (a) 상기 탈진된 표현형을 갖는 상기 T 세포 또는 T 세포들이 유래한 대상체의 혈액으로부터 단리된 벌크 T 세포를 포함하는 대상체 일치 집단(subject-matched population)이고, 선택적으로 상기 벌크 T 세포는 상기 재조합 수용체를 발현하지 않고 및/또는 (b) 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량의 투여를 받기 전에, 상기 탈진된 표현형을 갖는 상기 T 세포 또는 T 세포들이 유래한 대상체로부터 수득되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0729] 34. 구현예 29 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 기준 T 세포 집단은 상기 T 세포 요법의 샘플을 포함하는 조성물이거나, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하는 약학 조성물이고, 상기 대상체에 투여하기 전에 선택적으로 상기 조성물은 냉동 보존된 샘플인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0730] 35. 구현예 29 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 탈진 표지자의 하나 이상은 억제성 수용체인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0731] 36. 구현예 29 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 탈진 표지자의 하나 이상은 PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, 2B4, CD160, CD39, VISTA 및 TIGIT 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0732] 37. 구현예 29 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 상기 "활성"은 염증성 사이토카인의 하나 또는 조합의 증식, 세포 독성 또는 생산 중 하나 이상이고, 선택적으로 상기 사이토카인의 하나 또는 조합은 IL-2, IFN-감마 및 TNF-알파로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0733] 38. 구현예 29 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제에 노출은 상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제, 선택적으로 상기 재조합 수용체에 결합하는 제제와의 인큐베이션을 포함하고, 상기 항원은 선택적으로 상기 표적 항원인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0734] 39. 구현예 38에 있어서, 상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제는 항원-발현 표적 세포, 선택적으로 상기 질병, 장애 또는 병태의 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0735] 40. 구현예 2 및 13 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 질병, 장애 또는 병태의 세포 또는 조직과 관련되고, 이에 특이적이고 및/또는 이에서 발현되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0736] 41. 구현예 2 및 13 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 종양 항원인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0737] 42. 구현예 2 및 13 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 αvβ6 인테그린(avb6 integrin), B 세포 성숙 항원(BCMA), BAFF-R, B7-H3, B7-H6, 탄산 탈수 효소 9(CA9; CAIX 또는 G250으로도 공지), 암 고환 항원, 암/고환 항원 1B(CTAG; NY-ESO-1 및 LAGE-2로도 공지), 암배아 항원(CEA), 사이클린, 사이클린 A2, C-C 모티프 케모카인 리간드 1(CCL-1), CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD123, CD133, CD138, CD171, CS-1, 콘드로이틴 황산 프로테오글리칸 4(chondroitin sulfate proteoglycan 4, CSPG4), 표피 성장 인자 단백질(EGFR), 절단형 표피 성장 인자 단백질(tEGFR), 타입 III 표피 성장 인자 수용체 돌연변이(EGFR vIII), 상피 당단백질 2(EPG-2), 상피 당단백질 40(EPG-40), 에프린B2, 에프린 수용체 A2(EPHa2), 에스트로겐 수용체, Fc 수용체 유사 5(FCRL5; Fc 수용체 동족체 5 또는 FCRH5로도 공지), 태아 아세틸콜린 수용체(태아 AchR), 엽산 결합 단백질(FBP), 엽산 수용체 알파, 강글리오사이드 GD2, O-아세틸화 GD2(OGD2), 강글리오사이드 GD3, 당단백질 100(gp100), 글리피칸-3(GPC3), G 단백질 결합 수용체 5D(GPCR5D), Her2/neu(수용체 티로신 키나아제 erb-B2), Her3(erb-B3), Her4(erb-B4), erbB 이량체, 인간 고분자량 흑색종 관련 항원(HMW-MAA), B형 간염 표면 항원, 인간 백혈구 항원 A1(HLA-A1), 인간 백혈구 항원 A2(HLA-A2), IL-22 수용체 알파(IL-22Rα), IL-13 수용체 알파 2(IL-13Rα2), 키나아제 삽입 도메인 수용체(kinase insert domain receptor, kdr), 카파 경쇄, L1 세포 부착 분자(L1-CAM), L1-CAM의 CE7 에피토프, 8족 A 멤버를 함유하는 류신 풍부 반복(Leucine Rich Repeat Containing 8 Family Member A, LRRC8A), 루이스 Y, 흑색종 관련 항원(MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A10, 메소텔린(MSLN), c-Met, 뮤린 시토메갈로 바이러스(CMV), 뮤신 1(MUC1), MUC16, 자연 살생 2 그룹 D 멤버(NKG2D) 리간드, 멜란 A(MART-1), 신경 세포 부착 분자(NCAM), 종양태아성 항원, 흑색종 우선 발현 항원(PRAME), 프로게스테론 수용체, 전립선 특이적 항원, 전립선 줄기세포 항원(PSCA), 전립선 특이적 막 항원(PSMA), 수용체 티로신 키나아제 유사 희귀 수용체 1(ROR1), 서바이빈(survivin), TACI, 영양막 당단백질(TPBG; 5T4로도 공지), 종양 관련 당단백질 72(TAG72), 티로시나아제 관련 단백질 1(TRP1; TYRP1 또는 gp75로도 공지), 티로시나아제 관련 단백질 2(TRP2; 도파크롬 타우토메라제, 도파크롬 델타 이성화 효소 또는 DCT로도 공지), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR), 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2), 빌름스 종양 1(WT-1), 병원체 특이적 또는 병원체 발현 항원, 또는 보편적 꼬리표(universal tag) 관련 항원, 및/또는 비오틴화 분자들, 및/또는 HIV, HCV, HBV 또는 다른 병원체에 의해 발현된 분자들 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0738] 43. 구현예 1 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 상기 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양 또는 B 세포 유래 악성 종양인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0739] 44. 구현예 1 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0740] 45. 구현예 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 CD19인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0741] 46. 구현예 1 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 상기 질병 또는 병태는 다발성 골수종인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0742] 47. 구현예 1 내지 43 및 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 BCMA, G 단백질 결합 수용체 C 클래스 5

그룹 D 멤버(GPRC5D), CD38(환형 ADP 리보오스 가수 분해 효소), CD138(신데칸-1, 신데칸, SYN-1), CS-1(CS1, CD2 서브세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319 및 19A24), BAFF-R, TACI 또는 FcRH5인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0743] 48. 구현예 1 내지 43, 46 및 47 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 BCMA인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0744] 49. 구현예 22 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 혈액 샘플인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0745] 50. 구현예 22 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 종양 샘플, 선택적으로 종양 생검 샘플인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0746] 51. 치료 방법으로서, 상기 방법은 (a) 암에 걸린 대상체에 T 세포 요법을 투여하는 단계 - 상기 T 세포 요법은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함함 -; 및 (b) 상기 대상체에 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination) 및/또는 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택된 면역 조절 화합물을 투여하는 단계를 포함하고, 이에 의해, 상기 요법과 상기 화합물의 상기 투여 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 증폭 또는 활성을 나타내는 인자 및 반응의 지속성을 나타내는 인자가 기준 방법과 비교하여 증가되며, 여기서:

[0747] 상기 기준 방법은 (a)의 투여하는 단계를 단독으로 포함하거나, 또는 상기 면역 조절 화합물의 투여 없이 (a)의 투여를 포함하며;

[0748] 상기 증폭 또는 활성을 나타내는 인자는 (i) 상기 투여 이후에 상기 대상체의 혈액 또는 암에서 관찰되는 T 세포의 최대수의 측정치, (ii) 상기 투여와 상기 대상체의 혈액 또는 암에서 T 세포의 상기 최대수 도달 사이의 경과한 일수(number of days), (iii) 시간에 따른 CAR-발현 세포의 곡선 하 면적(AUC) 또는 (iv) 상기 대상체에서 반응의 정도를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0749] 52. 구현예 51에 있어서, 상기 반응의 지속성의 측정치는 무진행 생존, 생존, 또는 최적 반응의 지속의 시간인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0750] 53. 구현예 51 또는 구현예 52에 있어서, 상기 기준 방법은 IL-2의 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0751] 54. 치료 방법으로서, 상기 방법은:

[0752] (a) 암에 걸린 대상체에 T 세포 요법을 투여하는 단계 - 상기 T 세포 요법은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함함 -; 및

[0753] (b) 상기 대상체에 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination) 및/또는 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택된 면역 조절 화합물을 하기에 대하여 효과적인 양, 기간 및/또는 빈도로 투여하는 단계 - 여기서:

[0754] (1) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 상기 T 세포의 노출 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는, 상기 대상체에서 나이브 또는 비탈진된 T 세포의 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져옴; 또는

[0755] (2) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 상기 T 세포의 노출 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는, 상기 대상체에서 나이브 또는 비탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연함; 또는

[0756] (3) 상기 대상체의 상기 투여의 부재와 비교하여, 상기 대상체에서, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는 탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형을 역전시킴;

[0757] - 를 포함하는, 방법.

[0758] 55. 구현예 54에 있어서, 상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하고/거나 상기 탈진 표현형을 역전시키기에 효과적인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0759] 56. 구현예 55에 있어서, 상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하기에 효과적인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0760] 57. 구현예 54에 있어서, 상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하고 상기 탈진 표현형을 역전시키기에 효과적인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0761] 58. 치료 방법으로서, 상기 방법은:

[0762] (a) 암에 걸린 대상체에 T 세포 요법을 투여하는 단계 - 상기 T 세포 요법은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함함 -; 및

[0763] (b) 상기 대상체에 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination) 및/또는 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택된 면역 조절 화합물을 하기에 대하여 효과적인 양, 기간 및/또는 빈도로 투여하는 단계 - 여기서:

[0764] (1) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 상기 T 세포의 노출 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는, 상기 대상체에서 나이브 또는 비탈진된 T 세포의 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져옴; 또는

[0765] (2) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 상기 T 세포의 노출 이후에, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는, 상기 대상체에서 나이브 또는 비탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연함; 또는

[0766] (3) 상기 대상체의 상기 투여의 부재와 비교하여, 상기 대상체에서, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 선택적으로 포함하는 탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형을 역전시킴;

[0767] - 를 포함하는, 방법.

[0768] 59. 구현예 58에 있어서, 상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하고/거나 상기 탈진 표현형을 역전시키기에 효과적인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0769] 60. 구현예 59에 있어서, 상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하기에 효과적인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0770] 61. 구현예 58에 있어서, 상기 양, 기간 및/또는 빈도는 (i) 상기 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하고 상기 탈진 표현형을 역전시키기에 효과적인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0771] 62. 구현예 20 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역 조절 화합물은 투여하는 1일당 (약) 1mg 내지 50mg, 투여하는 1일당 (약) 1mg 내지 25mg, 투여하는 1일당 (약) 1mg 내지 10mg, 투여하는 1일당 (약) 1mg 내지 5mg, 투여하는 1일당 (약) 5mg 내지 50mg, 투여하는 1일당 (약) 5mg 내지 25mg, 투여하는 1일당 (약) 5mg 내지 10mg의 유효량으로 투여하는 것을 특징으로 하는, 방법.

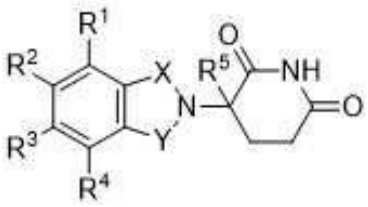
[0772] 63. 구현예 20 내지 62 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여는 (i) 1주일이 넘는 기간 동안 매일, (ii) 1주일이 넘는 기간 동안 일주일당 6일 이내의 기간 동안 1일당, (iii) 1주일이 넘는 기간 동안 일주일당 5일 이내의 기간 동안 1일당, 또는 (iv) 1주일이 넘는 기간 동안 일주일당 4일 이내의 기간 동안 1일당 상기 화합물의 유효량의 투여를 포함하는 순환 요법으로 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0773] 64. 구현예 20 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여는 1주일이 넘는 기간 동안 일주일당 5일 이내의 기간 동안 1일당 상기 화합물의 유효량의 투여를 포함하는 순환 요법으로 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0774] 65. 구현예 1 내지 64 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 이카로스(IKZF1)를 고갈시키거나 분해하는 것을

특징으로 하는, 방법.

[0775] 66. 구현예 1 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 다음과 같은 구조의 화합물:

[0776] 

[0777] - 여기서,

[0778] X와 Y 중 하나는 -C(O)- 이고, X와 Y 중 다른 하나는 -C(O)- 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0779] (1) R^1, R^2, R^3, 및 R^4의 각각은 독립적으로 할로(halo), 1 내지 4개 탄소 원자의 알킬, 또는 1 내지 4개 탄소 원자의 알콕시이고, 또는

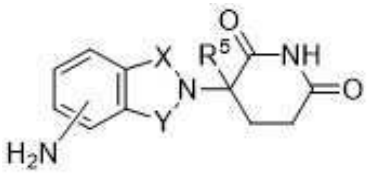
[0780] (2) R^1, R^3, R^4, 및 R^5 중 하나는 $-NHR^a$이고 R^1, R^2, R^3, 및 R^4 중 나머지는 수소이고, R^a는 수소 또는 1 내지 8개 탄소 원자의 알킬이고;

[0781] R^5는 수소 또는 1 내지 8개 탄소 원자의 알킬, 벤질, 또는 할로이고;

[0782] 단, X와 Y가 -C(O)- 이고, (i) R^1, R^2, R^3, 및 R^4의 각각이 플루오로(fluoro)이거나 (ii) R^1, R^2, R^3, 및 R^4 중 하나가 아미노(amino)인 경우, R^5는 수소 이외의 것임, -

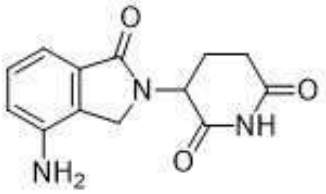
[0783] 또는 약학적으로 허용 가능한 염인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0784] 67. 구현예 1 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 다음과 같은 구조의 화합물:

[0785] 

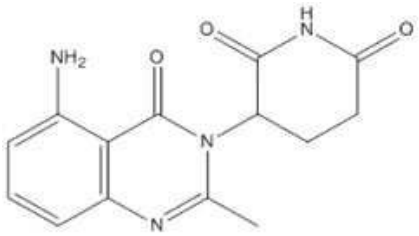
[0786] - 여기서, X와 Y 중 하나는 -C(O)- 이고, X와 Y 중 다른 하나는 -C(O)- 또는 $-CH_2-$ 이고, R^5는 수소 또는 저급 알킬임, -

[0787] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0788] 68. 구현예 1 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 다음과 같은 구조를 가진 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온:  , 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이거나 이를 포함하는 화합물인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0789] 69. 구현예 1 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온인 것을 특징으로 하는, 방법.

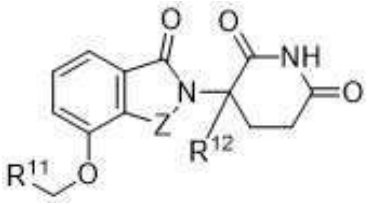
[0790] 70. 구현예 1 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 다음과 같은 구조를 가진 3-(5-아미노-2-메틸-



4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온:: , 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이거나 이를 포함하는 화합물인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0791] 71. 구현예 1 내지 65 및 70 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0792] 72. 구현예 1 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 다음과 같은 구조의 화합물:

[0793] 

[0794] - 여기서:

[0795] Z는 C=O 또는 CH_2이고;

[0796] R^{11}은 $-Z^1-R^{13}$이고;

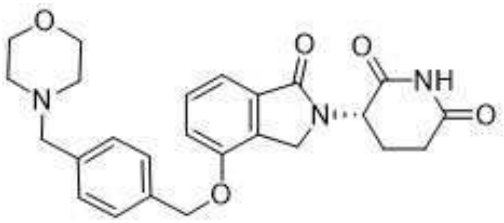
[0797] R^{12}는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

[0798] Z^1은 6 내지 10개 멤버의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클이고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐 또는 결합으로 치환되고;

[0799] R^{13}은 $-(CH_2)_n$-아릴, $-O-(CH_2)_n$-아릴, 또는 $-(CH_2)_n-O$-아릴이고, 여기서 상기 아릴은 선택적으로: 그 자체가 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 그 자체가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시; 옥소; 아미노; 카르복실; 시아노(cyano); 하이드록실(hydroxyl); 할로겐; 듀테륨(deuterium); 선택적으로 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, 또는 할로겐 중 하나 이상으로 치환된 6 내지 10개 멤버의 아릴 또는 헤테로아릴; $-CONH_2$; 또는 $-COO-(C_1-C_6)$알킬 중 하나 이상으로 치환되고, 여기서 상기 알킬은 하나 이상의 할로겐; $-(CH_2)_n$-헤테로사이클, $-O-(CH_2)_n$-헤테로사이클 또는 $-(CH_2)_n-O$-헤테로사이클로 치환되고, 여기서 상기 헤테로사이클은 선택적으로: 그 자체가 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 그 자체가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시; 옥소; 아미노; 카르복실; 시아노; 하이드록실; 할로겐; 듀테륨; 선택적으로 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시 또는 할로겐 중 하나 이상으로 치환된 6 내지 10개 멤버의 아릴 또는 헤테로아릴; $-CONH_2$; 또는 $-COO-(C_1-C_6)$알킬 중 하나 이상으로 치환되고, 여기서 상기 알킬은 선택적으로: 하나 이상의 할로겐; 또는 $-(CH_2)_n$-헤테로아릴, $-O-(CH_2)_n$-헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_n-O$-헤테로아릴로 치환될 수 있고, 여기서 상기 헤테로아릴은 선택적으로: 그 자체가 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 그 자체가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시; 옥소; 아미노; 카르복실; 시아노; 하이드록실; 할로겐; 듀테륨; 선택적으로 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시 또는 할로겐 중 하나 이상으로 치환된 6 내지 10개 멤버의 아릴 또는 헤테로아릴; $-CONH_2$; 또는 $-COO-(C_1-C_6)$알킬 중 하나 이상으로 치환되고, 여기서 상기 알킬은 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환될 수 있고; 그리고 n은 0, 1, 2 또는 3임; -

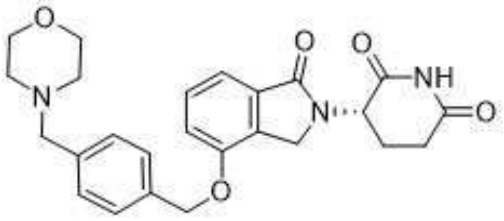
[0800] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체 이성질체인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0801] 73. 구현예 1 내지 65 및 72 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은

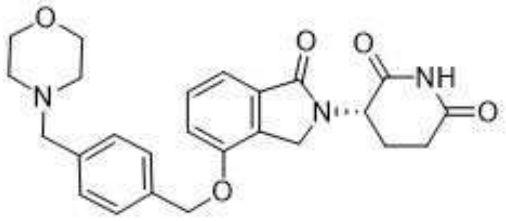


, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체 이성질체인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0802] 74. 구현예 1 내지 65, 72 및 73 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은



의 염산염의 A형 결정형인 것을 특징으로 하는, 방법.

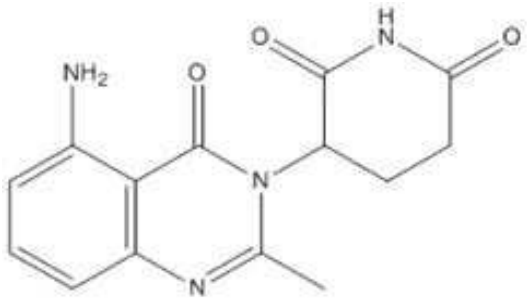


[0803] 75. 구현예 74에 있어서, 의 염산염의 A형 결정형의 XRPD 패턴은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 다음 위치 또는 대략 다음 위치: 9.69, 12.82, 15.09, 15.94, 16.76, 17.65, 19.44, 19.80, 22.30, 22.47, 22.95, 23.02, 24.29, 24.48, 24.70, 26.27, 26.77, 27.60, 29.43, 29.72, 및 32.91도 2Θ 모두에 위치하는 XRPD 피크들로 특징지어질 수 있는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0804] 76. 치료 방법으로서, 상기 방법은:

[0805] (a) 암에 걸린 대상체에 T 세포 요법을 투여하는 단계 - 상기 T 세포 요법은 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함함 -; 및

[0806] (b) 상기 대상체에 다음과 같은 구조를 가진 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온:



[0807]

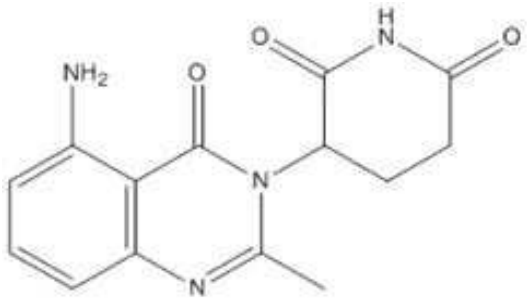
[0808] 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이거나 이를 포함하는 화합물을 투여하는 단계 - 여기서 상기 화합물의 투여는 1주일을 넘는 기간 동안 1주일마다 5일 이내의 기간 동안 1일당 상기 화합물의 유효량의 투여를 포함하는 순환 요법으로 수행됨 - 를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0809] 77. 구현예 20 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 이후에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0810] 78. 구현예 51 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법과 동시에 개시되고/거나 상기 T 세포 요법의 투여를 개시하기 전/후 1일 이내에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0811] 79. 구현예 51 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여를 개시하기 전/후 (약) 1일에 또는 (약) 1일 이내에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0812] 80. 치료 방법으로서, 상기 방법은 암에 걸린 대상체에 다음과 같은 구조를 가진 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온:

[0813] 

[0814] 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접체, 또는 다형체이거나 이를 포함하는 화합물을 투여하는 단계 - 상기 대상체는 상기 화합물의 투여 전에 재조합 항원 수용체를 발현하는 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량을 포함하는 T 세포 요법을 투여받았고, 여기서 상기 화합물의 투여는 1주일을 넘는 기간 동안 1주일마다 5일 이내의 기간 동안 1일당 상기 화합물의 유효량의 투여를 포함하는 순환 요법으로 수행됨 - 를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0815] 81. 구현예 51 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 B 세포 악성 종양, B 세포 유래 악성 종양, 비혈액암 또는 고형 종양인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0816] 82. 구현예 51 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 종양 항원이고, 선택적으로 상기 표적 항원은 상기 암의 세포 또는 조직과 관련되고, 이에 특이적이고 및/또는 이에서 발현되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0817] 83. 구현예 51 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 B 세포 성숙 항원(BCMA), αvβ6 인테그린(avb6 인테그린), BAFF-R, B7-H3, B7-H6, 탄산 탈수 효소 9(CA9; CAIX 또는 G250으로도 공지), 암 고환 항원, 암/고환 항원 1B(CTAG; NY-ESO-1 및 LAGE-2로도 공지), 암배아 항원(CEA), 사이클린, 사이클린 A2, C-C 모티프 케모카인 리간드 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, 콘드로이틴 황산 프로테오글리칸 4(chondroitin sulfate proteoglycan 4, CSPG4), 표피 성장 인자 단백질(EGFR), 절단형 표피 성장 인자 단백질(tEGFR), 타입 III 표피 성장 인자 수용체 돌연변이(EGFR vIII), 상피 당단백질 2(EPG-2), 상피 당단백질 40(EPG-40), 에프린 B2, 에프린 수용체 A2(EPHa2), 에스트로겐 수용체, Fc 수용체 유사 5(FCRL5; Fc 수용체 동족체 5 또는 FCRH5로도 공지), 태아 아세틸콜린 수용체(태아 AchR), 엽산 결합 단백질(FBP), 엽산 수용체 알파, 강글리오사이드 GD2, O-아세틸화 GD2(OGD2), 강글리오사이드 GD3, 당단백질 100(gp100), 글리피칸-3(GPC3), G 단백질 결합 수용체 5D(GPCR5D), Her2/neu(수용체 티로신 키나아제 erb-B2), Her3(erb-B3), Her4(erb-B4), erbB 이량체, 인간 고분자량 흑색종 관련 항원(HMW-MAA), B형 간염 표면 항원, 인간 백혈구 항원 A1(HLA-A1), 인간 백혈구 항원 A2(HLA-A2), Ig카파, Ig람다, IL-22 수용체 알파(IL-22Rα), IL-13 수용체 알파 2(IL-13Rα2), 키나아제 삽입 도메인 수용체(kinase insert domain receptor, kdr), L1 세포 부착 분자(L1-CAM), L1-CAM의 CE7 에피토프, 8족 A 멤버를 함유하는 류신 풍부 반복(Leucine Rich Repeat Containing 8 Family Member A, LRRC8A), 루이스 Y, 흑색종 관련 항원(MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A10, 메소텔린(MSLN), c-Met, 뮤린 시토메갈로 바이러스(CMV), 뮤신 1(MUC1), MUC16, 자연 살생 2 그룹 D 멤버(NKG2D) 리간드, 멜란 A(MART-1), 신경 세포 부착 분자(NCAM), 종양태아성 항원, 흑색종 우선 발현 항원(PRAME), 프로게스테론 수용체, 전립선 특이적 항원, 전립선 줄기세포 항원(PSCA), 전립선 특이적 막 항원(PSMA), ROR1, 서바이빈(survivin), TACI, 영양막 당단백질(TPBG; 5T4로도 공지), 종양 관련 당단백질 72(TAG72), 티로시나아제 관련 단백질 1(TRP1; TYRP1 또는 gp75로도 공지), 티로시나아제 관련 단백질 2(TRP2; 도파크롬 타우토메라제, 도파크롬 델타 이성화 효소 또는 DCT로도 공지), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR), 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2), 빌름스 종양 1(WT-1), 병원체 특이적 또는 병원체 발현 항원 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0818] 84. 구현예 43, 구현예 82 또는 구현예 83에 있어서, 상기 B 세포 악성 종양은 림프종인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0819] 85. 구현예 84에 있어서, 상기 림프종은 비호지킨 림프종(NHL)인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0820] 86. 구현예 85에 있어서, 상기 NHL은 공격적인 NHL, 확산성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL), DLBCL-NOS, 선택적으로 형질 전환된 무통성; EBV 양성 DLBCL-NOS; T 세포/조직구가 풍부한 거대 B 세포 림프종; 1차 종격동 거대 B 세포 림프종(primary mediastinal large B cell lymphoma, PMBCL); 여포성 림프종(follicular lymphoma, FL), 선택적으로, 여포성 림프종 3B 등급(follicular lymphoma Grade 3B, FL3B); 및/또는 DLBCL 조직 구조를 갖는 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열을 갖는 고급 B 세포 림프종(이중/삼중 히트)을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0821] 87. 구현예 1 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 1 이하의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 상태를 갖는 것으로 확인되거나 확인된 것을 특징으로 하는, 방법.

[0822] 88. 구현예 51 내지 87 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0823] 89. 구현예 43 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 CD19인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0824] 90. 구현예 51 내지 87 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30이 아닌 것을 특징으로 하는, 방법.

[0825] 91. 구현예 51 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 다발성 골수종인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0826] 92. 구현예 51 내지 91 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 BCMA, G 단백질 결합 수용체 C 클래스 5 그룹 D 멤버(GPRC5D), CD38(환형 ADP 리보오스 가수 분해 효소), CD138(신데칸-1, 신데칸, SYN-1), CS-1(CS1, CD2 서브세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319 및 19A24), BAFF-R, TACI 또는 FcRH5인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0827] 93. 구현예 51 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 BCMA인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0828] 94. 구현예 63 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 상기 기간은 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 3개월 이상 동안 연장되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0829] 95. 구현예 63 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 상기 유효량은 1일당 (약) 4mg 이내인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0830] 96. 구현예 63 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 상기 유효량은 1일당 (약) 1.0mg 내지 (약) 4mg인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0831] 97. 구현예 63 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 상기 유효량은 1일당 (약) 3mg 이내인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0832] 98. 구현예 63 내지 94 및 97 중 어느 하나에 있어서, 상기 유효량은 (약) 1.0mg 내지 (약) 3mg인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0833] 99. 구현예 63 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 상기 유효량은 1일당 (약) 2.5mg 이내인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0834] 100. 구현예 63 내지 99 중 어느 하나에 있어서, 상기 순환 요법의 매주, 또는 상기 순환 요법의 적어도 1주 동안, 상기 화합물의 투여는 상기 일주일 중 5연속일 이내 중 매일 상기 화합물을 투여하고 상기 일주일 중 나머지 기간 동안 상기 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0835] 101. 구현예 100에 있어서, 상기 5연속일 이내는 일주일당 3연속일이고 상기 화합물이 투여되지 않는 4일의 휴지 기간이 이어지는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0836] 102. 구현예 100에 있어서, 상기 5연속일 이내는 일주일당 4연속일이고 상기 화합물이 투여되지 않는 3일의 휴지 기간이 이어지는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0837] 103. 구현예 100에 있어서, 상기 5연속일 이내는 일주일당 5연속일이고 상기 화합물이 투여되지 않는 2일의 휴지 기간이 이어지는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0838] 104. 구현예 63 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 기간은 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 4개월 이상 동안 연장되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0839] 105. 구현예 63 내지 104 중 어느 하나에 있어서, 상기 기간은 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 5개월 이

상 동안 연장되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0840] 106. 구현예 63 내지 105 중 어느 하나에 있어서, 상기 기간은 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 6개월 이상 동안 연장되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0841] 107. 구현예 63 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 1일당 상기 화합물의 투여는 (약) 3mg의 양인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0842] 108. 구현예 63 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 1일당 상기 화합물의 투여는 (약) 2.5mg의 양인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0843] 109. 구현예 63 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 1일당 상기 화합물의 투여는 (약) 2mg의 양인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0844] 110. 구현예 63 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 1일당 상기 화합물의 투여는 (약) 1.5mg의 양인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0845] 111. 구현예 63 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 1일당 상기 화합물의 투여는 1일당 (약) 1mg의 양인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0846] 112. 구현예 63 내지 111 중 어느 하나에 있어서, 상기 순환 요법은, 상기 기간의 종료 시에 상기 대상체가 상기 치료 후 완전 관해(CR)를 나타내는 경우, 상기 기간의 종료 시에 중지되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0847] 113. 구현예 63 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 상기 순환 요법은, 상기 기간의 종료 시에 상기 암이 상기 치료 후 관해된 이후에 진행되거나 재발한 경우, 상기 기간의 종료 시에 중지되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0848] 114. 구현예 63 내지 113 중 어느 하나에 있어서, 상기 기간은 (약) 3개월 내지 (약) 6개월 동안 연장되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0849] 115. 구현예 63 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 상기 기간은 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 3개월 동안 연장되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0850] 116. 구현예 63 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 상기 기간은, 상기 대상체가 (약) 3개월 이내에 상기 치료 이후 완전 관해(CR)를 달성하였거나 상기 암이 상기 치료 후 관해된 이후에 진행 또는 재발한 경우, 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 3개월 동안 연장되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0851] 117. 구현예 116에 있어서, 상기 기간은, 상기 대상체가 3개월 시점에 완전 관해(CR)를 달성한 경우, 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 3개월 동안 연장되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0852] 118. 구현예 63 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 상기 기간은 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 6개월 동안 연장되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0853] 119. 구현예 63 내지 118 중 어느 하나에 있어서, 상기 기간은, 상기 대상체가 (약) 6개월 이내에 상기 치료 이후 완전 관해(CR)를 달성하였거나 상기 암이 상기 치료 후 관해된 이후에 진행 또는 재발한 경우, 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 6개월 동안 연장되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0854] 120. 구현예 119에 있어서, 상기 기간은, 상기 대상체가 6개월 시점에 완전 관해(CR)를 달성한 경우, 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 6개월 동안 연장되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0855] 121. 구현예 63 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 상기 순환 요법은 상기 대상체가 상기 기간의 종료 전의 시점에 완전 관해(CR)를 달성한 경우라도 상기 기간 동안 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0856] 122. 구현예 63 내지 121 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 상기 기간 동안 및 상기 기간의 종료 전에 완전 관해(CR)를 달성하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0857] 123. 구현예 63 내지 111, 114, 115, 119, 121 및 122 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체가 상기 기간의 종료 시에 부분 관해(PR) 또는 안정 병변(SD)을 나타내는 경우, 상기 기간의 종료 후에 상기 순환 요법을 계속하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0858] 124. 구현예 63 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 상기 순환 요법은, 상기 대상체가 치료 후 (약) 6개월 시점에 부분 관해(PR) 또는 안정 병변(SD)을 나타내는 경우, 6개월이 넘는 기간 동안 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0859] 125. 구현예 123 또는 구현예 124에 있어서, 상기 순환 요법은 상기 대상체가 상기 치료 이후에 완전 관해(CR)를 달성할 때까지 또는 상기 암이 치료 후 관해된 이후에 진행되거나 재발할 때까지 계속되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0860] 126. 구현예 63 내지 125 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여는 상기 대상체의 혈액에서 상기 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능할 때 또는 그 이후에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0861] 127. 구현예 20 내지 126 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 14 내지 약 35일에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0862] 128. 구현예 20 내지 127 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 21 내지 약 35일에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0863] 129. 구현예 20 내지 128 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 약 21 내지 약 28일에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0864] 130. 구현예 20 내지 129 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 21일, (약) 22일, (약) 23일, (약) 24일, (약) 25일, (약) 26일, (약) 27일 또는 (약) 28일에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0865] 131. 구현예 20 내지 130 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여는 상기 T 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 28일에 개시되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0866] 132. 구현예 20 내지 131 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여 개시 시점에, 상기 대상체가 상기 T 세포 요법의 투여 이후에 중증 독성을 나타내지 않는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0867] 133. 구현예 132에 있어서,

[0868] 상기 중증 독성은 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS), 선택적으로 3급 이상, 지연성 3급 이상 또는 4급 또는 5급 CRS이고/거나;

[0869] 상기 중증 독성은 중증 신경 독성, 선택적으로 3급 이상, 지연성 3급 이상 또는 4급 또는 5급 신경 독성인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0870] 134. 구현예 20 내지 133 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체가 상기 화합물의 투여 이후 독성, 선택적으로 혈액성 독성을 나타내는 경우, 상기 화합물의 투여는 일시 중단되고/거나(suspended) 상기 순환 요법은 변경되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0871] 135. 구현예 134에 있어서, 상기 독성은 중증 호중구 감소증, 선택적으로 열성 호중구 감소증, 지연성 3급 이상 호중구 감소증에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0872] 136. 구현예 134 또는 135에 있어서, 상기 화합물의 투여는 상기 대상체가 더는 상기 독성을 나타내지 않은 후에 재시작되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0873] 137. 구현예 136에 있어서, 상기 순환 요법은 상기 화합물의 투여가 재시작된 후에 변경되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0874] 138. 구현예 134 내지 137 중 어느 하나에 있어서, 상기 변경된 순환 요법은 상기 화합물의 양을 감소하여 투여하고/거나 상기 화합물의 투여 빈도를 줄이는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0875] 139. 구현예 134 내지 138 중 어느 하나에 있어서, 상기 변경된 순환 요법은 상기 화합물의 양을 감소하여 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0876] 140. 구현예 139에 있어서, 상기 화합물의 단위 용량은 감소되고 상기 감소된 양은 1주일당 5일 이내 기간 동안 1일당 (약) 1mg 내지 (약) 2mg인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0877] 141. 구현예 140에 있어서, 상기 감소된 양은 1주일당 5일 이내 기간 동안 1일당 (약) 1mg 또는 (약) 2mg인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0878] 142. 구현예 136에 있어서, 상기 순환 요법은 상기 화합물의 투여가 재시작된 후에 변경되지 않는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0879] 143. 구현예 142에 있어서, 상기 순환 요법은 1주일당 5일 이내의 기간 동안 1일당 상기 화합물의 약 2mg 이내 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0880] 144. 구현예 143에 있어서, 상기 순환 요법은 1주일에 5일 이내의 기간 동안 1일당 상기 화합물의 (약) 1mg 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0881] 145. 구현예 1 내지 144 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 용매화물이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0882] 146. 구현예 1 내지 144 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 수화물이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0883] 147. 구현예 1 내지 144 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용 가능한 염이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0884] 148. 구현예 1 내지 144 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0885] 149. 구현예 20 내지 148 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 경구로 투여되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0886] 150. 구현예 51 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여는:

[0887] 상기 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포 내 탈진 표현형을 역전시키거나;

[0888] 상기 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포 내 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하거나;

[0889] 상기 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포 내 탈진 표현형의 수준 또는 정도를 감소시키거나; 또는

[0890] 상기 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포의 총 수 중에서 탈진 표현형을 갖는 백분율을 감소시키는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0891] 151. 구현예 22 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여 개시는 상기 T 세포 요법의 투여 이후에 수행되고, 상기 화합물의 투여 또는 이의 개시 이후에, 상기 대상체는 상기 대상체에서 재조합 수용체-발현 T 세포의 항원-특이적 또는 종양-특이적 활성 또는 기능의 복구 또는 구조(rescue)를 나타내고, 선택적으로 상기 복구, 구조 및/또는 상기 화합물의 투여 개시는 상기 대상체 내 또는 상기 대상체의 혈액 내 재조합 수용체-발현 T 세포가 탈진된 표현형을 나타낸 이후 일정 시점에 이루어지는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0892] 152. 구현예 22 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여는:

[0893] (a) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 상기 T 세포의 노출 이후에, 상기 대상체에서 선택적으로 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하는 나이브 또는 비탈진된 T 세포의 항원 특이적 또는 항원 수용체-추진 활성의 증가를 가져오기에; 또는

[0894] (b) 상기 화합물의 상기 투여의 부재와 비교하여, 항원에 또는 항원 수용체 특이적인 제제에 상기 T 세포의 노출 이후에, 상기 대상체에서 선택적으로 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함한 나이브 또는 비탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형의 시작을 예방, 억제 또는 지연하기에; 또는

[0895] (c) 상기 대상체의 상기 투여의 부재와 비교하여, 상기 대상체에서 선택적으로 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하는 탈진된 T 세포 내의 탈진 표현형을 역전시키기에; 효과적인 양, 빈도 및/또는 기간으로 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0896] 153. 구현예 152에 있어서, 상기 화합물의 투여는 (i) 상기 활성의 증가를 가져오기에 그리고 (ii) 상기 탈진 표현형의 상기 시작을 예방, 억제 또는 지연하고/거나 상기 탈진 표현형을 역전시키기에, 효과적인 양, 빈도 및/또는 기간으로 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0897] 154. 구현예 152 또는 153에 있어서, 상기 대상체 내의 상기 T 세포는 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하고/거나 상기 항원은 상기 표적 항원인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0898] 155. 구현예 150 내지 154 중 어느 하나에 있어서,

[0899] T 세포 또는 T 세포의 집단과 관련하여, 상기 탈진 표현형은:

[0900] 동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, T 세포 또는 T 세포들 상에서 표면 발현의 수준 또는 정도의 증

가 또는 하나 이상의 탈진 표지자, 선택적으로 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탈진 표지자의 표면 발현을 나타내는 상기 T 세포의 집단의 백분율의 증가; 또는

[0901] 동일한 조건에서 기준 T 세포 집단과 비교하여, 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제에 노출 시 상기 T 세포 또는 T 세포의 집단에 의해 나타나는 활성의 수준 또는 정도의 감소를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0902] 156. 구현예 155에 있어서, 상기 수준, 정도 또는 백분율의 증가는 (약) 1.2배 이상, (약) 1.5배 이상, (약) 2.0배 이상, (약) 3배 이상, (약) 4배 이상, (약) 5배 이상, (약) 6배 이상, (약) 7배 이상, (약) 8배 이상, (약) 9배 이상, (약) 10배 또는 그 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

[0903] 157. 구현예 155에 있어서, 상기 수준, 정도 또는 백분율의 감소는 (약) 1.2배 이상, (약) 1.5배 이상, (약) 2.0배 이상, (약) 3배 이상, (약) 4배 이상, (약) 5배 이상, (약) 6배 이상, (약) 7배 이상, (약) 8배 이상, (약) 9배 이상, (약) 10배 또는 그 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

[0904] 158. 구현예 155 내지 157 중 어느 하나에 있어서, 상기 기준 T 세포 집단은 비-탈진된 표현형을 가진 것으로 알려진 T 세포의 집단이거나, 나이브 T 세포의 집단이거나, 중앙 기억 T 세포의 집단이거나, 또는 줄기 중앙 기억 T 세포의 집단이고, 선택적으로 이들은 동일한 대상체로부터 유래했거나 또는 상기 대상체와 동일한 종의 것이고, 이 대상체로부터 상기 탈진된 표현형을 갖는 상기 T 세포 또는 T 세포들이 유래되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0905] 159. 구현예 155 내지 158 중 어느 하나에 있어서,

[0906] 상기 기준 T 세포 집단은 (a) 상기 탈진된 표현형을 갖는 상기 T 세포 또는 T 세포들이 유래한 대상체의 혈액으로부터 단리된 벌크 T 세포를 포함하는 대상체 일치 집단이고, 선택적으로 상기 벌크 T 세포는 상기 재조합 수용체를 발현하지 않고 및/또는 (b) 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량의 투여를 받기 전에, 상기 탈진된 표현형을 갖는 상기 T 세포 또는 T 세포들이 유래한 대상체로부터 수득되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0907] 160. 구현예 155 내지 158 중 어느 하나에 있어서,

[0908] 상기 기준 T 세포 집단은 상기 T 세포 요법의 샘플을 포함하는 조성물이거나, 상기 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하는 약학 조성물이고, 상기 대상체에 투여하기 전에 선택적으로 상기 조성물은 냉동 보존된 샘플인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0909] 161. 구현예 155 내지 160 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 탈진 표지자는 억제성 수용체인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0910] 162. 구현예 155 내지 161 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 탈진 표지자는 PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, 2B4, CD160, CD39, VISTA 및 TIGIT 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0911] 163. 구현예 155 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 상기 “활성”은 염증성 사이토카인의 하나 또는 조합의 증식, 세포 독성 또는 생산 중 하나 이상이고, 선택적으로 상기 사이토카인의 하나 또는 조합은 IL-2, IFN-감마 및 TNF-알파로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0912] 164. 구현예 155 내지 163 중 어느 하나에 있어서,

[0913] 상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제에 노출은 상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제, 선택적으로 상기 재조합 수용체에 결합하는 제제와의 인큐베이션을 포함하고, 상기 항원은 선택적으로 상기 표적 항원인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0914] 165. 구현예 164에 있어서, 상기 항원 또는 항원 수용체-특이적 제제는 항원-발현 표적 세포, 선택적으로 상기 질병, 장애 또는 병태의 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0915] 166. 구현예 2 및 13 내지 165 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 항원은 인간 항원인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0916] 167. 대상체가 인간인, 구현예 1 내지 166 중 임의 구현예의 방법.

[0917] 168. 구현예 1 내지 167 중 어느 하나에 있어서, 상기 재조합 항원 수용체는 상기 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0918] 169. 구현예 17 또는 구현예 168에 있어서, 상기 키메라 항원 수용체(CAR)는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 세포외 항원 인식 도메인 및 ITAM을 포함하는 세포내 신호 전달 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0919] 170. 구현예 169에 있어서, 상기 세포내 신호 전달 도메인은 CD3-제타(CD3ζ) 사슬, 선택적으로 인간 CD3-제타 사슬의 신호 전달 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0920] 171. 구현예 169 또는 구현예 170에 있어서, 상기 키메라 항원 수용체(CAR)는 공자극 신호 전달 영역을 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0921] 172. 구현예 171에 있어서, 상기 공자극 신호 전달 영역은 CD28 또는 4-1BB, 선택적으로 인간 CD28 또는 인간 4-1BB의 신호 전달 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0922] 173. 구현예 171 또는 구현예 172에 있어서, 상기 공자극 도메인은 인간 4-1BB의 신호 전달 도메인이거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0923] 174. 구현예 17 및 168 내지 173 중 어느 하나에 있어서,

[0924] 상기 CAR은 상기 표적 항원에 특이적인 scFv; 막관통 도메인; 선택적으로 4-1BB, 선택적으로 인간 4-1BB이거나 이를 포함하는 공자극 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인; 및 선택적으로 CD3제타 신호 전달 도메인, 선택적으로 인간 CD3제타 신호 전달 도메인이거나 이를 포함하는 1차 신호 전달 ITAM-함유 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인을 포함하고; 선택적으로 상기 CAR은 상기 막관통 도메인과 상기 scFv 사이에 스페이서를 더 포함하거나;

[0925] 상기 CAR은 상기 표적 항원에 특이적인 scFv; 막관통 도메인; 선택적으로 4-1BB 신호 전달 도메인, 선택적으로 인간 4-1BB 신호 전달 도메인이거나 이를 포함하는 공자극 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인; 및 선택적으로 CD3제타 신호 전달 도메인, 선택적으로 인간 CD3제타 신호 전달 도메인인 1차 신호 전달 ITAM-함유 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인을 순서대로 포함하거나; 또는

[0926] 상기 CAR은 상기 표적 항원에 특이적인 scFv; 스페이서; 막관통 도메인; 선택적으로 4-1BB 신호 전달 도메인인 공자극 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인; 및 선택적으로 CD3제타 신호 전달 도메인이거나 이를 포함하는 1차 신호 전달 ITAM-함유 분자로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인을 순서대로 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0927] 175. 구현예 21 내지 174 중 어느 하나에 있어서, 상기 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 (약) 1×10^5 내지 5×10^8개 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^6 내지 2.5×10^8개 총 CAR-발현 T 세포, 5×10^6 내지 1×10^8개 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^7 내지 2.5×10^8개 총 CAR-발현 T 세포, 또는 5×10^7 내지 1×10^8개 총 CAR-발현 T 세포(각 수치 포함)를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0928] 176. 구현예 21 내지 175 중 어느 하나에 있어서, 상기 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 적어도 (약) 1×10^5개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5×10^5개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 5×10^5개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 1×10^6개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5×10^6개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 5×10^6개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 1×10^7개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5×10^7개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 5×10^7개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 1×10^8개 CAR-발현 세포, 적어도 (약) 2.5×10^8개 CAR-발현 세포, 또는 적어도 (약) 5×10^8개 CAR-발현 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0929] 177. 구현예 21 내지 176 중 어느 하나에 있어서, 상기 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 (약) 5×10^7개 총 CAR-발현 T 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0930] 178. 구현예 21 내지 177 중 어느 하나에 있어서, 상기 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 (약) 1×10^8개 CAR-발현 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0931] 179. 구현예 21 내지 178 중 어느 하나에 있어서, 상기 세포의 단위 용량은 비경구적으로, 선택적으로 정맥 내 투여되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0932] 180. 구현예 21 내지 179 중 어느 하나에 있어서, 상기 T 세포는 대상체로부터 수득된 1차 T 세포인 것을 특징

으로 하는, 방법.

[0933] 181. 구현예 21 내지 180 중 어느 하나에 있어서, 상기 T 세포는 상기 대상체 자가(autologous) 인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0934] 182. 구현예 21 내지 180 중 어느 하나에 있어서, 상기 T 세포는 상기 대상체에 대해 동종이계(allogeneic)인 것을 특징으로 하는, 방법.

[0935] 183. 구현예 21 내지 182 중 어느 하나에 있어서, 상기 유전자 조작된 T 세포의 단위 용량은 상기 CAR을 발현하는 CD4+ T 세포 및 상기 CAR을 발현하는 CD8+ T 세포를 포함하고, 상기 단위 용량의 투여는 복수의 별도의 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 복수의 별도의 조성물은 상기 CD4+ T 세포 및 상기 CD8+ T 세포 중 하나를 포함하는 제1 조성물 및 상기 CD4+ T 세포 또는 상기 CD8+ T 세포 중 다른 하나를 포함하는 제2 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0936] 184. 구현예 21 내지 183 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여 전에, 상기 대상체는 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파미드의 투여를 포함하는 림프구 고갈 요법으로 사전 조절된 것을 특징으로 하는, 방법.

[0937] 185. 구현예 21 내지 184 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여 직전에 상기 대상체에 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파미드의 투여를 포함하는 림프구 고갈 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0938] 186. 구현예 184 또는 구현예 185에 있어서, 상기 림프구 고갈 요법은 2 내지 4일 동안, 선택적으로 3일 동안 매일, 약 200-400mg/m^2, 선택적으로 (약) 300mg/m^2(수치 포함)의 사이클로포스파미드의 투여, 및/또는 약 20-40mg/m^2, 선택적으로 30mg/m^2의 플루다라빈의 투여를 포함하거나, 또는 상기 림프구 고갈 요법은 약 500mg/m^2의 사이클로포스파미드의 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0939] 187. 구현예 184 내지 186 중 어느 하나에 있어서,

[0940] 상기 림프구 고갈 요법은 3일 동안 (약) 300mg/m^2의 사이클로포스파미드 및 약 30mg/m^2의 플루다라빈의 투여를 포함하고/거나;

[0941] 상기 림프구 고갈 요법은 3일 동안 (약) 500mg/m^2의 사이클로포스파미드 및 약 30mg/m^2의 플루다라빈의 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0942] 188. 구현예 20 내지 187 중 어느 하나에 있어서,

[0943] 상기 방법에 따라 치료를 받은 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%는 완전 관해(CR)를 달성하며, 상기 완전 관해는 6개월 이상 또는 9개월 이상 동안 지속 가능하거나 상기 CR을 달성한 대상체의 적어도 60, 70, 80, 90, 또는 95%에서 지속 가능하고; 및/또는

[0944] 6개월까지 CR을 달성한 대상체의 적어도 60, 70, 80, 90, 또는 95%는 3개월 이상 및/또는 6개월 이상 및/또는 9개월 이상 동안 반응을 유지하고, CR을 유지하고, 및/또는 생존하거나 진행 없이 생존하고; 및/또는

[0945] 상기 방법에 따라 치료를 받은 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%는 객관적 반응률(OR)을 달성하고, 선택적으로 여기서 상기 OR은 6개월 이상 또는 9개월 이상 동안 지속 가능하거나 또는 상기 OR을 달성한 대상체의 적어도 60, 70, 80, 90, 또는 95%에서 지속 가능하고; 및/또는

[0946] 6개월까지 OR을 달성한 대상체의 적어도 60, 70, 80, 90, 또는 95%는 3개월 이상 및/또는 6개월 이상 동안 반응을 유지하거나 생존을 유지하는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0947] 189. 키트로서,

[0948] (a) 표적 항원에 결합하는 재조합 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 단위 용량을 포함하는 T 세포 요법; 및

[0949] (b) 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버와 상호 작용 및/또는 결합하는 화합물; 이카로스(Ikaros, IKZF1)의 억제제; 아이올로스(Aiolos, IKZF3)의 억제제; 및 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화(ubiquitination) 및/또는 고갈(depletion) 및/또는 분해(degradation)를 증진 또는 촉진하는 화합물로 구성된 군에서 선택된 면역조절 화합물; 및

[0950] (c) 구현예 1 내지 187 중 어느 하나의 방법에 따라 상기 화합물 및/또는 상기 T 세포 요법을 투여하기 위한 지

침;을 포함하는, 키트.

[0951] **VIII.실시예들**

[0952] 하기 실시예들은 예시적인 목적으로만 포함되며 본 발명의 범위를 한정하려는 의도는 아니다.

[0953] **실시예 1레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 BCMA 발현 표적 세포주와 인큐베이션 이후에 항-BCMA CAR-T 세포의 세포 용해 활성 및 사이토카인 생산**

[0954] T 세포를 건강한 공여체들의 백혈구 성분채집술 샘플로부터 면역 친화도 기반 농축에 의해 단리하였다. 단리된 세포를 다양한 예시적인 항-BCMA CAR 중 하나를 암호화하는 바이러스 벡터로 형질도입하였다. 각 항-BCMA CAR은 인간 항-BCMA scFv, 스페이서 영역, CD28 막관통 도메인, 4-1BB 유래 세포내 공-신호 전달 서열, 및 CD3-제타 유래 세포내 신호 전달 도메인을 함유하였다. 바이러스 벡터 작제물(construct)은 CAR 발현에 대한 대리 표지자 역할을 하는 절단형 EGFR(EGFRt)을 더 암호화하였고, EGFRt-코딩 영역을 T2A 스킵 서열에 의해 CAR 서열로부터 분리하였다. 형질도입 후, 세포는 증폭되었고 그 결과 생성된 조성물은 냉동 보존에 의해 동결하였다.

[0955] 동결된 항-BCMA CAR을 해동하고 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 BCMA-발현 표적 세포와 공배양 후 다양한 반응에 대해 평가하였다. 두 가지 상이한 BCMA-발현 표적 다발성 골수종 세포주 RPMI-8226 또는 OPM-2를 이용하여 표적 세포 사멸 및 사이토카인 생산을 평가하기 위한 시험관 내 분석을 실시하였다. **도 1a**는 항-BCMA 항체로 염색 후 유세포 분석에 의해 산정한 바와 같이, RPMI-8226 및 OPM-2를 포함한 예시적인 다발성 골수종 세포주의 표면 BCMA 발현을 도시한다. 점선은 항-BCMA 항체로 염색한 BCMA 음성 세포주의 백그라운드를 나타낸다. MFI는 중간 형광 강도(median fluorescence intensity)이다. BCMA의 발현은 두 세포주 모두에 대해 상대적으로 낮았다(문헌[Lee *et al*. (2016) *Br J Haematol*. 174:911-922] 참조). RPMI-8226은 OPM-2과 비교해 레날리도마이드에 좀 더 민감한 것으로 도시되었다(각각 6.43 및 37.4 M)(Wellcome Sanger Institute. Genomics of drug sensitivity in cancer. www.cancerrxgene.org/translation/Drug/1020. 2018년 2월 7일 접속).

[0956] **A.RPMI-8226**

[0957] ***1.세포 용해 활성***

[0958] BCMA-발현 표적 세포주(RPMI-8226)의 세포를 1μM 또는 10μM 레날리도마이드의 존재 하에서 또는 레날리도마이드의 부재(매개물) 하에서 0.3:1의 효과기 대 표적 세포(E:T) 비율로 인간 항-BCMA scFv를 가진 CAR을 발현하는 예시적인 항-BCMA CAR T 세포와 인큐베이션하였다. CAR을 발현하지 않는 T 세포가 있는 공배양물(모의) 또는 표적 세포만 있는(CAR T 없음) 배양물을 각각 10μM 또는 1μM 레날리도마이드의 존재 또는 부재(매개물)하에서 대조군으로 사용하였다. 각 조건의 세포를 3회 평판 배양하였다.

[0959] 표적 RPMI-8226 세포는 현미경 검사법에 의한 추적을 허용하도록 NucLight Red(NLR)로 표지되었다. 적색 형광 신호(Essen Bioscience의 IncuCyte® Live Cell Analysis System 사용)에 의해 결정된 바와 같이 6일 동안의 기간에 걸쳐 살아있는 표적 세포의 손실을 측정하여 세포 용해 활성을 산정하였다. 각 배양 시작시 표적 세포 수를 세포 수로 나누어 정규화된 표적 세포 수를 생성하였다. 시간에 따른 정규화된 표적 세포 수에 대한 곡선 하 면적(AUC)을 측정하고 0% 값(표적 세포 단독) 및 100% 값(매개물(veh) 대조군에서 CAR+ T 세포를 표적 세포와 공배양)을 정의하여 역(inverse) AUC(1/AUC) 값을 정규화함으로써 표적 사멸 백분율을 산정하였다.

[0960] 도시된 바와 같이, 1μM(**도 1c**) 또는 10μM(**도 1b, 1c**) 레날리도마이드의 존재 하에서 공배양은 레날리도마이드의 부재(**도 1b**에서 100%로 설정) 하에서 표적 세포와 항-BCMA CAR+ T 세포의 인큐베이션과 비교하여, 공배양의 6일차에 항-BCMA CAR+ T 세포에 의한 표적 세포 사멸의 정도가 더 크게 나타났다. **도 1c**에 도시된 바와 같이, 세포 용해 활성에 대한 레날리도마이드의 관찰된 효과는 용량 반응성이었고 배양에서 대략 50시간 후까지는 나타나지 않고 지연되었다. 결과는 초기 활성화 이후에 CAR T 세포의 (탈진 또는 세포 사멸 방지 등에 의한) 지속적인 기능 및/또는 생존을 촉진하는 데 있어서 레날리도마이드의 역할과 일치하였다. 각각 상이한 scFv 결합 도메인을 가진 다수의 다른 항-BCMA CAR을 발현하도록 조작된 세포에 대해서도 비슷한 결과가 관찰되었다.

[0961] ***2.사이토카인 생산/축적***

[0962] 항-BCMA CAR T 세포를 BCMA-발현 표적 세포주 RPMI-8226의 세포와 0.3:1 효과기 대 표적 세포(E:T) 비율로 10μM 레날리도마이드(len)의 존재 또는 부재 하에서 인큐베이션한 후 배양물 상청액에서 다양한 사이토카인의 수준을 산정하였다. 항-BCMA CAR을 발현하지 않는 T 세포의 배양물(모의)을 대조군으로 사용하였다. 배양물 상청액 내 IL-2 (**도 2a**), IFNγ(**도 2b**), 및 TNF-α (**도 2c**)의 양을 배양 개시 48시간 후에 산정하였다. **도 2a-2c**에 도시된 바와 같이, 레날리도마이드의 존재는 항-BCMA CAR T 세포 표적 세포와 항원 특이적 표적 세포의 공배양

이후 CAR-의존적 사이토카인 생산 및/또는 축적의 증가와 관련이 있었다. 이러한 결과는 CAR-매개 효과기 기능을 촉진하는 데 있어서 레날리도마이드의 역할과 일치하였다. 각각 상이한 scFv 결합 도메인을 가진 여러 다른 항-BCMA CAR을 발현하는 세포에 대해서도 비슷한 결과가 관찰되었다.

[0963] **B.OPM-2**

[0964] ***1.세포 용해 활성***

[0965] 표적 OPM-2 다발성 골수종 세포를 예시적인 항-BCMA CAR을 발현하는 인간 T 세포(상이한 네 독립적인 공여체로부터 단리함)와 0.01μM, 0.1μM, 1.0μM 또는 10μM 레날리도마이드의 존재 하에서 또는 7일 동안 레날리도마이드의 부재 하에서 1:1의 효과기 대 표적 세포(E:T) 비율로 인큐베이션하였다. OPM-2 세포는 실질적으로 상기 기재된 바와 같이 현미경 검사법에 의한 표적 세포의 추적을 허용하도록 NucLight Red(NLR)로 표지하였다. 인큐베이션의 종료 시에 생존 표적 세포의 손실을 측정하여 세포 용해 활성을 산정하였다. 레날리도마이드의 부재 하에서 인큐베이션된 배양물에서 관찰된 세포 용해 활성의 정도를 기준선인 100%로 설정하였다. 결과는 **도 3a**에 도시되어 있다. 레날리도마이드의 첨가는 용량-의존적 방식에서 OPM-2 표적 세포에 대한 항-BCMA CAR+ T 세포의 세포 용해 활성을 높이는 것으로 관찰되었다. 각각 상이한 scFv 결합 도메인을 가지고 및/또는 상이한 공여체의 세포를 사용하여 조작된 상이한 항-BCMA CAR을 발현하는 것들을 포함하여 다른 항-BCMA CAR-발현 T 세포에서도 비슷한 결과가 관찰되었다.

[0966] ***2.사이토카인***

[0967] 네 독립적인 공여체로부터 생산된, 항-BCMA CAR T 세포를 BCMA-발현 표적 세포주 OPM-2와 0.01μM, 0.1μM, 1.0μM 또는 10μM 레날리도마이드의 존재 하에서 또는 레날리도마이드의 부재(기준선, 100%로 설정) 하에서 1:1의 효과기 대 표적 세포(E:T) 비율로 인큐베이션하였다. 24시간의 배양 후에, 배양물 상청액 내 IFNγ(**도 3b**), IL-2 (**도 3c**), 및 TNF-α (**도 3d**)의 존재를 산정하였다. **도 3b-3d**에 도시된 바와 같이, 레날리도마이드는 용량-의존적 방식에서 항원-자극된 항-BCMA CAR+ T 세포에 의한 사이토카인 생산 및/또는 축적을 높이는 것으로 관찰되었다.

[0968] **C.다중 공여체-유래 항-BCMA CAR+ T 세포의 활성 비교**

[0969] 다른 연구에서, 대표적인 건강한 공여체 및 다발성 골수종 환자(환자는 포말리도마이드에 불응성임)로부터 유래한 항-BCMA CAR T 세포를 형광 표지된 OPM-2 표적 세포와 다양한 농도의 레날리도마이드(0.01μM, 0.1μM, 1.0μM 또는 10 μM 레날리도마이드)의 존재 하에서 또는 6 내지 7일 동안 레날리도마이드의 부재 하에서 0.3:1의 효과기 대 표적 세포(E:T) 비율로 인큐베이션하였다. 적색 형광 세포의 손실에 의해 세포 용해 활성을 측정하였다. 사이토카인 생산을 산정하기 위해, 건강한 공여체 및 다발성 골수종 환자-유래 항-BCMA CAR T 세포를 형광 표지된 OPM-2 표적 세포와 다양한 농도의 레날리도마이드(0.01μM, 0.1μM, 1.0μM 또는 10 μM 레날리도마이드)의 존재 하에서 또는 레날리도마이드의 부재 하에서 1:1의 효과기 대 표적 세포(E:T) 비율로 공배양하였다. 24시간 후에, IFNγ및 IL-2의 존재를 산정하기 위해 배지를 샘플링하였다. **도 3e**에 도시된 바와 같이 두 실험의 평균인 결과를 보면, 항원 특이적 항-BCMA CAR-T 세포 용해 활성 및 사이토카인 생산은 농도-의존적 방식에서 레날리도마이드에 의해 증가되는 것으로 관찰되었다.

[0970] 상기 연구들을 추가적인 건강한 두 공여체의 세포로부터 생성된 항-BCMA CAR+ T 세포에 실시하였다. 건강한 세 공여체 및 한 IMiD-불응성 환자(환자 공여체는 포말리도마이드에 불응성임)의 항-BCMA CAR+ T 세포의 활성을 OPM-2 및 RPMI-8226 BCMA-발현 다발성 골수종 세포주들 모두에 대하여 비교하였다. 세포 용해 활성 및 사이토카인 생산(IFNγIL-2 및 TNF-α)을 실질적으로 상기 기술된 바와 같이 분석하였다. 매개물 대조군 대비 사이토카인 수준의 절대 변화량을 계산하였다. 각 공여체마다 실험을 2 내지 3회 수행하였다.

[0971] 모든 공여체에서 증가된 레날리도마이드의 농도로 적정된, OPM-2에 대한 항-BCMA CAR T 세포 용해 활성 증가가 관찰되었다($P = 6.2 \times 10^{-5}$, **도 3f**). **도 3f**에 도시된 바와 같이, CAR T 세포 용해 활성에 대한 레날리도마이드의 치료 효과는 RPMI-8226과의 공배양에서 공여체-의존적인 것으로 나타났는데, 환자 공여체는 세포 용해 활성의 상당한 증가를 보였다($P = 1.9 \times 10^{-8}$). 또한, 모든 CAR T 공여체는 OPM-2 세포와의 공배양에서 레날리도마이드 농도-의존적 방식으로 IFN-γIL-2, 및 TNF-α 생산이 상당히 증가하였다($P < 0.002$, **도 3g**). RPMI-8226 공배양에서 CAR-발현 T 세포에 의한 사이토카인 생산도 레날리도마이드로 치료시 모든 공여체 및 사이토카인에서 상당히 증가하였다($P < 0.003$, **도 3h**).

[0972] **실시예 2일련의 재자극으로 CAR-T 세포 증폭 및 항원 특이적 기능에 대한 레날리도마이드의 효과**

[0973] **A. CAR-T 세포 증폭**

[0974] 반복된 여러 라운드의 항원 자극 이후 생체 외 시험에서 항원 특이적 기능을 확장하고 나타내는 CAR T 세포의 능력은 상기 세포가 (예를 들어, 투여 및 항원과의 조우에 반응하여 초기 활성화 이후) 생체 내에서 지속하는 생체 내 기능 및/또는 용량과 상관관계가 있을 수 있다(Zhao et al. (2015) Cancer Cell, 28:415-28). 상기 기술된 바와 같이 생성된 항-BCMA CAR+ T 세포를 96-웰 플레이트에서 1 x 10^5 세포/웰로 3회 평판 배양하였다. 조사된(irradiated) BCMA-발현 표적 세포(MM1.S 세포)를 다양한 농도(0.01μM, 0.1μM, 1.0μM 또는 10μM)의 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 1:2의 효과기 대 표적(E:T) 비율로 첨가하였다.

[0975] 매 3 내지 4일마다(각각 새 라운드의 시작), CAR T 세포를 카운트하였다. 그런 후 세포를 수확하고 새로운 배지로 초기 시딩 밀도에서, 해당하는 경우 동일한 농도에서 레날리도마이드를 새로 첨가하고, 새로 해동되고 새로 조사된 표적 세포로 재-평판 배양하였다. 31일의 배양 기간 동안 8 라운드의 자극을 수행하였다. 일부 라운드의 경우, 재-평판 배양시, 유세포 분석을 통해 표현형 표지자에 대해 세포를 산정하였다.

[0976] 예시적인 결과가 **도 4a**에 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 레날리도마이드가 없는 웰과 비교하여 14일차에 모든 농도의 레날리도마이드에서 항-BCMA CAR T 세포의 증폭 증가가 관찰되었다. 각각 상이한 여섯 공여체 중 하나로부터 유래한 T 세포에 CAR을 도입하여 생성된, 여러 항-BCMA CAR+ T 세포의 조성물에 대한 분석을 수행하였다. CAR을 발현하도록 조작된 여섯의 상이한 독립적인 공여체로부터 유래한 세포에 대해 분석을 수행하였다. 각 공여체에 대해서, 0.1μM 농도의 레날리도마이드에서 CAR-T 증폭의 증가 또는 변화 없음이 관찰되었다. **도 4b**는 비슷한 분석의 결과를 도시하는데, 여기서 상이한 두 인간 항-BCMA CAR을 발현하도록 조작된 세포에 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 여러 라운드의 표적 세포 자극을 진행하였다. 도시된 바와 같이, 배양물에서 레날리도마이드의 존재는 21일 내지 28일부터 시작하여, 두 세포 집단 모두에서 증폭을 증가시키는 것으로 나타났다. 결과는 레날리도마이드가 동족 항원과의 반복된 조우 이후에 지속적인 CAR+ T 세포 증폭 및/또는 생존을 증진할 수 있다는 결론과 일치하였다.

[0977] **B. CAR-T 세포 수, 사이토카인 생산, 및 활성화**

[0978] 상기 기술된 바와 같이 생성된 3 공여체로부터 유래한 항-BCMA CAR+ T 세포를 0.1μM 레날리도마이드 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 조사된 BCMA-발현 표적 세포(MM1S 세포)와 1:2의 효과기 대 표적(E:T) 비율로 96-웰 플레이트에서 3회 평판 배양하였다. 배양 조건은 매 3 내지 4일마다 초기화하였다. 재평판 배양은 28일 동안 또는 세포 수가 < 50,000 세포일 때까지 유지하였다. 실험은 3 공여체에서 3회 수행하였다. 5일, 8일 및 15일차에 재평판 배양 후 24시간 후에 사이토카인 수준(IFNɣ IL-2, 및 TNF-α)을 산정하였다. CD25에 대해 유세포 분석에 의해 4일, 7일 및 14일차에 수집한 세포에서 CAR-T 세포의 활성화를 측정하였다.

[0979] **도 5a**는 각 재자극 시점에 대한 항-BCMA CAR+ T 세포의 세포 수(추정 집단 배가)를 도시한다. "x"는 상기 분석법에서 재-평판 배양을 위해 불충분한 세포를 나타낸다. 결과는 표적 세포로 반복적인 자극 후에 레날리도마이드로 치료 받은 모든 3 CAR T 공여체에서 대조군 대비 28일에 걸쳐 추정 세포 수가 증가하였음을 보여주었다 ($P < 0.003$). **도 5b**는 CD25 중간 형광 강도(MFI)(살아 있는 $CD3^+$ CAR^+에서 게이팅함)를 도시하고 **도 5c**는 평판 배양된 세포 수에 대해 정규화한 사이토카인 생산을 도시한다. 세포 수 증가는 CAR T CD25 발현($P < 3.4 \times 10^{-4}$; **도 5b**) 및 배지에서 IL-2, IFN-ɣ 및 TNF-α 생산($P < 0.5$; **도 5c**)의 상당한 증가와 관련이 있었다. 결과는 항-BCMA CAR-T 세포 수, 사이토카인 생산, 및 활성화가 *시험관 내* 반복적인 자극 후에 레날리도마이드에 의해 증가하였음을 보여주었다.

[0980] **실시예 33D 골수종 모델에서 BCMA CAR-T 증식 및 활성화에 대한 레날리도마이드의 영향**

[0981] 3차원(3D) 인간 BCMA-발현 조직 미세 환경의 맥락에서 세포 기능을 산정하기 위해, 재작제된 골수(rBone™)(zPREDICTA, San Jose, CA)에 BCMA-발현 RPMI-8226을 넣었다. 다른 예시적인 인간 항-BCMA CAR을 발현하는 20,000개 T 세포(또는 CAR을 발현하지 않는 모의 T 세포)를 3D 모델에서 1.0μM 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 인큐베이션하였다.

[0982] 2일 또는 7일 후에, 세포를 단리하고 유세포 분석에 의해 CD3, CD25, CD4, 및 CD8의 표면 발현에 대해 산정하였다. **도 6a**에 도시된 바와 같이, 레날리도마이드의 존재는 7일차에 항-BCMA CAR+ T 세포와의 배양물에서 CD3+ 세포의 총수의 증가를 초래하는 것으로 관찰되었다. 레날리도마이드의 존재 하에서 CD4+(**도 6b**) 및 CD8+(**도 6c**) T 세포 집단 내 CD25+ 발현의 증가도 관찰되었다. 결과는 레날리도마이드가 항원-발현 종양 미세 환경에서 항-

BCMA CAR+ T 세포의 증폭, 생존 및/또는 기능의 증가를 증진할 수 있다는 결론과 일치하였다.

[0983] **실시예 4*생체 내* CAR T 세포 기능에 대한 레날리도마이드의 효과**

[0984] 단독으로 그리고 레날리도마이드와 병용하였을 때, 항-BCMA CAR T 세포의 항-종양 효과를 상이한 두 BCMA-발현 마우스 종양 모델, 즉 RPMI 8226 인간 다발성 골수종 이종 이식 마우스 모델(피하 이식 모델) 및 OPM-2 인간 다발성 골수종 이종 이식 마우스 모델(정위 골수 모델)에서 산정하였다.

[0985] **A.RPMI-8226 모델**

[0986] 마우스에 5 x 10^6개 RPMI-8226 세포를 피하(s.c.) 주사하고, 종양 체적이 대략 150mm^3까지 성장하도록 두었다. 0일차에, (본질적으로 상기 기술된 바와 같이 인간 공여 대상체의 샘플로부터 유래한 세포를 형질도입하여 생성된) 항-BCMA CAR+ T 세포의 준최적(낮은) 단위 용량을 함유한 조성물을 마우스에 정맥 내 투여하였다(CAR을 발현하지 않는 T 세포의 비슷한 조성물(모의)을 대조군으로 사용함). 구체적으로, 상기 조성물은 대략 5 x 10^5개 CAR+ (또는 모의) CD4+ T 세포 및 5 x 10^5개 CAR+ (또는 모의) CD8+ T 세포를 함유하였다. T 세포를 단독으로 또는 레날리도마이드와 병용하여 마우스에 입양으로 전달하고, d=0부터 시작하여(T 세포 투여), 21일차까지 계속, 복강내(i.p.)로, 25mg/kg로, 매일 투여하였다. 다른 대조군에서, 마우스에 T 세포의 투여 없이 레날리도마이드를 단독으로 투여하였다. 연구내내 동물들의 종양 체적 및 생존을 모니터링하였다. CAR+ T 세포의 혈장 BCMA 및 IFN-감마 수준을 위해 그리고 약동학적(PK) 산정을 위해 매주 안구뒤(RO) 채혈을 하였다.

[0987] 개별 동물들에 대한 종양 체적 측정치가 **도 7a**에 도시되어 있고, 레날리도마이드의 투여 및 낮은 단위 용량의 항-BCMA CAR+ T 세포와의 병용은 레날리도마이드 또는 항-BCMA CAR+ T 세포만으로 치료 받은 마우스와 비교하여 더 늦은 종양 성장을 초래하는 것으로 관찰되었다. 상기 관찰된 효과는 마지막 일일 레날리도마이드 투여 이후(즉, 21일 후) 시점을 포함하여, 후기 시점에 가장 분명하였다. 결과는 T 세포가 장기로 지속 및/또는 기능하는 능력을 증가시키는 레날리도마이드의 능력과 일치하였다.

[0988] **도 7b**에 도시된 바와 같이, 레날리도마이드 및 항-BCMA CAR+ T 세포를 맞은 마우스는 다른 치료 그룹과 비교하여 생존의 증가를 나타냈다. 항-BCMA CAR+ T 세포 및 레날리도마이드를 투여 받은 마우스의 평균 생존 기간(ms)은 85일이었다(38 내지 43.5일의 평균 생존 기간을 나타낸 다른 치료 그룹과 비교하여, 두 배).

[0989] 추가로, 각 동물의 말초 혈액 내 CD4+ 및 CD8+ CAR+ T 세포 및 비-CAR T 세포의 수를 7일, 14일, 21일 및 34일차에 측정하였다. CD4+ CAR T 세포 및 비-CAR T 세포의 수는 각각 **도 8a** 및 **8e**(7일 및 14일), 및 각각 **도 8b** 및 **8f**(21일 및 34일)에 도시되어 있다. CD8+ CAR T 세포 및 비-CAR T 세포의 수는 각각 **도 8c** 및 **8g**(7일 및 14일), 및 각각 **도 8d** 및 **8h**(21일 및 34일)에 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 다른 치료 그룹과 비교하여 항-BCMA CAR+ T 세포 및 레날리도마이드를 병용으로 맞은 마우스에서 36일차에 혈액 내 CD4+ 및 CD8+ CAR+ T 세포의 수의 증가(하지만 비-CAR+ T 세포는 아님)가 관찰되었다.

[0990] **B.Opm-2 모델**

[0991] *i. 연구 1*

[0992] 항-BCMA CAR T와 병용한 레날리도마이드의 효과를 또한 OPM-2 세포를 사용하여 뮤린 정위 종양 모델에서 산정하였다. 마우스(NOD.Cg-Prkdc^{scid}IL-2rg^{tm1Wjl}/SzJ 마우스 (NSG; Jackson Labs))에 반딧불이 루시퍼라아제(OPM2-ffluc)가 형질주입된 2 x 10^6개 OPM2(다발성 골수종) 세포를 정맥내(i.v.) 주사하였다. 병기결정(staging) 전 13일 동안(CAR-T 세포 투여 전 14일) 종양 생착이 일어나도록 두고 생체 발광 영상을 사용하여 확인하였다. 여러 치료 그룹에서 마우스에 하나 이상의 조성물을 다음과 같이 투여하였으며, 이는 표 E1에 요약되어 있다.

[0993] 일부 그룹은 (A) -1일차부터 시작하여(CAR+ T 세포의 투여 1일 전)(레날리도마이드(A)); 또는 (B) 14일차에(CAR+ T 세포 투여 개시 후 14일)(레날리도마이드(B)), 각 경우, 연구 기간 동안 매일, 복강내 주사를 통해 인산염완충식염수에 담은 10mg/kg 레날리도마이드를 맞았다. CAR+ T 세포를 맞은 그룹에서, (본질적으로 상기 기술된 바와 같이 인간 공여 대상체의 샘플로부터 유래한 세포를 형질도입하여 생성된) 항-BCMA CAR을 0일차(종양 세포 주사 후 14일)에 5 x 10^5(저) 또는 1 x 10^6(고) CAR-발현 T 세포의 단위 용량으로 투여하였다. 표 E1은 투여 요법을 요약한다.

표 E1: 연구 설계		
그룹 번호	그룹 설명	CAR T 세포 투여됨(또는 모의 형질도입된 T 세포)
1	종양 단독	0
2	모의(고)	(1 x 10^6)
3	레날리도마이드(A)	해당 없음
4	레날리도마이드(B)	해당 없음
5	모의 + 레날리도마이드(A)	(1 x 10^6)
6	모의 + 레날리도마이드(B)	(1 x 10^6)
7	항-BCMA CAR+ T 세포(고)	1 x 10^6
8	항-BCMA CAR+ T 세포(저)	5 x 10^5
9	항-BCMA CAR+ T 세포(고)+ 레날리도마이드(A)	1 x 10^6
10	항-BCMA CAR+ T 세포(저)+ 레날리도마이드(A)	5 x 10^5
11	항-BCMA CAR+ T 세포(고)+ 레날리도마이드(B)	1 x 10^6
12	항-BCMA CAR+ T 세포(저)+ 레날리도마이드(B)	5 x 10^5

[0994]

[0995] 여러 그룹 중에서 동물들의 종양 부담을 CAR+ T 세포 투여 후 39일차까지 생체 발광 영상에 의해 모니터링하였다. 생체 발광 영상을 위해, 마우스에 PBS에 재현탁된 루시페린 기질(CaliperLife Sciences, Hopkinton, MA, 체중 g당 15㎍)을 복강내(i.p.) 주사하였다. 총 플럭스(광자/s)를 각 시점에 측정하였다.

[0996] **도 9a** 및 **도 9b**는 고(1 x 10^6; **도 9a**) 또는 저(5 x 10^5; **도 9b**) CAR+ T 세포 단위 용량의 존재 또는 부재 하에서 -1일차에 시작하여 매일 레날리도마이드로 치료 받은 마우스(레날리도마이드 A)에서, 46일차까지 종양 부담의 결과를 도시한다. **도 9c**는 53일차까지 개별 동물의 종양 부담 그래프를 도시한다. **도 9d**는 -1일차에 레날리도마이드를 맞고(레날리도마이드 A), 더 높은 CAR+ 용량을 맞은 개별 동물들의 (CAR+ 세포 투여 후 46일의) 그래프 및 종양 영상 결과를 도시한다. **도 9e**는 -1일차에 레날리도마이드를 맞지 않고(레날리도마이드 A), 더 높은 CAR+ 용량을 맞은 개별 동물들의 (CAR+ 세포 투여 후 46일의) 그래프 및 종양 영상 결과를 도시한다. 별표는 그래프에 표시된 시점에 개별 동물의 사망 또는 희생을 나타낸다. 도시된 바와 같이, 레날리도마이드의 첨가는 두 CAR+ T 세포 용량 모두에서 CAR+ T 세포를 투여 받은 마우스의 더 느린 종양 성장 및 종양 부담의 감소를 초래하는 것으로 관찰되었다.

[0997] **도 9f** 및 **도 9g**는 고(1 x 10^6, **도 9f**) 또는 저(5 x 10^5, **도 9g**) CAR+ T 세포 용량의 존재 또는 부재 하에서 CAR+T 투여 후 14일차(레날리도마이드 B)(**도 9f** 및 **9g**의 수직선)에 시작하여 레날리도마이드를 투여 받은 마우스에 대한 연구에서 시점별 종양 부담 결과를 도시한다. **도 9h**는 53일차까지 개별 동물의 종양 부담 그래프를 도시한다. **도 9i**는 -1일차에 레날리도마이드를 맞고(레날리도마이드 A), 더 높은 CAR+ 용량을 맞은 개별 동물들의 (CAR+ 세포 투여 후 46일의) 그래프 및 종양 영상 결과를 도시한다. **도 9j**는 -1일차에 레날리도마이드를 맞지 않고(레날리도마이드 A), 더 높은 CAR+ 용량을 맞은 개별 동물들의 (CAR+ 세포 투여 후 46일의) 그래프 및 종양 영상 결과를 도시한다. 도시된 바와 같이, 레날리도마이드 단독으로는 종양 성장 또는 종양 부담을 감소시키는 것이 관찰되지 않은 반면, 레날리도마이드의 첨가는 CAR-T 세포의 두 용량 모두를 투여 받은 마우스에서 더 느린 종양 성장 및 종양 부담 감소를 향한 추세를 초래하는 것으로 관찰되었으며, 더 높은(1 x 10^6) CAR+ T 세포의 용량의 경우 CAR-T 세포 주사 후 30 내지 40일차에 시작하여 분명한 차이가 관찰되었다. 이 용량으로, 레날리도마이드와의 병용은 -1일차에 제공되든 또는 지연된 투여를 통해서든 종양 성장을 늦추는 것으로 관찰되었다.

[0998] 상기 연구에서 시점별 생존 결과가 **도 10a** 및 **10b**에 (각각 용법 (d-1) 및 B(CAR 이후 d.14)(지연된)를 통해 레날리도마이드를 맞은 그룹에 대하여) 도시되고, **도 10c** 및 **10d**에 (각각 고 및 저 CAR 용량을 맞은 그룹에 대하여) 도시된다. 도시된 바와 같이, 레날리도마이드의 첨가는 -1일차(A)에 또는 지연된(d.14) 투여(B)를 통하여 투여되었을 때, 항-BCMA CAR+ T 세포로 치료 받은 마우스에서(고 및 저 용량 모두에서 산정시) 향상된 생존 효과가 관찰되었다.

[0999] 표 E2는 본 연구에서 산정된 각 동물 그룹에 대해, (CAR+ T 세포 투여 후 56일차에 산정된) 중앙값 생존 기간(ms) 및 CAR+ T 세포 투여 후 56일까지 생존한 그룹에서 마우스의 수를 나열한다.

표 E2: 생존

그룹	세포 용량	중앙값 생존 기간(6 일차에 산정)	CART 후 56 일에 생존한 동물의 수
모의 고	1.00E+06	24	0/8
레날리도마이드(A)	해당 없음	28	0/8
레날리도마이드(B)	해당 없음	25	0/8
모의 + 레날리도마이드(A)	1.00E+06	28	0/8
모의 + 레날리도마이드(B)	1.00E+06	25	0/8
CAR+ T 세포(고)	1.00E+06	56	2/8
CAR+ T 세포(저)	5.00E+05	35	0/8
CAR+ T 세포(고)+ 레날리도마이드(A)	1.00E+06	해당 없음	6/8
CAR+ T 세포(저)+ 레날리도마이드(A)	5.00E+05	52	1/8
CAR+ T 세포(고)+ 레날리도마이드(B)	1.00E+06	해당 없음	6/8
CAR+ T 세포(저)+ 레날리도마이드(B)	5.00E+05	36	2/8

[1000]

[1001] *(ii.) 연구 2*

[1002] 추가 연구에서, NOD/Scid/$gc^{-/-}$(NSG) 마우스에 상기 연구 1에 기술된 바와 같은 OPM-2-루시퍼라아제 세포를 주사(i.v.)하고 CAR-T (또는 모의) 세포 주입(i.v.) 전 14일 동안 생착하도록 두었다. 일부 그룹에서, -1일차에(CAR-T 투여 1일 전)(레날리도마이드와 동시(레날리도마이드(C) 또는 매개물(매개물(C))) 또는 CAR-T (또는 모의) 세포 투여 후 14일차에(지연된 레날리도마이드(D)), 10mg/kg 레날리도마이드 또는 매개물 대조군의 일일 복강내 투여를 개시하였다.

[1003] 종양 세포 주사 후 14일(0일차)에, CAR+ T 세포((상이한 두 공여체로부터 생성된) 1 x 10^6 CAR-T 세포) 또는 모의 대조군 세포의 치료용량보다 저용량을 정맥내 주사하였다. 결과는 **도 10e**, **10f**, **10g**, 및 **10h**에 도시된다. 데이터는 평균 ± SEM으로 제시된다. 생체 내 생존의 경우, 그룹들을 비교하기 위해 Gehan-Breslow-Wilcoxon 테스트를 사용하였다.

[1004] **도 10e**는 유세포 분석에 의해 측정된 생체 발광으로 분석한 바와 같이, 60일까지의 종양 부담 산정 결과를 도시한다. 레날리도마이드의 첨가는 두 공여체 세포로부터 생성된 CAR+ T 세포를 투여 받은 마우스의 더 느린 종양 성장 및 종양 부담의 감소를 초래하는 것으로 관찰되었다. **도 10f**에 도시된 바와 같이, 레날리도마이드의 첨가는 특히 레날리도마이드의 동시 투여 이후에, 항-BCMA CAR+ T 세포로 치료 받은 마우스에서 생존 효과를 향상하는 것으로 관찰되었다. 선형 고정-효과 또는 혼합-효과 모델을 사용하여 치료, 공여체 및 시간을 고정 효과(fixed effect)로 취급하고 동물을 임의 효과(random effect)로 취급하고, 반복된 측정치가 동일한 동물로부터 유래하였을 때 시간을 중첩하여, 세포 용해 활성에 대한 레날리도마이드 치료의 유의성을 산정하였다. 관심 효

과가 없는 모델에 대하여 관심 효과가 있는 전체 모델을 비교하는 우도비 검증(LRT)에 의해 P 값들을 얻었다. 동시 레날리도마이드의 첨가는 항-BCMA CAR T 단독으로 주사된 매개물-치료 동물과 비교하여 공여체 1(P = 0.02)의 종양 부담의 상당한 감소와 공여체 1(P = 0.057) 및 공여체 2(P = 0.04)의 생존 증가로 이어졌다. 동시 레날리도마이드 투여 요법을 한 동물들도 7일차에($P = 7.3 \times 10^{-6}$) 말초 혈액 내 CAR T 수의 증가를 보였지만, 이후 시점에는 그렇지 않았다. 레날리도마이드는 공여체 1(P = .003) 단독의 종양 부담에 대한 작지만 상당한 모의 CAR T 효과를 가졌다. 본 연구에서, 지연된 레날리도마이드의 투여의 첨가는 두 CAR T 공여체 모두에 대해서 종양 제거 및 생존을 향상하지 않았다. 결과는 항-BCMA CAR-T의 치료용량보다 저용량에 의한 생존 및 종양 제거가 생체 내 OPM-2 종양 모델에서 레날리도마이드에 의해 증진됨을 보여주었다.

[1005] 치료 받은 마우스의 혈액을 CAR-T 약동학적 분석을 위해 수집하고, 마우스 특이적 세포(H2-kd, TER119, 및 muCD45)세포를 제외하기 위해 세포를 항체들로 염색하고 유세포 분석에 의해 분석하였다. 세포를 CD45+CD3+CAR+에서 게이팅하고 혈액의 마이크로리터당 세포를 측정하였다. 약동학적 측정을 위해, 일방향 ANOVA 및 Tukey 사후 검증에 의해 각 시점을 분석하였다. 도 10g 및 10h는 두 공여체로부터 유래한 CAR-T 세포의 주사 후 8일, 14일, 22일 및 28일에 마우스의 혈액에서 모의 대조군 세포 및 CAR-T 세포의 유세포 분석을 도시한다. 결과는 이른 시점에, 특히 레날리도마이드의 동시 투여 후 말초 혈액에서 CAR-T 세포 수의 증가가 관찰됨을 보여주었다(** P < .01).

[1006] **실시예 5준최적의 자극에서 항-CD19 CAR 증식에 대한 레날리도마이드의 효과**

[1007] 항-CD19 CAR을 암호화하는 바이러스 벡터로 (건강한 인간 공여 대상체로부터 면역 친화도 기반 농축에 의해 단리된) CD4+ 및 CD8+ T 세포를 조작하여 항-CD19 CAR-발현 T 세포를 생성하였다. 상기 CAR은 항-CD19 scFv, Ig 유래 스페이서, 인간 CD28 유래 막관통 도메인, 인간 4-1BB 유래 세포내 신호 전달 도메인 및 인간 CD3 제타 유래 신호 전달 도메인을 함유하였다. 상기 CAR을 암호화하는 핵산 작제물은 또한, 자가 절단 T2A 서열에 의해 CAR 서열로부터 분리된, 형질도입 표지자로서 사용하기 위한 절단형 EGFR(tEGFR)를 포함하였다.

[1008] 항-CD19 CAR T 세포는 5μM 레날리도마이드 또는 매개물 대조군의 존재 하에서, (공자극 신호를 제공하도록 고안된, 항-CD28과 같은 제2 시약 없이) 항-CD3과의 인큐베이션을 통해 준최적의 자극을 거쳤다. 항-CD19 CAR-발현 T 세포를 인큐베이션 전에 CELLTRACE VIOLET 염료(CTV; ThermoFisher Scientific, Waltham MA)로 표지하였고; 유세포 분석을 통해 염료의 희석을 산정하여 증식을 산정하였다. **도 11**에 도시된 바와 같이, 72시간의 기간 동안 준최적의 자극 조건의 맥락에서, 레날리도마이드는 CAR+ T 세포의 증식을 증진하는 것으로 관찰되었다.

[1009] **실시예 6치료 결과와 항-CD19 CAR-발현 세포를 투여 받은 인간 대상체의 코호트 내 말초 혈액 CAR+ T 세포의 수준 사이의 관찰된 관계**

[1010] 항-CD19 scFv 항체 및 4-1BB 세포내 신호 전달 도메인을 포함하여 CD19-표적화 키메라 항원 수용체(CAR)을 발현하는 자가 T 세포를 투여 받은(대략 1:1의 CD4+ 대 CD8+ CAR+ T 세포의 비율로 투여됨), 재발된 또는 불응성(R/R) 비호지킨 림프종(NHL)을 가진 28명의 성인 대상체에서 치료 결과 및 혈액 내 CAR+ T 세포의 수를 평가하였다.

[1011] CAR-발현 T 세포의 투여 전에, 대상체를 3일 동안 매일 30 mg/m^2 플루다라빈으로 그리고 3일 동안 매일 300mg/m^2 사이클로포스파미드로 치료하였다. d=0에, 대상체를 정맥내 주입에 의해 5 x 107 (DL-1) 또는 1 x 108 (DL-2) CAR-발현 T 세포로 치료하였다.

[1012] DL-1 단일 용량으로 치료한 20명의 확산성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 대상체의 코호트에 대해, 진행 중인 연구에서 특정 시점에 관찰된 반응률이 표 E3에 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 80%(16/20)의 전체 반응률(ORR)이 관찰되었고 대상체의 60%(12/20)는 완전 관해(CR)를 달성한 것으로 관찰되었다. 대상체의 20%(4/20)는 부분 관해(PR)를 나타냈고 20%(4/20)는 진행성 병변(PD)을 나타냈다. CAR+ T 세포 투여 전에 화학 요법 불응성인(마지막 화학 성분 함유 요법 이후 안정 병변 또는 진행성 병변을 또는 자가 조직 SCT 이후 12개월 미만에 재발을 나타낸) 대상체 중에서, 전체 반응률은 83%였다(10 ORR, 7 CR, 3 PR, 2 PD, n=12). 불응성인(마지막 치료 이후 완전 관해 미만을 나타냈지만 화학 요법 불응성으로 간주되지 않는) 대상체 중에서, 전체 반응률은 77%였다(13 ORR, 9 CR, 4 PR, 4PD, n=17).

표 E3. 전체 반응			
	DLBCL 코호트, DL1 단일 용량 일정		
	모두(n=20)	불응성* (n=17)	화학 요법 불응성† (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)

*마지막 요법에 <CR

† 마지막 화학 성분 함유 요법 이후 SD 또는 PD 또는 자가 조직 SCT 후 <12 개월에 재발

[1013]

[1014] 산정 시점에 두 번의 DL-1 용량으로 치료를 받은 세 DLBCL 대상체 중에서, 둘은 부분 관해(PR)를 나타냈고 하나는 진행성 병변(PD)을 나타냈다. 산정 시점에 단일 용량의 DL-2로 치료를 받은 두 대상체 중에서, 두 대상체는 모두 CR을 달성하는 것으로 관찰되었다. 산정 시점에 단일 용량의 DL-1로 치료 받은 총 두 대상체를 가진 MCL 코호트 중에서 1 PR 및 1 PD가 관찰되었다. 이중-히트(double-hit)의 두 대상체, 삼중 히트(triple-hit)의 세 대상체, 및 이중 발현자 DLBCL의 네 대상체는 반응을 달성하는 것으로 관찰되었다(7 CR, 2 PR).

[1015] 말초 혈액 내 CAR^+ T 세포의 수를 전이 유전자 특이적 시약을 사용하여 치료 후 특정 시점에 결정하였다. 최고의 전체 반응(best overall response)에 의해 그룹화한 대상체들에 대하여 주입 후 특정 시점에 측정한 말초 혈액 내 $CD3^+/CAR^+$ T 세포의 수가 **도 12a**에 도시된다. 진행성 병변(PD)를 가진 대상체에서보다 응답자(CR/PR)에서 더 높은 피크 $CD3^+/CAR^+$ T 세포가 관찰되었다. **도 12b-d**는 반응의 지속성(3개월에 지속적인 반응(CR/PR) 또는 PD)으로 그룹화한, 치료에 대한 반응을 달성한 대상체 내에서 $CD3^+/CAR^+$ T 세포, $CD4^+/CAR^+$ T 세포, 및 $CD8^+/CAR^+$ T 세포의 수준(세포/μL 혈액; 평균 ± SEM)을 도시한다. 응답자(CR/PR) 및 PD에 대한 C_{max}(CAR^+ 세포/μL 혈액) 및 곡선 하 면적(AUC)가 표 E4에 도시된다. 결과는 오래 지속되는 반응은 시간에 따라 피크 증폭시에 혈액 내 더 높은 $CD3^+/CAR^+$ T 세포 수준과 상관관계가 있다는 결론과 일치하였다.

표 E4. CR/PR 대 PD 를 가진 환자에서 더 높은 C_{max} 및 AUC_{0-28}

	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+ 세포/μL 혈액)						
평균 (SD)	612 (1919)	2 (1)	220 (754)	1 (0.6)	426 (1314)	0.5 (0.5)
중앙값 (최소, 최대)	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}						
평균 (SD)	5883 (18821)	16 (13)	2369 (8388)	10 (7)	3873 (11963)	6 (6)
중앙값 (최소, 최대)	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

[1016]

[1017] DL-1에 CAR+ T 세포 투여를 받은 화학 요법 불응성 형질전환된 DLBCL(BCL2 재정렬 및 다수의 *MYC* 및 *BCL6*의 카피를 가진 배중심 하위 유형)을 가진 한 대상체의, 특정 시점에 측정한, 말초 혈액 내 CD3+/CAR+, CD4+/CAR+, CD8+/CAR+ T 세포의 수가 **도 13a**에 도시된다. 이 대상체는 이전에 투여량이 조절된 에토포시드, 독소루비신, 및 빈크리스틴과 함께 사이클로포스파미드 및 프레드니손 플러스 리툭시맙(DA-EPOCH-R) 및 8/8 HLA-일치하는 비관계 공여체로부터 유래한 중간 강도 동종 줄기세포 이식(SCT)를 포함한 다섯 번의 선행 요법 라인으로 치료를 받았으며 이에 대해 불응성이었다. 동종이계 줄기 세포 이식 이후 및 CAR+ T 세포를 맞기 전에, 대상체는 모든 혈통(blood lineage)에서 100% 공여체 키메라 현상을 보였고, 면역 억제 요법 받기를 중단했으며, 이식편 대 숙주병(GVHD)을 갖지 않았다. CAR+ T 세포의 투여 전에, 대상체는 양전자 방사 단층 촬영 및 컴퓨터 단층 촬영(PET-CT)(**도 13b**)으로 관찰하고 자기 공명 영상(MRI)(**도 13d**)으로 확인한 귀주위 덩어리(periauricular mass) 및 측두엽 병변이 있었다.

[1018] 항-CD19 CAR-T 세포 치료를 받은 이후에, 대상체는 PET-CT(**도 13c**) 및 뇌 MRI(**도 13e**)에 의해 도시된 바와 같이 주입 후 CR 28일을 달성하였고, 신경 독성 또는 CRS의 징후는 관찰되지 않았다. CAR-T 세포의 주입 3개월 후, 이 대상체에서 귀주위 덩어리(periauricular mass)의 재발이 관찰되었고(**도 13f**), 절개 생검을 수행하였다. **도 13a**에 도시된 바와 같이, 생검 후, 가시적인 종양은 더 이상의 치료 없이 감소했다. 약동학적 분석은 말초 혈액 내 CAR+ T 세포의 (주입 후 약 113일에 피크 수준이 관찰되었는데, 초기 증폭보다 더 높은 수준으로) 현저한 재증폭을 보여주었으며, 이는 종양 퇴행과 동시에 일어났다. 그런 후 대상체는, 생검 한 달 후 PET-CT를 재-병기결정하여 확인된 바와 같이, 두 번째 CR을 달성하고(**도 13g**), CAR-T 세포 주입 후 6개월에 CR을 유지했다. 대상체에 대한 추가 평가는 CNS 반응이 지속적이고 대상체가 12개월에 CR을 유지함을 보여주었다.

[1019] 결과는 기능성 또는 활성 CAR+ T 세포의 감소 또는 손실 이후에 및/또는 CAR-T 세포 요법에 대한 항-종양 반응 후 재발 이후에 CAR+T 세포의 재증폭 및 활성화가 *생체 내*에서 개시될 수 있다는 결론과 일치한다. 또한, 초기 CAR+ T 세포 주입 후 늦게 *생체 내* 재증폭 이후에, CAR+ T 세포는 항-종양 활성을 다시 발휘할 수 있다. 이 결과는 CAR+ T 재증폭 및 활성화가 *생체 내*에서 촉발될 수 있고 CAR+ T 세포를 재활성화하는 방법은 그 효능을 더 증강할 수 있다는 것을 뒷받침한다.

[1020] **실시예 7일련의 재자극 후 항-CD19 CAR T 세포 활성에 대한 레날리도마이드의 효과**

[1021] 실질적으로 실시예 5에 기술된 바와 같이 생성된, 항-CD19 CAR+ T 세포를 해동하여 CD19-발현 세포(CD19를 발현하도록 형질도입된 K562 세포)와 1nM, 5nM, 60nM, 550nM 또는 5000nM 레날리도마이드의 존재 하에서 또는 부재 하에서 또는 레날리도마이드의 부재 하에서(대조군) 2.5:1의 효과기 대 표적 세포(E:T) 비율로 인큐베이션하였

다. 표적 K562-CD19 세포는 실시예 1에 기술된 바와 같이 현미경 검사법에 의한 표적 세포의 추적을 허용하도록 NucLight Red(NLR)로 표지하였다. 적색 형광 신호(Essen Bioscience의 IncuCyte® Live Cell Analysis System 사용)에 의해 결정된 바와 같이 약 120시간 동안의 기간에 걸쳐 살아있는 표적 세포의 손실을 측정하여 세포 용해 활성을 산정하였다. 각 조건의 세포를 3회 평판 배양하였다. **도 14**에 도시된 바와 같이, 결과는 이 분석에서 레날리도마이드의 존재가 CAR-매개 세포 용해 활성을 감소시킨다는 결론과 일치하였다. 비슷한 분석에서, 결과는 E:T 비율과 (예를 들어, 상이한 시간에 및/또는 상이한 공여체의 세포로부터 생성된) 상이한 항-CD19 CAR+ T 세포 조성물에 따라 다양했다.

[1022] 또 다른 연구에서, 항-CD19 CAR+ T 세포를 K562-CD19 효과기 세포와 100 nM 또는 1600 nM 레날리도마이드, 매개물 대조군인 키나아제를 표적화하는 2nM 또는 166nM의 다른 화합물의 존재 하에서 또는 첨가 화합물의 부재 하에서(CAR-T 대조군) 2.5:1의 E:T 비율로 인큐베이션하였다. 배양 120시간 후에, 세포를 단리하고 유세포 분석에 의해 CD4+ 또는 CD8+ T 세포 서브세트에서 CD25 또는 PD-1의 표면 발현에 대해 산정하였다. **도 15a**에 도시된 바와 같이, 가장 높은 농도의 레날리도마이드(예를 들어, 1600nM)의 존재 하에서 항-CD19 CAR+ T 세포와 K562-CD19 효과기 세포의 인큐베이션은 다른 조건과 비교하여 두 CD4+ 및 CD8+T 세포 모두에서 더 높은 수준의 CD25 발현을 초래하였다. 레날리도마이드의 존재 하에서(1600nM의 가장 높은 농도에서도), CD4+ 또는 CD8+ T 세포에서 PD-1의 표면 발현에는 차이가 관찰되지 않았다(**도 15b**).

[1023] 추가 연구에서, 다양한 농도의 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서, 항-CD19 CAR+ T 세포를 K562-CD19 효과기 세포와 3:1 또는 9:1의 효과기 대 표적 세포(E:T) 비율로, 24시간 동안, 인큐베이션한 후 배양물 상청액에서 IL-10의 양을 산정하였다. **도 16**에 도시된 바와 같이, 레날리도마이드는 용량에 따라 T 세포 배양물의 상청액에서 IL-10의 분비 및/또는 축적을 증가시켰다.

[1024] **실시예 8일련의 재자극 후 항-CD19 CAR T 세포 증폭에 대한 레날리도마이드의 효과**

[1025] 반복적인 자극 후 생체 외 시험에서 항-CD19 CAR+ T 세포가 증폭하는 능력을 실질적으로 실시예 2에 기술된 바와 같은 방법을 사용하여 산정하였다. 실질적으로 실시예 5에 기술된 바와 같이 두 공여체(pt1 및 pt2)로부터 생성된, 항-CD19 CAR+ T 세포를 CD19를 발현하도록 형질도입된 조사된 K562 세포(K562-CD19 세포)와 1μM 레날리도마이드 또는 키나아제를 표적화하는 50nM 또는 500nM의 다른 화합물의 존재 또는 부재하에서 2.5:1의 효과기 표적 비율로 배양하였다. 각 공여체에 대해, 웰들에서 각 실험 조건으로부터 매 3 내지 5일마다 세포를 수확하고 수를 세었으며, 각 라운드에 대해 초기 시딩 밀도로 세포 수를 초기화한 후 동일한 배양 조건을 사용하여 새로운 표적 세포로 재자극하였다. 12일의 배양 기간 동안 총 4라운드의 자극을 수행하였다. 자극의 각 라운드에 대해, 세포의 총 수를 측정하였고, 결과는 자극 후 세포 수의 배수 변화로(**도 17a**) 또는 초기 수와 비교한 배가 수로(**도 17b**) 도시하였다. **도 17a** 및 **17b**에 도시된 바와 같이, 세포를 레날리도마이드의 존재 하에서 대 레날리도마이드의 부재 하에서 배양하였을 때 이 재자극 분석에서 항-CD19 CAR+ T 세포의 세포 증폭은 변화가 없거나 경미한 효과만 있는 것으로 관찰되었다.

[1026] 사전 치료 후 각각의 초기화시, 1μM 레날리도마이드 또는 50nM 또는 500nM의 다른 화합물의 효과기 대 표적 세포(E:T) 비율로 K562-CD19 세포(NucLight Red (NLR)로 표지함)와 재자극한 세포의 인큐베이션에 의해 세포 용해 활성을 산정하였다. 적색 형광 신호(Essen Bioscience의 IncuCyte® Live Cell Analysis System 사용)에 의해 결정된 바와 같이 최대 40 내지 60시간의 기간에 걸쳐 살아있는 표적 세포의 손실을 측정하여 세포 용해 활성을 평가하였다. 각 조건의 세포를 3회 평판 배양하였다. 두 공여체 모두에 대해 2번째 및 4번째 재자극시 대표적인 세포 사멸이 **도 18a**(t=0에서 K562-CD19-Nuc-표지된 세포로 정규화된 바와 같음) 또는 **도 18b**(매개물 단독 대조군(100%로 설정)과 비교한 세포 사멸율, %)에 도시된다. **도 18a** 및 **18b**에 도시된 바와 같이, 레날리도마이드와의 인큐베이션은, 테스트된 자극 조건에서, 이 분석에서 항-CD19 CAR+ T 세포의 세포 용해 활성의 감소를 초래하는 것으로 관찰되었다.

[1027] **실시예 9BCMA 접합 비드의 생성**

[1028] 자신의 C 말단에서 IgG의 Fc 영역에 융합된 가용성 인간 BCMA를 함유한 BCMA-Fc 융합 폴리펩타이드를 상업적으로 이용 가능한 토실-활성화된 자성 비드(ThermoFisher, Waltham MA)의 표면에 공유 결합시킴으로써 B 세포 성숙 항원(BCMA)을 비드에 접합하였다. 상기 비드는 1차 아미노기 및 설프히드릴기에 공유 결합하는 초상자성, 비다공성, 단분산 토실활성 비드이다. 접합은 대략 2.8μm(M-280으로 표기) 또는 4.5μm(M-450으로 표기)의 직경을 가진 비드를 사용하여 수행하였다.

[1029] BCMA-Fc(서열 번호: 22)는 다음과 같이 인간 BCMA(GenBank No. NP_001183.2)의 세포외 도메인 및 링크와 연결

된 인간 IgG1 Fc를 함유하였다: MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA (BCMA의 세포외 도메인; 서열 번호: 18) GGGGS (링커; 서열 번호: 19) PKSSDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(Hum IgG1 Fc; 서열 번호: 20).

[1030] N 말단 CD33 리더 서열(서열 번호: 21)을 갖는 인간 BCMA-Fc 융합 작제물을 암호화하는 클론을 발현 벡터에 삽입하고 HEK 293 세포에서 발현하였다. 그 결과 생성된 BCMA-Fc 융합 단백질은 겔 투과 크로마토그래피에 의해 산정된 바와 같이 95% 넘는 순도를 가진 것으로 확인되었다. 결합을 테스트하기 위해, BCMA-Fc 융합 단백질을 항-BCMA CAR을 발현하는 T 세포 및 BCMA에 결합하지 않는 CAR을 발현하는 T 세포와 인큐베이션하였다. 유세포 분석으로부터 얻은 결과는 BCMA-Fc 융합 단백질이 T 세포를 발현하는 항-BCMA CAR 발현 T 세포에 특이적으로 결합하는 것으로 나타났다.

[1031] 5㎍ 내지 200㎍ 범위의 다양한 농도의 BCMA-Fc 융합 단백질을 대략 1mL의 토실활성 비드(예를 들어, 2.8㎛의 직경을 가진 약 $4x10^9$개 토실활성 비드 또는 4.5㎛의 직경을 가진 약 $4x10^8$개 토실활성 비드를 함유함)에 첨가하였다. 37° C에 0.1% 인간 혈청 알부민(HSA)을 함유한 인산염 완충용액(PBS)에서 하룻밤 인큐베이션으로 공유결합을 수행하였다. 비드를 세척하고 0.1% HSA를 함유한 1mL PBS에서 재현탁하였다. 접합 후에, 셀로미터(Cellometer)를 사용하여 비드 농도를 측정하였다. 하기 실시예들에서, 여러 연구에 사용된 BCMA-접합 비드는 mL당 첨가된 BCMA-Fc 항원의 양과 관련하여 또는 접합 도중 항원 농도(㎍/mL)(예를 들어, 5㎍ 또는 5㎍/mL; 50㎍ 또는 50㎍/mL; 200㎍ 또는 200㎍/mL 등)와 관련하여 참조된다.

[1032] **실시예 10레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 BCMA-접합 비드로 자극된 항-BCMA CAR+ T 세포 상의 T 세포 표지자의 산정**

[1033] 실시예 9에 기술된 바와 같이 다양한 양의 BCMA 항원과 접합된 BCMA-접합 비드(직경 4.5㎛)를 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 항-BCMA CAR+ T 세포와 인큐베이션하고, T 세포 표지자의 발현을 산정하였다.

[1034] 대략 1.5 x 10^6개 CAR+ T 세포를 12-웰 플레이트의 웰들에 첨가하고 200㎍/ml BCMA-접합 비드 조성물의 비드와 1:0.3, 1:1 또는 1:3의 CAR+ T 세포 대 BCMA-접합 비드(각각 웰당 대략 $0.5x10^6$, $1.5x10^6$, 및 $4.5x10^6$ 비드)의 비율로 인큐베이션하였다. 대조군으로, 5㎍/mL 항-CD3 항체를 웰들에 코팅하거나(자극을 위한 준최적의 농도) 또는 제제의 부재 하에서 세포를 시딩하였다(무자극 대조군). 각 조건을 5㎛M 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 인큐베이션하였다. 세포를 4일 동안 인큐베이션한 후 유세포 분석으로 CD4, CD8, Tim3, PD-1, CD25 및 CD69의 표면 발현에 대해 분석하였다.

[1035] **도 19a**에 도시된 바와 같이, 5㎛M 레날리도마이드의 존재는 레날리도마이드의 부재 하에서(매개물 대조군) 비드와의 인큐베이션과 비교하여, 200㎍ BCMA 항원과 접합된 비드와 1:1의 T 세포 대 비드의 비율로 3일 동안 인큐베이션 후 T 세포의 증식 용량을 증가시켰다(CTV 염료의 강도 감소에 의해 관찰됨). **도 19b** 및 **19c**에 도시된 바와 같이, 인큐베이션 동안 레날리도마이드의 존재는 항-BCMA CAR+ T 세포와 BCMA-접합 비드(**도 19b**)의 인큐베이션 또는 항-CD3 자극(**도 19c**) 후 유도된 CD4+ 및 CD8+ T 세포 내 CD25의 표면 발현 정도를 또한 증가시켰다.

[1036] 추가 실험에서, 실질적으로 실시예 1에 기술된 바와 같이 생산된 항-BCMA CAR-T 세포 조성물을 96-웰 플레이트에서 웰당 5 x 10^5 세포의 밀도로 평판 배양하였다. 테스트한 CAR-T 세포 조성물은 평판 배양시 평균적으로 대략 45% 항-BCMA CAR+ 세포를 함유하였다. 각 조성물의 세포를 5㎍/ml, 50㎍/ml, 또는 200㎍/ml BCMA-접합 비드 조성물의 비드의 존재 하에서 1:1의 T 세포 대 비드의 비율로 18시간 동안 인큐베이션하였다. 대조군으로, 세포를 항-CD3/항-CD28 항체-접합 비드(양성 대조군) 또는 제제 무첨가(음성 대조군)와 인큐베이션하였다. 인큐베이션은 레날리도마이드의 부재 하에서 또는 0.5㎛M 또는 5㎛M 레날리도마이드의 존재 하에서 수행하였다. 인큐베이션 후, 세포를 전사인자들 Blimp1, EOMES, GATA-3, 이카로스, 헬리오스, 및 Tbet 및 표지자들 CD25, CD31, 및 PD-1에 대해 유세포 분석에 의해 세포외 및 세포내 항체 염색을 가능하게 하는 시약으로 처리하였다.

[1037] 한 예시적인 공여체로부터 유래한 CAR+ T 세포 조성물의 인큐베이션 후 표지자의 수준이 BLIMP-1(**도 20a**), CD25(**도 20b**), CD31(**도 20c**), PD-1(**도 20d**), Tbet(**도 20e**), 및 EOMES(**도 20f**), GATA-3(**도 20g**), 헬리오스(**도 20h**), 및 이카로스(**도 20i**)에 대해 도시된다. 도시된 바와 같이, 다수의 산정된 T 효과기 세포-연관 전사인자 및 활성화 표지자의 발현은 BCMA-접합 비드로 자극 후 증가되었다. 산정된 다수의 표지자의 경우, 증가된 발현의 정도는 항-CD3/항-CD28 비드를 통한 자극에 의해 유도된 발현과 비슷하였다. 일부 경우에, BCMA-접합 비드를

통한 자극의 정도는 5㎍ 비드의 존재 하에서 가장 컸다. **도 20i**에 도시된 바와 같이, 이카로스의 발현 수준은 모든 조건에서 레날리도마이드의 존재 하에서 감소하였다. 두 번째 공여체로부터 생성된 CAR+ T 세포 조성물로부터도 비슷한 결과가 관찰되었으나, 단 테스트한 조건에서 자극하였을 때 이 공여체의 세포로부터는 헬리오스 발현의 변화가 관찰되지 않았다.

[1038] **실시예 11레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 BCMA-접합 비드로 자극된 항-BCMA CAR T 세포의 활성의 산정**

[1039] **A.효과기 반응**

[1040] 실질적으로 실시예 1에 기술된 바와 같이 생산하고 1:1의 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 비율로 제형화된, 동결된 항-BCMA CAR T 세포를 해동하였다. 달리 지시하지 않는 한, 실시예 9에 기술된 바와 같이 생성된, 5㎍/ml 또는 50㎍/ml BCMA-접합 비드 조성물의 비드(직경 약 4.5 ㎛)를 5㎛M 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 1:1의 T 세포 대 비드의 비율로 웰들에 첨가하였다. 세포를 최대 14일까지 인큐베이션하고 다양한 시점에 유세포 분석에 의해 EGFRt 대리 표지자의 사이토카인 분비, 세포 증폭에 대해, 그리고 세포 용해 활성에 대해 분석하였다.

[1041] **a.사이토카인 발현**

[1042] *(i) 상청액 내 사이토카인의 존재*

[1043] BCMA-접합 비드의 첨가 24시간 후, 배양물 상청액 내 TNF-α, IFNɣ 및 IL-2의 존재를 평가하였다. **도 21a-21c**에 도시된 바와 같이, BCMA-접합 비드와의 인큐베이션은 배양물 상청액 내로 IFNɣ(**도 21a**), IL-2 (**도 21b**), 및 TNF-α(**도 21c**)의 분비를 유도하였다. 사이토카인 생산의 정도는 5㎍/mL BCMA-접합 비드 조성물과 비교하여 50㎍/mL BCMA-접합 비드 조성물의 비드와 인큐베이션하였을 때 더 컸으며, 이는 BCMA 비드를 통한 CAR 자극이 용량 의존적임을 보여준다. 도시된 바와 같이, 레날리도마이드는 BCMA-접합 비드로 자극 후에 BCMA-유도된 CAR+ T 세포 사이토카인 생산을 증가시켰다.

[1044] 추가 예시적인 연구에서, 각각 동일한 항-BCMA CAR을 발현하는 T 세포를 함유한, 상이한 공여체들로부터 상이한 두 항-BCMA CAR T 세포 조성물을 생성하였다. 세포를 해동하고 실시예 1에 기술된 바와 같이 생성된 5㎍/mL 또는 200㎍/mL BCMA-접합 비드 조성물의 비드(직경 약 4.5㎛)와 인큐베이션하였다. 인큐베이션은 1㎛M 또는 5㎛M 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 1:1의 T 세포 대 비드의 비율로 수행하였다. BCMA-접합 비드의 첨가 24시간 후에, 배양물 상청액에서 항-BCMA CAR+ T 세포에 의한 IL-2 생산을 산정하였다. **도 21d**에 도시된 바와 같이, 더 낮은 항원 자극(5㎍/mL BCMA-접합 비드)과 비교하여 높은 항원 자극(200㎍/mL BCMA-접합 비드)의 존재 하에서 더 높은 IL-2의 생산이 관찰되었다. 레날리도마이드는, 1㎛M에서든 또는 5㎛M에서든, 높은 및 낮은 항원 자극 모두의 존재 하에서 사이토카인 생산을 증가시켰다.

[1045] *(ii) 세포내 사이토카인 수준*

[1046] 항-BCMA CAR+ T 세포를 1㎛M 레날리도마이드 또는 매개물 및 50㎍/mL BCMA-Fc 접합 비드의 존재 하에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 세포를 유세포 분석에 의해 인산화 STAT 5에 대해 산정하였다. IFNɣ 및 TNFα 사이토카인 수준을 산정하기 위해, 항-BCMA CAR+ T 세포를 0.1㎛M 또는 1㎛M 레날리도마이드 또는 매개물 및 5㎍/mL, 50㎍/mL 또는 200㎍/mL BCMA-Fc 접합 비드의 존재 하에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 형질도입된 살아있는 CD3+ 세포에서 게이팅하고, 유세포 분석에 의해 CD4+ 및 CD8+ 세포에서 IFNɣ 및 TNFα의 세포내 사이토카인 축적에 대해 산정하였다.

[1047] **도 22a**에 도시된 바와 같이, 항원으로 2시간 자극은 무자극 대조군(점선으로 도시됨)과 비교하여 인산화-STAT5에 대해 양성인 세포의 백분율을 증가시켰다. 대표적인 정상 CAR-T 세포 공여체로부터 생성된 항-BCMA CAR T 세포로부터 IFNɣ 및 TNFα의 세포내 사이토카인 수준에 대한 결과가 **도 22b**에 도시된다. 본 연구에서, 항-BCMA CAR-T 세포 사이토카인 생산은 넓은 범위의 항원 수준과 농도에서 레날리도마이드에 의해 증가하였다.

[1048] **b.세포 증식**

[1049] 4일차(**도 21e**) 및 7일차(**도 21f**)에 모니터링한 총 세포 수는, 인큐베이션의 개시 시점에 존재하는 세포(파선)와 비교하여, 50㎍/mL BCMA-접합 비드 조성물의 비드로 항-BCMA CAR+ T 세포의 자극 이후 증가하였지만, 5㎍/mL BCMA-접합 비드 조성물은 그렇지 않았다. 7일차에 레날리도마이드의 존재 하에서 50ug 비드와 인큐베이션된 세포에서는 증식이 작게 증가한 것이 관찰되었다.

[1050] 증식을 더 산정하기 위해, 항-BCMA CAR-발현 T 세포를 함유한 세포를 BCMA-접합 비드와 인큐베이션하기 전에 제조업체의 계획서에 따라 증식 표지자 염료 CELLTRACE VIOLET(CTV; ThermoFisher Scientific, Waltham MA)로 표

지하였다. 50㎍/mL BCMA-접합 비드 조성물의 비드로 자극한 세포 상에서 유세포 분석을 사용한 염료 희석에 의해 증식을 산정하였다. 레날리도마이드의 부재 하에서 증식과 비교하여, 레날리도마이드의 존재 하에서 4일차에 CTV 희석에 의해 산정된 바와 같이 증식이 약간 지연되었으나 7일차에는 그렇지 않았다(**도 21g**).

[1051] **c.증폭**

[1052] BCMA-접합 비드 첨가 4일 및 7일 후에, CAR+ T 세포에 대한 대리자로서 EGFRt에 대해 양성인 세포의 백분율을 측정하기 위해 인큐베이션된 세포를 CD4 또는 CD8로 그리고 항-EGFR 항체로 염색하였다. 평판 배양시에, BCMA-Fc를 이용한 염색에 의해 측정된 바와 같이 26%의 CD4+ 세포가 항-BCMA CAR을 발현하였고 39%의 CD8+ 세포가 항-BCMA CAR을 발현하였다. EGFRt+CD4+ T 세포의 백분율은 50㎍/mL BCMA-접합 비드 조성물의 비드의 존재 하에서 세포를 인큐베이션하였을 때 인큐베이션 개시 시점에 약 26%에서 4일차에(**도 21h**) 40% 초과로 그리고 7일차에(**도 21i**) 60% 초과로 증가하였다. **도 21i**에 도시된 바와 같이, EGFRt+CD8+ T 세포의 백분율은 50㎍/mL BCMA-접합 비드 조성물의 비드의 존재 하에서 세포를 인큐베이션하였을 때 인큐베이션 개시 시점에 약 38%에서 7일차에 60% 초과로 증가하였다. 세포 증폭의 정도는 5㎍/mL BCMA-접합 비드 조성물의 비드와 비교하여 50㎍/mL BCMA-접합 비드 조성물의 비드의 존재 하에서 세포를 인큐베이션하였을 때 가장 컸다. 레날리도마이드의 존재는 본 연구에서 실질적으로 CAR+ T 세포 증폭의 정도에 영향을 주지 않는다.

[1053] **d.세포 용해 활성**

[1054] BCMA-접합 비드와의 인큐베이션 후 CAR+ T 세포의 세포 용해 활성을 BCMA+ 다발성 골수종 세포주인, BCMA-발현 표적 세포주 RPMI-8226와의 인큐베이션에 의해 산정하였다. 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 항-BCMA CAR+ T 세포와 BCMA-접합 비드(5㎍/ml 또는 50㎍/ml)의 인큐베이션 7일 후에, 배양물에서 비드를 제거하고 세포를 추가 5㎛M 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 RPMI-8226 표적 세포와 3:1 또는 1:1의 효과기 세포 대 표적 세포의 비율로 평판 배양하였다. 세포 용해 분석을 수행하기 위해, 표적 RPMI-8226 세포는 현미경 검사법에 의한 표적 세포의 추적을 허용하도록 NucLight Red(NLR)로 표지하였다. 적색 형광 신호(Essen Bioscience의 INCUCYTE®Live Cell Analysis System 사용)에 의해 결정된 바와 같이 4일 동안의 기간에 걸쳐 살아있는 표적 세포의 손실을 측정하여 세포 용해 활성을 산정하였다. 생존 세포의 수를 RPMI-8226 표적 세포와의 인큐베이션 전 0일차에 세포로 정규화하였다.

[1055] 1:1 효과기 대 표적 세포 비율의 예시적인 결과가 **도 21j**에 도시된다. 도시된 바와 같이, 항-BCMA CAR+ T 세포는 본 분석에서 효과적인 사멸을 보여주었다. 5㎍/ml BCMA-접합 비드 조성물의 비드로 자극된 항-BCMA CAR+ T 세포는 5㎍/ml BCMA-접합 비드 조성물의 비드로 자극된 항-BCMA CAR+ T 세포보다 세포 사멸에서 약간 덜 효율적이었다. 모든 조건에 대해서, 사멸 분석 전에 7일의 인큐베이션 동안 레날리도마이드와 사전 인큐베이션은 CAR+ T 세포의 세포 용해 활성을 증가시켰다. 세포 사멸 중에 레날리도마이드의 존재는 실질적으로 사멸 활성에 영향을 주지 않았다. RPMI 8226 세포를 단독으로 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 배양하였을 때 세포 사멸은 관찰되지 않았는데, 이는 레날리도마이드가 이 분석에서 표적 세포 생존력에 직접적으로 영향을 미치지 않았다는 것을 보여준다.

[1056] **B.일련의 재자극**

[1057] 각각 동일한 항-BCMA CAR을 발현하는 T 세포를 함유한, 상이한 세 공여체로부터 항-BCMA CAR T 세포 조성물을 생성하고, 해동하고, 7일 동안 비드(직경 약 4.5㎛m)와 실시예 9에 기술된 바와 같이 생성된 50㎍/mL BCMA-접합 비드 조성물의 비드 대 세포의 1:1 비율로 인큐베이션하였다. 인큐베이션은 5㎛M 레날리도마이드의 존재 하에서 또는 레날리도마이드의 부재 하에서(매개물 대조군) 수행하였다. 7일 후에 세포를 수확하고 최대 28일까지 세 번의 추가 라운드 동안 재-평판 배양하였는데, 각 라운드는 초기 시딩 밀도로 초기화하는 것과 동일한 농도의 레날리도마이드의 존재 하에서 추가 7일 동안 인큐베이션하는 것을 포함한다.

[1058] 사전 치료 후 각각의 초기화시, 추가 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 BCMA-발현 표적 세포주 RPMI-8226(NucLight Red (NLR)로 표지함)와 1:1의 효과기 대 표적 세포(E:T) 비율로 인큐베이션하여 세포 용해 활성을 산정하였다. 적색 형광 신호(Essen Bioscience의 IncuCyte® Live Cell Analysis System 사용)에 의해 결정된 바와 같이 최대 80 내지 150시간의 기간에 걸쳐 살아있는 표적 세포의 손실을 측정하여 세포 용해 활성을 평가하였다. 각 조건의 세포를 3회 평판 배양하였다. 매개물 단독 대조군(100%로 설정)과 비교한 세포 사멸 백분율(%)을 측정하였다.

[1059] **도 23a**는 7일, 14일 또는 21일 동안의 사전 치료 후 예시적인 공여체의 항-BCMA CAR+ T 세포의 세포 용해 활성에 대한 결과를 도시한다. 도시된 바와 같이, 7일 또는 14일 동안 레날리도마이드와 사전 인큐베이션된 항-BCMA

CAR+ T 세포는 레날리도마이드의 존재 하에서 사전 인큐베이션되지 않은 세포와 비교하여 더 큰 세포 용해 활성을 나타냈다. 이 공여체에서, 7일과 비교해 14일 또는 21일 동안 레날리도마이드와 사전 인큐베이션된 항-BCMA CAR+ T 세포에 의한 전반적인 사멸 효능 감소가 관찰되었다. 공여체에서 7일 또는 14일 동안 레날리도마이드로 사전 치료 후 항-BCMA CAR+ T 세포의 세포 용해 활성에 대한 비슷한 효과가 관찰되었고, 21일의 레날리도마이드 사전 치료 후 세포 용해 활성은 이 공여체에서 산정하지 않았다. **도 23b**에 도시된 바와 같이, 이 공여체에서 레날리도마이드와 사전 인큐베이션된 세포에서 항-BCMA CAR+ T 세포의 사멸 효능 증가가 모든 시점에 관찰되었다.

[1060] **실시예 12PD-1 발현 및 PD-L1 신호 전달에 대한 레날리도마이드의 효과**

[1061] 대표적인 건강한 공여체 또는 다발성 골수종 환자 유래 물질의 샘플로부터 항-BCMA CAR-T 세포를 생성하고, 1μM 레날리도마이드 또는 매개물 대조군 중 하나의 존재 하에서, (실시예 9에 기술된 바와 같이 생성된) 50μg/mL BCMA-Fc 접합 비드와 1:1의 비드:CAR+ T 세포 비율로 7일 동안 배양하였다. 상이한 조건에서 배양된 CAR T 세포 상의 CD25, PD-1, Tim3 및 Lag3의 발현(대리 CAR 표지자에 항체를 사용하여)을 유세포 분석에 의해 산정하였다.

[1062] 상기 항-BCMA CAR-T 세포를 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 비드로 사전 자극하거나, 또는 비슷한 공여체 샘플로부터 생성된 항-BCMA CAR-T 세포를 세로 해동한 후, 비드를 제거하고, 세척하고, RPMI-8226 표적 세포(NucLight Red(NLR)로 표지함)와 1μM 레날리도마이드 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 배양하였다. 구체적으로, 레날리도마이드의 존재 하에서 사전 치료가 실시된 사전 치료된 세포의 경우, 세포를 레날리도마이드의 존재 하에서 표적 세포와 배양하였고; 마찬가지로, 매개물의 존재 하에서 사전 치료가 실시된 사전 치료된 세포의 경우, 세포를 매개물의 존재 하에서 표적 세포와 배양하였다. 공배양 이후, 적색 형광 신호에 의해 측정한 바와 같이, 7일의 기간에 걸쳐 생존 표적 세포의 손실을 측정하여 세포 용해 활성을 산정하였다. 매개물의 존재 하에서 비드 상에서 사전 자극된 항-BCMA CAR T 세포로 사멸 백분율을 정규화하였다. 24시간 동안 표적 세포와의 배양 후 상청액으로부터 ELISA에 의해 사이토카인 생산을 산정하였다. 실험은 3 공여체에서 2회 수행하였다. 선형 고정-효과 또는 혼합-효과 모델을 사용하여 치료, 공여체 및 시간을 고정 효과(fixed effect)로 취급하고 동물을 임의 효과(random effect)로 취급하고, 반복된 측정치가 동일한 동물로부터 유래하였을 때 시간을 중첩하여, 세포 용해 활성 및 사이토카인 생산에 대한 레날리도마이드 치료의 유의성을 산정하였다. 관심 효과가 없는 모델에 대하여 관심 효과가 있는 전체 모델을 비교하는 우도비 검증(LRT)에 의해 P 값들을 얻었다.

[1063] 공동 배양물에서 (막 해동된 (사전 자극하지 않은) 항-BCMA CAR T 세포와 비교하여) BCMA 비드로 사전 자극한 항-BCMA CAR T 세포에 대하여 **도 24a**는 CAR 항원 특이적 세포 용해 활성의 결과를 도시하고 **도 24b**는 사이토카인 생산의 결과를 도시하여, 레날리도마이드의 존재 대 부재 하에서 배양된 세포를 비교한다. 사전 자극된 CAR T 세포는 막 해동된 항-BCMA CAR T 세포와 비교하여 세포 용해 활성($P = 2.1 \times 10^{-4}$) 및 사이토카인 생산(IFN-γ의 경우 $P = .03$)의 감소를 보였다. 레날리도마이드의 부재 하에서, 사전 치료 및 후속 공배양에서, 사전 자극된 CAR T 세포는 신선한 CAR T 세포와 비교하여 세포 사멸 및 사이토카인 생산의 감소를 나타냈으며, 이는 만성적인 사전 자극이 기능 장애로 이어짐을 나타낸다. 이 결과들은 BCMA-접합 비드 상에서 사전 자극에 의해 유도된 탈진 유사 표현형과 일치한다. 사전 자극 기간 동안 레날리도마이드의 존재는 세포 용해 기능을 보존하였고($P = .04$), 사전 자극 기간 동안 매개물에 노출된 세포와 비교하여 사이토카인 생산의 증가를 향한 추세가 있었다(**도 24b**) 본 분석에서 레날리도마이드의 존재는 레날리도마이드가 사전 자극된 CAR T 세포에서 기능성 탈진 유사 표현형을 나타내는 효과를 감소시킬 수 있다는 관찰과 일치하였다.

[1064] **도 24c**에 도시된 바와 같이, BCMA 비드 상에서 7일 동안 자극된 항-BCMA CAR T 세포의 표현형을 산정하였고, 레날리도마이드의 첨가는 건강한 세 공여체(P = 0.04)에서 항-BCMA CAR T 물질의 CAR+ 생존력을 크게 증가시켰다. 레날리도마이드의 첨가는 이 7일의 기간에 모든 공여체의 총 세포 수를 변경시키지 않았고, 매개물-치료한 및 레날리도마이드-치료한 CAR T 세포 사이에 CAR+ 백분율의 유의미한 차이는 관찰되지 않았다. **도 24d**는 1μM 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서, 7일 동안 BCMA 비드로 자극(사전 치료) 후 CD4+ 또는 CD8+ 항-BCMA CAR T 세포에 대한, 표면 CD25 및 PD-1 발현(평균 형광 강도, MFI)의 유세포 분석의 대표적인 결과를 도시한다. 도시된 바와 같이, 결과는 레날리도마이드가 장기적인 자극 후 BCMA-CAR T 세포의 PD-1 발현을 감소시키고, CD25 발현을 증가시킴을 나타냈다. **도 24e**에 도시된 바와 같이, 세 CAR T 공여체의 유세포 분석은 레날리도마이드의 첨가가 CD8+ 집단(P = 4.0 × 10-4)에서 Tim3의 표면 발현을 증가시키고, CD4+ CAR+ 집단에는 혼합 효과를 보인다는 것을 나타냈다. 모든 공여체에서 그리고 CD4+ 및 CD8+ CAR+ 집단 모두에서, 레날리도마이드는 CD25(CD4+ 및 CD8+; P = 2.2 × 10-16)를 증가시키고 Lag3 발현(CD8+ P < 0.03; CD4+ P = 0.002)에 양성인 백분율을 증가시켰다. 특히, CD4+ 집단(P = 0.04)에서 PD-1+ 세포의 백분율 감소가 관찰되었는데, 세 공여체 중 둘은 CD8+ 집단에서도 감소를 보였다.

[1065] 또 다른 연구에서, 재조합 인간 BCMA-접합 비드를 사용하여 다양한 농도로 CAR T 세포를 자극하고 자극의 크기를 저(5㎍/mL), 중(50㎍/mL), 및 고(200㎍/mL) 자극 중 하나로 적정하였다. 중간 자극 조건에서, 자극 후 24시간에 분비된 사이토카인 생산을 측정하였고, 매개물 대조군과 비교하여 IL-2 및 TNF-α 농도의 200% 증가가 관찰되었으며, IFN-ɣ에서 공여체-의존적 증가가 관찰되었다(**도 25a**). 세포를 0.1㎛M 또는 1.0㎛M 레날리도마이드, 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 24시간 동안 BCMA-접합 비드로 자극하였다. 인큐베이션 마지막 시간들에 단백질 수송 억제제를 추가하고, 세포를 세포내 IL-2, IFN-ɣ 및 TNF-α에 대하여 염색하였다.

[1066] BCMA 비드 상에서 활성화된 항-BCMA CAR T 세포는 사이토카인 생산에 대한 자극 수준-의존적 효과를 보였고, 5-㎍ BCMA 비드는 50-㎍ 및 200-㎍ BCMA 비드와 비교하여 CAR T 효과기 사이토카인 생산의 제한을 야기하였다(**도 25b**). 레날리도마이드는 두 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ CAR T 세포 모두에 대해서 모든 자극 수준에서 $IFN\text{-}ɣ^+$ 및 $TNF\text{-}α^+$ 세포내 염색의 백분율을 증가시켰다. 자극의 크기는 레날리도마이드에 반응하여 IL-2를 증가시키거나 감소시켰는데, 레날리도마이드는 50-㎍ 및 200-㎍ 자극에서 $IL\text{-}2^+$ CAR^+ T 세포의 백분율을 감소시켰지만 5-㎍ 자극 조건에서 $IL\text{-}2^+$ CAR^+ T 세포의 백분율을 증가시켰다. 자극의 부재 하에서, 레날리도마이드는 CAR T 사이토카인 생산에 대한 효과가 없었는데, 이는 레날리도마이드에 의해 제공되는 사이토카인 증대는 자극이 필요함을 나타낸다.

[1067] 또 다른 연구에서, CAR T 활성화 및 사이토카인 생산의 레날리도마이드-유도 강화 작용이 PD-L1 매개 억제를 압도할 수 있는지를 알아보기 위해, 세포를 실시예 9에 기술된 바와 같이 생성된 BCMA 비드의 존재 하에서, 인간 재조합 PD-L1-Fc의 추가 접합을 하거나 하지 않고 배양하였다. 건강한 공여체 유래 또는 환자 유래 CAR T 세포를 1㎛M 레날리도마이드의 존재 하에서 24시간 동안 BCMA-접합 비드 또는 BCMA/PD-L1 접합 비드의 존재 하에서 자극하였다. 상청액에서 사이토카인 생산을 측정하였다. 결과는 **도 25c**에 도시되어 있다. **도 25c**에 도시된 바와 같이, 두 건강한 그리고 환자 공여체 CAR T 세포의 평가는 재조합 BCMA 비드에 재조합 PD-L1의 첨가가 IFN-ɣ IL-2, 및 TNF-α를 감소시킴을 보여주었다. 레날리도마이드 치료가 PD-L1의 존재 하에서 매개물로 치료한 CAR T 세포의 것을 넘어서 분비된 사이토카인 수준을 강화하였음이 도시된다. 결과는 BCMA-접합 비드와 인큐베이션 후 항-BCMA CAR-T 사이토카인 생산이 PD-L1 매개 억제의 존재 하에서 레날리도마이드에 의해 증가되었다는 결론과 일치하였다.

[1068] **실시예 13레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 CAR T 세포 내 유전자 발현 및 염색질 접근성 분석**

[1069] 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서, 자극 시 CAR T 세포에서 유전자 발현 및 염색질 접근성을 산정하였다. 상이한 네(4) 독립적인 공여체로부터 생성된 항-BCMA CAR-발현 T 세포를, 레날리도마이드(1㎛M)의 존재 또는 부재 하에서, 50㎍/mL BCMA-접합 비드로 24시간 동안 자극하거나(24hr + stim) 7일 동안 자극하거나(d7 + stim), 또는 자극 없이 24시간 동안(24hr) 배양하였다. 실험은 3 내지 4 공여체에서 2회 수행하였다. RNA 서열분석(RNA-seq)에 의해 CAR-발현 세포의 유전자 발현을 산정하고 염색질 접근성 분석을 위해 서열분석(ATAC-seq)을 사용하여 유전자전위효소-접근 가능 염색질을 분석하였다. 각 시점에 50,000개 세포에 대한 분석을 수행하였다.

[1070] 배양된 항-BCMA CAR-발현 세포로부터 단리된 RNA로부터 제조된 상보형 DNA(cDNA) 샘플에 대한 RNA-seq를 수행하였다. 문헌[Buenrostro et al., Nat Methods. (2013) 10(12): 1213-1218]에 기술된 바와 같이 ATAC-seq를 일반적으로 수행하였다. 쌍-끝 ATAC 리드를 잘라내고, Bowtie2와 정렬하고, 품질, 단편 길이, 복제, 및 미토콘드리아 기여도에 대해 필터링하였다. MACS2($q<0.01$)를 사용하여 ATAC-seq 접근성 피크를 호출하였고 DiffBind를 사용하여 2 이상의 샘플에 존재하는 중첩 피크로부터 공통 세트(consensus set)를 생성하였다. DESeq2-정규화 카운트로부터 생성된, RNA-seq 및 ATAC-seq 데이터 세트에 대해 주성분 분석(PCA)을 수행하였다. 차등 발현(DE, RNA-seq의 경우) 또는 공통 피크 접근성(DA, ATAC-seq의 경우)을 계산하여, 24시간 및 7일에서 공여체 효과(공여체 1~4) 및 치료 효과(레날리도마이드 대 매개물)를 모델링하였다. 차등 자리 선택(differential locus selection) 컷 오프(cut off)는 RNA-seq의 경우 $q \leq 0.05$ 및 log2 배수 변화 ≥ 0.5 또는 ATAC-seq의 경우 $q \leq 0.1$였다. 유전자 온톨로지(GO) 농축 분석을 수행하였고 IPA(Ingenuity Pathway Analysis) 소프트웨어(Qiagen, Inc.)를 사용하여 $q<0.1$에서 차등 발현된 유전자의 서브세트에 대해서 각 치료 조건 내 공여체 효과를 설명하는 활성화 z 점수를 결정하였다. 7일 자극(d7 + stim) ATAC-seq 데이터에 대해서, 공통 피크 세트를 백그라운드로 사용하여, HOMER 소프트웨어로, 레날리도마이드의 존재 하에서 더 도달 가능한 것으로 보인 피크에 대해 모티프 농축 분석을 수행하였다.

[1071] RNA-seq 열지도를 정규화된(전사물/백만) 발현 데이터에 생성하고, 조건 당 공여체들의 평균을 내고, *z* 점수를

사용하여 행-정규화(row-normalized)하였다. 공통 피크 세트를 백그라운드로 사용하여, HOMER로 7일차에 DA 피크 내 모티프 농축을 수행하였다.

[1072] 유전체 상에서 유전자 발현 또는 염색질 접근성에 대한 전체적인 다양성을 나타내는 PCA 결과가 **도 26a**(유전자 발현; RNA-seq 결과에 기초함) 및 **도 26b**(염색질 접근성; ATAC-seq 결과에 기초함)에 도시된다. 유전자 발현 또는 염색질 접근성에 기여하는 주요 인자는 배양 시간 및 자극의 존재인 것이 관찰되었으므로 그룹들을 표시하기 위해 타원들을 그렸다. 레날리도마이드의 존재 하에서 배양된 세포(원)는 레날리도마이드의 부재 하에서 배양된 세포(삼각형, 매개물)와 비교하여 상이한 전체적인 유전자 발현 및 염색질 접근성을 나타냈고, 이는 각 공여체 및 배양 조건에서 레날리도마이드 치료 효과를 보여준다. 레날리도마이드 치료의 경우, (삼각형과 원 사이의 점선으로 표시된) 일반적인 변화의 방향은 각 공여체에서 비슷하였고, 변화의 정도는, 자극이 있거나 없이, 24시간 동안 배양된 세포의 변화와 비교하여 자극이 있고 7일 동안 배양된 세포에서 일반적으로 더 컸다. 따라서, PCA는 RNA-seq(도 26a) 및 ATAC-seq(도 26b) 데이터 세트에 대해서 자극(자극 또는 무자극) 및 시간(24시간 또는 7일)에 기초하여 군집화(clustering)를 보여주었다.

[1073] 공여체-대-공여체 가변성을 고려한 후 24시간 또는 7일의 자극 후 레날리도마이드의 역할을 검사하였다. **도 27a-27d**는 레날리도마이드의 존재 하에서 유전자 발현(**도 27a** 및 **27b**, 각각 자극하여 24시간 및 7일 배양 이후) 또는 염색질 접근성(**도 27c** 및 **27d**, 각각 자극하여 24시간 및 7일 배양 이후)의 변화를 도시한다. RNA-seq 분석은 레날리도마이드의 존재 하에서 자극 24시간에 작은 세트의 유전자(214)의 상향 조절을 보여주었고, 7일의 자극 후에 더 많은 수의 유전자(583)가 변했음을 보여주었다(도 27a 및 27b). ATAC-seq 분석은 레날리도마이드의 존재 하에서, 24시간의 자극 후 레날리도마이드 치료와 관련된 제한된 세트의 염색질 접근성, 프로파일의 현저한 변화 및 7일의 자극 후 염색질 접근성의 변화(2804 피크에서 염색질 접근성의 변화)가 있는 부위 수의 증가를 밝혀주었다(도 27c 및 27d). 이 결과는 레날리도마이드 치료가 CAR T 세포의 전사 프로파일 및 후성유전학적 프로파일 모두를 변경했음을 나타냈다.

[1074] 레날리도마이드 치료와 관련된 구체적인 전사 변화를 더 확인하기 위해, RNA-seq 데이터 세트에 유전자 온톨로지 분석을 적용하였고, 차등 발현된 유전자에서 농축된 생물학적 신호 전달 경로를 확인하였다(**도 28a** 및 **28b**). 생물학적 경로에 대한 효과의 방향성 및 유의성이 24시간(**도 28a**) 또는 7일(**도 28b**)에 도시된다. 결과는 레날리도마이드의 존재가 T 세포 활성화 및 신호 전달에 관여하는 유전자의 발현 증가를 초래하였음을 보여주었다. 결과는 레날리도마이드의 존재 및 부재 하에서 차등적으로 조절된 경로가 면역 시냅스 관련 유전자, 사이토카인 신호 전달에 관여하는 유전자 및 T 세포 활성화 경로에 관여하는 유전자의 농축을 보였음을 보여주었다. 구체적으로, T-세포 주화성(백혈구의 혈관외유출, 인테그린, ILK, 및 CXCR4 관련 유전자 세트), 세포내 신호 전달, 및 세포 골격(Rac/Rho/Cdc42)과 관련된 경로가 매개물 대조군과 비교하여 레날리도마이드의 존재 하에서 24시간 내 자극으로 상향 조절되었다. 또한, 이러한 데이터는 ICOS 관련 신호 전달 경로의 증가를 뒷받침하며, 이는 생체외 시험에서 레날리도마이드로 치료한 말초 혈액 단핵세포의 $CD3^+$ 집단에서 ICOS 및 ICOSL의 증가를 입증하는 이전 간행물과 일치하는 발견이다(Gorgun et al. (2010) Blood, 116:3227-3237). 7일의 자극 후에, 레날리도마이드는 Th1 T-세포 반응 및 공자극과 관련된 경로를 상향 조절하였고, 한편 Th2 관련 유전자 시그니처를 감소시켰다.

[1075] T 세포 활성화 및 신호 전달에 관여하는 유전자를 포함한 선택한 유전자 서브세트에 대해, 레날리도마이드의 존재 하에서 유전자 발현 및 염색질 접근성을 7일 동안 자극으로 배양한 세포에 대한 것과 비교하여 염색질 접근성이 전사와 상관관계가 있는지를 확인하였다. **도 29**는 개별 염색질 접근성 피크(다이아몬드) 및 두 방법 사이의 신호의 일치를 보여주는 RNA-seq에 의해 측정된 해당 유전자 발현 변화에 대하여 그린 각 유전자(원)의 평균 염색질 접근성 변화를 도시한다. 공여체들에서, IFN-γ 및 IL-2RA(CD25)와 관련된 다수의 유전자 자리에서 염색질 접근성의 상당한 증가가 관찰되었고, 이러한 변화는 전사의 상당한 증가와 상관관계가 있었다. 중요한 것은, IFN-γ 및 CD25의 상향 조절이 만성 자극 실험으로부터 이전 발견을 뒷받침했다는 것이다. 추가로, 레날리도마이드 치료에서 CD69 및 CCR7 염색질 접근성 및 유전자 전사의 감소도 관찰되었다.

[1076] 모티프 농축에 대한 ATAC-seq 데이터 세트를 분석하였고, 레날리도마이드의 존재 하에서 7일 배양에서 접근성이 증가된 피크에 대한 모티프 농축 분석의 결과가 **도 30**에 도시된다. AP-1/Jun 및 핵인자 κB를 포함하여, 다양한 전사 인자에 결합하는 것으로 예측되고 T 세포 활성화 및 신호 전달에 관여하는 것으로 이해되는 모티프가 레날리도마이드의 존재 하에서 접근성이 증가된 피크에 농축되었다. 결과는 레날리도마이드의 존재 하에서 CAR-발현 T 세포 내 기능적 활성의 증가와 일치하였다.

[1077] 이론에 얽매이지 않고, RNA- 및 ATAC-seq 연구는 CAR T 기능의 레날리도마이드 유도 증가에 대한 가능한 메커니

즘에 대한 많은 통찰력을 가져왔다. 첫째, 자극 및 시간과 관련된 전사 및 염색질 접근성 변화의 수는 레날리도마이드의 효과에 비해 우세하였으며, 이는 전사 네트워크에 대한 레날리도마이드의 상대적으로 미묘한 효과를 나타낸다. 둘째, 레날리도마이드와 관련된 변화는 세포 골격 리모델링 및 주화성과 관련된 전사물 내 초기 변화를 포함하여 광범위하였다. 만성 자극 후에, Th1, 퍼옥시솜 증식체 활성화 수용체 γ 및 액틴 세포 골격 관련 유전자의 증가와 더불어 Th2 반응, G2/M 관문 및 ATM과 관련된 전사물의 감소를 포함한 뚜렷한 전사 시그니처가 나타났다. 이러한 효과는 레날리도마이드의 치료 및 세포 주기 조절 및 T 세포 활성화에 대한 역할을 뒷받침할 수 있다. 이전 연구는 또한 세포 골격 리모델링 및 T 세포 이동과 관련된 요소들의 변화뿐 아니라 Th1- 및 Th2-관련 시그니처에 대한 IMiD의 효과를 입증하였다. 입증된 레날리도마이드에 의한 사이토카인 생산의 초기 변화는 기억 및 효과기 기능의 측면을 동시에 향상할 수 있는 변화된 T 세포 상태에 기여할 수 있다. 종합적으로, 이 결과는 앞서 보고된 것 이외의 추가 인자가 세포 주기 조절의 가능한 변화를 포함하여 레날리도마이드가 유도한 CAR T 기능의 연장에 관여한다는 것을 시사한다.

[1078] ATAC-seq의 적용은 레날리도마이드의 잠재적 작용 메커니즘에 대한 추가 통찰력을 제공했다. 자극 및 시간이 모두 염색질 접근성 변화의 주된 동인이었지만, 레날리도마이드 치료는 만성 자극 후 T 세포 활성화 및 기능과 관련된 모티프에서 농축된 유전자 자리 내 염색질 접근성의 증가와 관련이 있었다. 이러한 후성유전학적 변화는 레날리도마이드와 인큐베이션한 CAR T 세포의 뚜렷한 기능적 변화와 일치하였다. 염색질 접근성 시그니처의 변동은 T 세포 탈진과 관련이 있었고 T 세포 표면 리간드 발현과 비교해 더 강력한 탈진의 지표가 될 수 있다. 이러한 데이터는 레날리도마이드를 이용한 만성 자극이 IL-2 및 CD25의 염색질 접근성 및 유전자 발현의 증가 및 CCR7 및 CD69의 유전자 발현 및 염색질 접근성 감소를 초래함을 입증하였다. 이전 연구는 CCR7-발현 세포가 더 높은 수준의 IL-2를 생산하였음을 시사하였지만; 본 연구는 IL-2 경로가 레날리도마이드에 의해 독립적으로 변경될 수 있어 다른 T 세포 상태를 초래할 수 있음을 보여주었다. T 세포 활성화의 표지자인 CD69는 TNF-α에 대한 CD69 반응에 필요한 반응성 요소인 핵인자 κB를 가진다. CD69 관련 염색질의 폐쇄 및 전사물의 감소는 레날리도마이드와 함께 배양된 CAR T 세포에 의한 TNF-α 생산의 지속적인 증가에 대한 반응일 수 있거나, 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 활성화 증가에 대한 T 세포의 반응일 수 있다. 레날리도마이드 치료한 세포는 T 세포 활성화 관련 인자의 전사인자 모티프 농축 증가를 입증하였으며, 이는 이러한 세포가 지속적인 활성화 신호 전달에 노출된다는 아이디어를 뒷받침한다. 종합적으로, 레날리도마이드-유도 CAR T 세포 상태는 IFN- 및 TNF-α 생산 증가를 포함한 효과기 T 세포 기능 및 IL-2 및 장기 증식 증가를 포함한 기억 T 세포 기능 모두의 요소를 가진다.

[1079] **실시예 14화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 CAR 발현 T 세포 내 이카로스 전사인자의 약력학적 반응 평가**

[1080] 항-CD19 CAR 발현 T 세포를 함유한 T 세포 조성물을 건강한 세 인간 성인 공여체의 백혈구 성분채집술 샘플로부터 생성하였는데, 상기 샘플로부터 (CD4+ 및 CD8+ 세포를 포함한) T 세포의 면역 친화도 기반 선택을 포함한 공정에 의해 두 조성물을 생성하였으며, 각각 CD8+ 및 CD4+ 세포에 대해 농축되었다. 세포를 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 1) 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 인큐베이션하고, 전사인자 이카로스의 발현을 산정하였다.

[1081] 농축된 CD4+ 및 CD8+ 조성물의 세포를 항-CD3/항-CD28 비드로 따로따로 활성화하고 항-CD19 CAR을 암호화하는 벡터로 렌티바이러스 형질도입을 거쳤다. 항-CD19 CAR은 뮤린 항체로부터 유래한 항-CD19 scFv(FMC63으로부터 유래한 가변 영역), 면역글로불린 유래 스페이서, CD28로부터 유래한 막관통 도메인, 4-1BB로부터 유래한 공자극 영역, 및 CD3-제타 세포내 신호 전달 도메인을 함유하였다. 상기 바이러스 벡터 내 발현 작제물은 또한, T2A 리보솜 스킵 서열에 의해 CAR 서열로부터 분리된, CAR 발현에 대한 대리 표지자 기능을 하는 절단된 수용체를 암호화하는 서열을 함유하였다. 그런 후 형질도입된 집단을 세포 발현을 위한 자극 시약의 존재 하에서 따로따로 인큐베이션하였다. 증폭된 CD8+ 및 CD4+ 세포를 제형화하고 따로따로 냉동 보존하여 저장하였다. 각 공여체로부터 유래한 냉동 보존된 CD4+ 및 CD8+ 항-CD19 CAR 발현 세포를 해동하고, 사용 전에 대략 1:1의 CAR+ CD4+:CD8+ 비율로 조합하였다.

[1082] 생성된 CAR+ T 세포 조성물 중 대략 2.5×10^5개 세포(1:1 비율로 조합한 CD4+ 및 CD8+ T 세포)를 상기 CAR에 특이적인 시약으로 밤새 자극한 후, 세포를 레날리도마이드(100nM - 10,000nM), 화합물 1(10nM - 3000nM) 또는 매개물 대조군과 함께 밤새 37° C, 5% CO_2에서 인큐베이션하였다. 화합물 1 및 레날리도마이드의 평가된 농도는 보고된 임상적 C_{max} 및 C_{min}을 포괄하였다. 인큐베이션 후, 항-CD19 CAR 발현 T 세포를 항체로 염색하고 유세포분석으로 분석하여 CD4, CD8 및 CAR 발현의 대리 표지자의 표면 발현, 및 CD4+CAR+ 또는 CD8+CAR+ 세포에서 이

카로스의 세포내 수준을 산정하였다. 이카로스에 대한 중간 형광 강도(MFI) 값을 정규화하고 매개물 대조군에 대한 백분율로 계산하였다.

[1083] **도 31a**에 도시된 바와 같이, 화합물 1 또는 레날리도마이드와 인큐베이션 후 CD4+ 항-CD19 CAR 발현 T 세포 및 CD8+ 항-CD19 CAR 발현 T 세포 모두에서 세포내 이카로스 발현의 농도-의존적 감소가 관찰되었다. 레날리도마이드에 비하여 화합물 1의 존재 하에서 세포에서 이카로스 발현의 더 큰 감소가 관찰되었다. 억제제의 부재 하에서 최대 MFI의 50%로 이카로스 MFI를 감소시킨 억제제의 농도로부터 결정된 바와 같이 이카로스 발현을 감소시키는 EC50을 계산하였다. 화합물 1 및 레날리도마이드의 EC50 값이 표 E5에 도시된다.

표 E5. CD4+CAR+ T 세포 및 CD8+CAR+ T 세포 내 이카로스 EC50(nM).

	CD4+		CD8+	
	레날리도마이드	**화합물 1**	**레날리도마이드**	**화합물 1**
공여체 1	61.2	67	80.9	100.9
공여체 2	ND	41.5	ND	60.8
공여체 3	169.8	99.8	235.5	161.1

ND = 결정되지 않음

[1084]

[1085] 추가 CD4+ 및 CD8+ 항-CD19 CAR 발현 세포 조성물에서도 표시한 농도의 레날리도마이드, 화합물 1 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 상기 CAR에 특이적인 시약으로 밤새 자극한 후 비슷한 결과가 관찰되었다(**도 31b**).

[1086] 화합물 1은 이카로스 및 아이올로스를 세레블론(CRBN)에 결합시켜 유비퀴틴화 및 프로테아좀에 의한 분해를 유도하는 것으로 알려져 있다. 항-CD19 자극된 CAR+ T 세포에서 이카로스 및 아이올로스의 발현을 산정하기 위해, CD4+ 및 CD8+ CAR-T 세포를 10 내지 10000nM 범위 농도의 화합물 1의 존재 하에서 1㎍/ml의 CAR 특이적 항-이디오타입 항체로 자극하였다. 밤새 인큐베이션 후, 항-CD19 CAR 발현 T 세포를 항체로 염색하고 유세포 분석에 의해 분석하여, 중간 형광 강도(MFI)로 측정한 바와 같이, CD4+CAR+ 또는 CD8+CAR+ 세포 내 이카로스 및 아이올로스의 세포내 수준을 산정하였다. **도 31c**에 도시된 바와 같이, 화합물 1과 인큐베이션 후 CD4+ 항-CD19 CAR 발현 T 세포 및 CD8+ 항-CD19 CAR 발현 T 세포 모두에서 세포내 이카로스 및 아이올로스 발현의 농도 의존적 감소가 관찰되었다.

[1087] **실시예 15화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 표적 세포와 인큐베이션 후 CAR 발현 T 세포에 대한 기능적 효과 평가**

[1088] (CD4+ 및 CD8+ 세포를 1:1 비율로 조합하여 함유한) 항-CD19 CAR 발현 T 세포 조성물을 실질적으로 실시예 14에 기술된 바와 같이 생성하고, 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 1)(10nM, 100nM, 500nM, 및 1000nM의 농도로), 레날리도마이드(100nM, 1000nM, 및 10,000nM의 농도로), 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 37°C, 5% CO_2에서 인간 CD19로 형질도입된 표적 K562 세포(K562.CD19)와 인큐베이션하였다. 항-CD19 CAR 발현 T 세포의 사이토카인 발현, 표적 세포의 세포 용해 및 표면 표지자의 발현을 산정하였다.

[1089] **A.사이토카인 생산**

[1090] 사이토카인 생산을 산정하기 위해, 상기 기술된 바와 같이, $1x10^5$개 항-CD19 CAR+ 세포(1:1 비율로 조합한 CD4+ 및 CD8+ T 세포)를 레날리도마이드 또는 화합물 1의 존재 또는 부재 하에서 5:1 또는 2.5:1의 E:T 비율로 K562.CD19 표적 세포와 인큐베이션하였다. 24시간 후, 상청액을 수확하고 IFN-γ IL-2 및 TNF-α 사이토카인 생산에 대해 분석하였다.

[1091] **도 32a**(화합물 1) 및 **32b**(레날리도마이드)에 도시된 바와 같이, 5:1 및 2.5:1의 E:T 비율 모두에서, 매개물 대조군과 비교하여 농도 의존적 방식으로, 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 각각 사이토카인 생산이 증가하였다. 상이한 공여체 사이에는 사이토카인 수준의 차이가 있었다. 화합물 1 치료는 당량 농도에서 레날리도마이드 치료와 비교하여 다수의 조건에서 더 많은 사이토카인 생산을 초래하였다. Welch의 보정 실행(correction run)으로 짝짓지 않은 매개변수 t-검정(unpaired parametric t-test)을 하용하여 결정된 바와 같

이, 2.5:1 및 5:1 E:T 비율로 당량의 레날리도마이드와 비교하여 100nM 및 1000nM 화합물 1의 존재 하에서 사이토카인 생산의 증가로부터 측정된 바에 따른 증가는 통계적으로 유의미했다(**표 E6**(2.5:1 E:T의 P-값/5:1 E:T의 P-값) 참조).

[1092] **표 E6**. 화합물 1 또는 레날리도마이드로 치료한 항-CD19 CAR 발현 T 세포의 사이토카인 생산.

	공여체 1		공여체 2		공여체 3	
농도(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: 유의미하지 않음

[1093]

[1094] **B.세포 용해 기능**

[1095] 세포 용해 기능을 산정하기 위해, 상기 기술된 바와 같이, $1x10^5$ 또는 $5x10^4$개 항-CD19 CAR+ 세포(1:1 비율로 조합한 CD4+ 및 CD8+ T 세포)를 레날리도마이드 또는 화합물 1 또는 매개물 대조군의 존재 또는 부재 하에서 5:1 또는 2.5:1의 E:T 비율로 $2x10^4$개 K562.CD19 표적 세포와 인큐베이션하였다. K562.CD19 표적 세포는 현미경검사법에 의한 추적을 허용하도록 NucLight Red(NLR)로 표지되었다. 적색 형광 신호(Essen Bioscience의 IncuCyte® Live Cell Analysis System 사용)에 의해 결정된 바와 같이 5일 동안의 기간에 걸쳐 살아있는 표적 세포의 손실을 측정하여 세포 용해 활성을 산정하였다. 사멸 지수는 1/AUC 공식을 사용하여 결정하였고, 사멸 지수를 매개물 대조군(100% 사멸로 설정)과 인큐베이션된 표적 세포와 공배양된 CAR+ 세포로 정규화하였다.

[1096] **도 33a**에 도시된 바와 같이, 화합물 1 및 레날리도마이드는 일반적으로 항-CD19 CAR 발현 T 세포의 세포 용해 기능에 제한적인 효과를 가졌다. CAR을 2.5:1 E:T 비율을 함유한 공배양물에 존재하는 바와 같이 더 높은 항원의 존재 하에서 자극하였을 때, 화합물 1 및 레날리도마이드는 일부 공여체에 대해서 항-CD19 CAR 발현 세포의 세포 용해 활성을 약간 감소시켰다. CAR을 5:1 E:T 비율을 함유한 공배양물에 존재하는 바와 같이 더 낮은 항원의 존재 하에서 자극하였을 때, 공여체 2에 대해서는 높은 농도의 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 인큐베이션된 세포로부터 표적 세포에 대한 항-CD19 CAR 발현 T 세포의 세포 용해 활성에서 약하지만 일관된 증가가 관찰되었고, 반면 공여체 1 및 3에서는 효과가 관찰되지 않았다.

[1097] **C.T 세포 표면 표지자의 발현**

[1098] 다양한 T 세포 표지자의 표면 발현을 산정하기 위해, 상기 기술된 바와 같이, $1x10^5$개 K562.CD19 표적 세포를 레날리도마이드 또는 화합물 1 또는 매개물 대조군의 존재 또는 부재 하에서 5:1 또는 2.5:1의 E:T 비율로 항-CD19 CAR+ 세포(1:1 비율로 조합한 CD4+ 및 CD8+ T 세포)와 인큐베이션하였다. 24시간 후, CAR 발현 T 세포를 CD3, CD4, CD8 및 CAR 발현의 대리 표지자에 대해 염색하고, 또한 다음 표면 표지자: CD69, CD107a, PD-1, CD25, CD62L, CCR7, CD45RO, CD27, 및 LAG3에 대해서도 염색하였다.

[1099] CD4+ CAR-발현 T 세포 및 CD8+ CAR-발현 T 세포 상에서 선별된 표지자의 발현 수준은 일반적으로 매개물 대조군 공배양물 대비 두 배 미만으로 변화하였다. 레날리도마이드 또는 화합물 1의 존재 하에서 표지자 발현의 변화는 공여체 의존적이었는데, 모든 공여체 및 E:T 비율에서 CD45RO의 산정된 기억 표지자 발현의 경우 증가하였고 CD27은 감소하였다. 화합물 1 또는 레날리도마이드에 반응하여 CD27의 발현은 농도-의존적 방식에서 하향 조절되었다. 공여체 3으로부터 유래한 세포의 경우 농도-의존적 방식에서 화합물 1과 인큐베이션 후 CD69 및 LAG3의 발현이 증가하였지만 동일한 공여체 유래 CAR+ 세포와 레날리도마이드의 인큐베이션 후에는 그렇지 않았다. 레날리도마이드 또는 화합물 1로 치료한 공여체에서 다른 산정된 활성화 표지자의 발현은 불변 상태를 유지했다. 결과는 화합물 1 및 레날리도마이드가 CAR 발현 T 세포의 초기 활성화 표현형을 본질적으로 조절할 가능성이 있다는 관찰과 일치한다.

[1100] **D.CD19-의존적 사이토카인 생산 및 세포 용해 활성**

[1101] Granta-519 또는 Raji 표적 세포를 사용하여 상기 와 비슷한 연구를 수행하여 표적 세포와 공배양시 항-CD19 CAR 발현 T 세포의 사이토카인 생산 및 세포 용해 활성을 산정하였다. **도 33b**에 도시된 바와 같이, Raji 세포는 유세포 분석에 의해 정량화하여, Granta-519와 비교할 때 세포 표면 분자 CD19의 높은 발현 때문에 선택되었다.

CD19의 계산은 당량의 가용성 형광단 비드의 분자를 사용하여 생성된 표준 곡선으로 추론하였다.

[1102] 항-CD19 CAR+ 세포(1:1 비율로 조합한 CD4+ 및 CD8+ T 세포)를 100 또는 1000nM(각각 0.1 및 1μM) 화합물 1의 존재 하에서 2.5:1 E:T 비율로 Granta-519 또는 Raji 표적 세포와 인큐베이션하였다. 24시간 배양 후, 상청액에서 사이토카인 생산을 모니터링하였다. **도 33c**에 도시된 바와 같이, IFN-γ는 상이한 공여체들 중 화합물 1의 존재 하에서 CD8+ CAR 발현 T 세포에 대해 농도 의존적 증가를 보였고, IL-2는 1000nM(1μM)보다 100nM(0.1μM) 화합물 1의 존재 하에서 약간 더 높은 증가를 보였으며, 둘 모두 대조군에 비해 증가를 보였다. 공배양 시간에 따라 혼주된(pooled) 공여체에 대해 세포 용해 활성을 측정하였다. **도 33d**에 도시된 바와 같이, 화합물 1은 CD8+ CAR 발현 T 세포에 대해 시간에 따라 세포 용해 활성에 대한 제한된 효과를 가졌다.

[1103] **실시예 16화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 항-이디오타입 항체 자극 후 CAR 발현 T 세포의 사이토카인 생산 및 표면 표지자 발현의 평가**

[1104] 실시예 15에 기술된 바와 같은 비슷한 연구를 수행하여 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 1) 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 CAR 발현 T 세포의 CAR-의존적 자극 후 사이토카인 생산 및 표면 표지자 발현을 산정하였으며, 단, CAR 발현 세포는 항-이디오타입 항체로 자극하였다. 항-이디오타입 항체를 사용하여 공배양물에서 가변 자극 수준을 자극하였으며, 이는 K562.CD19 세포로는 일반적으로 가능하지 않은데 항원의 발현이 K562.CD19 세포 상에서 균일하게 높기 때문이다.

[1105] (CD4+ 및 CD8+ 세포를 1:1 비율로 조합하여 함유한) 항-CD19 CAR 발현 T 세포 조성물을 실질적으로 실시예 14에 기술된 바와 같이 생성하였다. 0, 0.3, 3 및 30μg/ml의 농도에서 항-CD19 CAR 발현 T 세포의 scFv에 특이적인 항-이디오타입 항체로 사전 코팅된 96-웰 플레이트의 웰들에 대략 $1x10^5$개 CAR 발현 세포를 첨가하였다. 세포를 화합물 1(100nM 및 1000nM의 농도로), 레날리도마이드(500nM 및 5000nM의 농도로), 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 37°C, 5% CO_2로 배양하였다. 항-CD19 CAR 발현 T 세포의 사이토카인 발현 및 표면 표지자의 발현을 산정하였다.

[1106] **A.사이토카인 생산**

[1107] 24시간 후 자극된 배양물로부터 상청액을 수확하고 사이토카인 생산에 대해 분석하였다. **도 34a-34c**에서, 화합물 1 또는 레날리도마이드의 부재 하에서(매개물 대조군) 사이토카인 생산의 수준은 점선으로 표시된다. **도 34a** 및 **34b**에 도시된 바와 같이, 각각 화합물 1 또는 레날리도마이드로 치료 후 매개물 대조군 대비 IFN-γ IL-2 및 TNF-α 생산이 증가되었다. 3μg/mL 항-이디오타입 항체를 이용한 중간 수준의 자극에서 증가는 특히 분명했다. **도 34c**는 농도를 증가시키는 항-ID 작용제 항체 및 화합물 1(100nM 및 1000nM)의 존재 하에서 자극 후 24시간 후 수확한 세포 배양물의 상청액에서 사이토카인 생산을 산정하는 비슷한 실험의 결과를 도시한다.

[1108] 밤새 치료 후 자극된 CAR T 배양물로부터 조절된 상청액을 수확하고 세 공여체로부터 유래한 새로 해동한 CAR T 세포와 단독으로 또는 차단 IL-2 항체의 존재 하에서 인큐베이션하였다. 짧은 기간의 자극 후, 유세포 분석에 의해 CAR T 세포의 인산화 STAT5에 대해 산정하였다. **도 34d**에 도시된 바와 같이, 인산화 STAT5(pSTAT5)의 중간 형광 강도는 사용한 두 농도 모두에서 화합물 1로 치료 후 증가하였다.

[1109] **B.T 세포 표면 표지자의 발현**

[1110] 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 다양한 농도의 항-이디오타입 항체와 4일 배양 후 항-CD19 CAR 발현 T 세포 상의 표면 표지자 발현을 산정하였다. CAR 발현 T 세포를 CD3, CD4, CD8 및 CAR 발현의 대리 표지자에 대해 염색하고, 또한 다음 표지자: CD25, PD-1, 및 CD69에 대해서도 염색하였다.

[1111] **도 35a** 및 **35b**는 화합물 1의 존재 하에서 자극된 세포에서, 각각 CD4+ 및 CD8+ CAR 발현 세포 상의 세포 표면 표지자 발현을 도시하고, **도 36a** 및 **36b**는 레날리도마이드의 존재 하에서 자극된 세포에서, 각각 CD4+ 및 CD8+ CAR 발현 세포 상의 세포 표면 표지자 발현을 도시한다. 도면에서, 화합물 1 또는 레날리도마이드의 부재 하에서(매개물 대조군) 표면 표지자 발현의 수준은 점선으로 표시된다. 도시된 바와 같이, 일부 공여체 유래 CAR 발현 세포에서 그리고 상기 CAR을 통한 자극의 양에 따라서 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 CD4+ 및 CD8+ CAR 발현 T 세포에서 표면 표지자 CD25 및 CD69의 증가가 관찰되었다. 적어도 한 공여체로부터 생성된 세포에서 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 PD-1의 발현도 증가했지만, 다른 공여체들로부터 생성된 세포에서는 PD-1 레벨은 변화가 없거나 감소했다. 0.3μg/mL의 준최적의 용량의 항-이디오타입 항체에서 화합물 1 또는 레날리도마이드의 첨가 후 CAR 발현에 대한 대리 표지자의 발현 증가가 관찰되었지만, 더 높은 농도의

항-이디오타입 항체에서 대리 표지자의 발현은 변화가 없거나 감소했다.

[1112] **실시예 17화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 일련의 자극 후 CAR 발현 T 세포의 표면 표지자 발현 및 증폭 잠재력 평가**

[1113] 항-CD19 CAR 발현 T 세포의 일련의 자극을 수행하여 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 1) 및 레날리도마이드의 단기 및 장기 효과를 산정하였다. (CD4+ 및 CD8+ 세포를 1:1 비율로 조합하여 함유한) 항-CD19 CAR 발현 T 세포 조성물을 실질적으로 실시예 14에 기술된 바와 같이 생성하였다. 생성된 CAR+ T 세포 조합물을 웰당 $1x10^5$ 세포로 96-웰 플레이트에 첨가하고 화합물 1, 레날리도마이드, 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 10:1 또는 2.5:1의 상이한 두 가지 효과기 대 표적(E:T) 비율로, 조사된 적색 형광 양성 표적 K562.CD19 세포와 37°C, 5% CO_2에서 인큐베이션하였다. 화합물 1(10, 100 또는 500nM), 레날리도마이드(100 또는 1000nM) 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 인큐베이션을 수행하였다. 매 3 내지 4일마다(각각 새 라운드의 시작), 세포를 카운트하였다. 그런 후 세포를 수확하고 $1x10^5$개 항-CD19 CAR 발현 세포에서 새로운 배지, 새로 첨가한 동일한 농도의 화합물 1 또는 레날리도마이드, 및 새로 조사된 K562.CD19 표적 세포와 평판 배양하였다. 이와 같이 7라운드의 일련의 자극을 반복하고, 여러 시점에 세포의 표면 표지자 발현, 세포 용해 활성 및 증폭 잠재력에 대해 산정하였다.

[1114] **A.표면 표지자의 발현**

[1115] 4일차(즉, 첫 자극 후 4일차) 및 28일차(즉, 7번째 자극 후 4일차)에 세포 상에서 선별된 표면 표지자의 발현을 산정하였다. 구체적으로, 수확한 세포를 유세포 분석에 의해 CD3, CD4, CD8 및 CAR 발현의 대리 표지자에 대해 분석하고, 또한 다음 표면 표지자: CD69, CD107a, PD-1, CD25, CD62L, CCR7, CD45RO, CD27, 및 LAG3에 대해서도 분석하였다.

[1116] 화합물 1 및 레날리도마이드와 인큐베이션 후 CD4+ 및 CD8+ CAR 발현 세포 상에서 산정된 표면 표지자의 변화는 모든 공여체와 E:T 비율에서 다양하게 관찰되었지만, 발현 변화는 4일차보다 28일차에서 더 확연하였다. 4일차에, CD25 및 LAG3은 화합물 1 또는 레날리도마이드 치료에 반응하여 모든 세 공여체에서 상향 조절되었고, 4일차에 비해 28일차 세포 상에서 더 큰 감소가 관찰되었다. CCR7은 치료한 그룹에서 28일차에 일반적으로 감소하였으며, 이는 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 표적 세포와의 인큐베이션이 말단 분화된 효과기 상태와 관련된 표현형쪽으로 T 세포 산물을 유도했을 가능성과 일치한다. 화합물 1 또는 레날리도마이드로 치료 후 4일차 및 28일차에 모든 공여체 및 두 E:T 비율 모두에서 세포 상의 PD-1이 어느 정도 하향 조절되었고, 28일차에 세포 상에서 더 큰 하향조절이 발생하였다. **도 37a** 및 **37b**에 도시된 바와 같이, 각각 증가시키는 농도의 화합물 1 및 레날리도마이드의 존재 하에서 모든 세 공여체의 두 CD4+ 및 CD8+ CAR 발현 T 세포 모두에서 용량의존적 방식으로 CD28의 발현은 감소하였다. 그와 함께, 4일차에 비해 28일차에 표면 표지자의 변화가 장기간 치료 후 CAR+ T 세포에 영향을 미치는 화합물 1 및 레날리도마이드의 능력과 일치한다.

[1117] **B.세포 용해 기능**

[1118] 일련의 자극 후 24일차에, 일반적으로 실시예 15B에 기술된 바와 같이 항-CD19 CAR 발현 T 세포의 세포 용해 활성을 산정하였다. **도 38**에 도시된 바와 같이, 화합물 1 및 레날리도마이드를 이용한 장기적인 치료는 둘 모두 항-CD19 CAR 발현 T 세포의 세포 용해 활성을 증가시킬 수 있었다.

[1119] **C.증폭**

[1120] CAR+ T 세포의 증폭 잠재력에 대한 화합물 1 및 레날리도마이드의 효과를 평가하기 위해, 각각의 자극 라운드 후에 항-CD19 CAR 발현 T 세포의 세포 수를 세고 세포 배가를 계산하였다.

[1121] **도 39a**에 도시된 바와 같이, 2.5:1 E:T 비율에서, 500nM의 농도로 화합물 1로 치료한 항-CD19 CAR 발현 T 세포는 모든 공여체에서 3 내지 4 라운드의 자극까지는 치료한 대조군 그룹과 비슷한 세포 수를 가졌다. 두 공여체의 경우 10:1 E:T 비율에서 비슷한 결과가 관찰되었다. 500nM의 더 높은 농도의 화합물 1에서, CAR+ 후속 라운드의 세포의 배가 수는 치료하지 않은 대조군 그룹보다 더 낮았다. 이와 대조적으로, 10nM 및 100nM의 더 낮은 농도에서 화합물 1로 24일 동안 치료후, 항-CD19 CAR 발현 T 세포의 세포 수는 세 공여체 중 둘에서 치료하지 않은 대조군보다 더 높았다(**도 39b**).

[1122] **도 40a**에 도시된 바와 같이, 2.5:1 E:T 비율에서 1000nM 레날리도마이드로 치료한 세포에서 더 낮은 배가는 공여체들 중 둘에서만 관찰되었고 이후 자극 라운드까지는 그렇지 않았다. 이 결과는 화합물 1 및 레날리도마이드

의 활성에서 약간의 차이를 나타내는데, 500nM 화합물 1은 이 E:T 비율에서 모든 공여체에서 세포 수를 감소시켰기 때문이다. 10:1 E:T 비율에서, 1000nM 레날리도마이드의 존재 하에서 모든 공여체로부터 생성된 세포에 의한 3 내지 4라운드의 자극 후 세포 배가의 감소가 관찰되었다(**도 40a**). **도 40b**에 도시된 바와 같이, 100nM의 더 낮은 농도에서 레날리도마이드를 이용한 치료는 세 공여체 중 둘에서 CAR+ T 세포 수를 증가시켰다.

[1123] 결과는 생리학적으로 적절한 농도에서 화합물 1 또는 레날리도마이드로 CAR 발현 T 세포의 장기적인 치료는 CAR 발현 T 세포의 장기적인 증식 잠재력을 증가시킬 수 있는 반면, 더 높은 농도는 장기적인 성능에 해로울 수 있다는 관찰과 일치한다.

[1124] **실시예 18*생체 내* 화합물 1과 조합한 CAR 발현 T 세포의 항-종양 효능의 평가**

[1125] 종양 이종 이식 모델에서 종양을 모니터링하여 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 1)과 조합한 CAR 발현 T 세포의 항-종양 효능을 산정하였다. CD4+ 및 CD8+ 세포를 1:1 비율로 조합하여 함유한, 항-CD19 CAR 발현 T 세포 조성물을 실질적으로 실시예 14에 기술된 바와 같이 생성하였다. 상이한 세 공여체로부터 T 세포 조성물을 생성하였다.

[1126] NOD.Cg.Prkdc^{scid}IL2rg^{tm1Wjl}/SzJ (NSG) 마우스에 반딧불이 루시퍼라아제가 형질주입된 0.5 x 10^6개 Raji 림프종 종양 세포(CD19를 발현하는 불멸성 인간 B 림프구 종양 세포주)(Raji-ffluc)를 정맥내(i.v.) 주사하였다. 6일 동안 종양 생착이 일어나도록 두고 생체 발광 영상을 사용하여 확인하였다. 7일차에, 마우스는 치료를 받지 않거나, 또는 낮은 용량(0.5x10^6개 세포) 또는 높은 용량(1.0x10^6개 세포)의 항-CD19 CAR 발현 세포의 단일 정맥내(i.v.) 주사를 맞았다. 한 연구 그룹(“동시”로 표기됨)에서, CAR-발현 세포의 투여 1일 전에(6일차) 마우스에 0.3mg/kg의 용량의 화합물 1 또는 매개물 대조군을 복강내 주사를 통해 투여하였고, 이를 연구 기간 동안 하루에 한 번 계속하였다. 제2 그룹(“지연”으로 표기됨)에서, CAR-발현 T 세포 증폭의 피크 후인 14일차부터 시작하여 마우스에 매개물 대조군 또는 0.3mg/kg의 용량의 화합물 1을 복강내 주사를 통해 투여하였고, 연구 기간 동안 하루에 한 번 투여를 계속하였다. 10일 마다 생체 발광으로 종양 부담을 산정하였다. 생체 발광 영상을 위해, 마우스에 PBS에 재현탁된 루시페린 기질(CaliperLife Sciences, Hopkinton, MA, 체중 g당 15㎍)을 복강내(i.p.) 주사하였다. 평균 방사 휘도(p/s/cm^2/sr)를 결정하였다. 상기 기재된 바와 같이 치료된 마우스의 생존을 CAR 발현 T 세포의 주입 후 100일까지 산정하고 비교하였다.

[1127] 본 연구에서, 화합물 1과의 조합은 CAR 발현 세포만 투여와 비교할 때 “동시” 그룹 및 “지연” 그룹 모두에서 종양 부담을 감소시키고 생존 데이터를 향상시키는 것으로 관찰되었다. 한 공여체로부터 대표적인 생존 곡선, 즉 카플란 마이어(Kaplan-Meier) 방법(GraphPad Prism 7.0, GraphPad Software, La Jolla)이 **도 41**에 도시된다. 도시된 바와 같이, 낮은 또는 높은 용량으로 항-CD19 CAR T 세포보다 지연하여 또는 그와 동시에 투여된 화합물 1은 항-CD19 CAR T 세포의 투여만 받은 마우스와 비교하여 마우스의 더 큰 생존율(%)을 초래하였다. **표 E7**은 본 연구에서 마우스의 중앙값 생존을 요약한다.

표 E7: 생존

	높은 용량		낮은 용량	
	중앙값 생존(CAR-T 후 일 수)	P 값*	중앙값 생존(CAR-T 후 일 수)	P 값*
항-CD19 CAR-T	77.5		39	
항-CD19 CAR-T + 화합물 1(동시)	정의되지 않음	0.0301	92	0.0013
항-CD19 CAR-T + 화합물 1(지연)	정의되지 않음	0.1209	55	0.0521

* Gehan-Breslow-Wilcoxon 테스트

[1128]

[1129] **실시예 19화합물 1의 존재 하에서 CAR 신호 전달**

[1130] CAR 자극의 존재 하에서 CAR 신호 전달을 산정하기 위해 실시예 14에 기술된 항-CD19 CAR을 암호화하는 벡터를 사용하여 리포터 세포주의 세포에 형질도입하거나 항-ROR1 CAR을 주르카트 세포주의 세포에 형질도입하였다. 항-ROR1 CAR은 뮤린 항체로부터 유래한 항-ROR1 scFv, 면역글로불린 유래 스페이서, CD28로부터 유래한 막관통 도메인, 4-1BB로부터 유래한 공자극 영역, 및 CD3-제타 세포내 신호 전달 도메인을 함유하였다. 주르카트 리포터 세포주는 녹인(knock-in)에 의해 내인성 *Nr4a1*(Nur77) 유전자 내로 삽입된 적색 형광 단백질을 함유하였다. 이는 Nur77 유전자의 내인성 전사 조절 요소에 의해 제어되는 리포터의 발현을 초래하였다.

[1131] 항-CD19 CAR 발현 리포터 세포 또는 항-ROR1 CAR 발현 리포터 세포를, 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 1) 또는 매개물 대조군의 존재 하에서, 각각의 CAR에 특이적인 플레이트 결합 항-이디오타입(ID) 항체의 존재 하에서 6일 동안까지 인큐베이션하였다. **도 42**에 도시된 바와 같이, 항-CD19 CAR 또는 항-ROR1 CAR의 CAR 특이적 자극 후 리포터 신호의 증가가 관찰되었고, 이는 각각의 경우에 화합물 1의 존재 하에서 증가하였다. 결과는 화합물 1이 CAR 항원의 인식 후 CAR 신호 전달을 증가시키는 데 사용될 수 있다는 결론과 일치하였다.

[1132] **실시예 20CAR T 세포 기능에 대한 장기간 자극 및 장기간 자극 후 CAR T 세포 기능에 대한 화합물 1의 효과**

[1133] (CD4+ 및 CD8+ 세포를 1:1 비율로 조합하여 함유한) 항-CD19 CAR 발현 T 세포 조성물을 실질적으로 실시예 14에 기술된 바와 같이 건강한 상이한 세 공여체로부터 생성하였다. 세포를 만성 자극 조건에 노출하기 위해, CAR+ T 세포를 플레이트 결합 항-이디오타입(항-ID) 항체(예를 들어, WO2018/023100 참조)와 인큐베이션하고, 6일의 기간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다.

[1134] 6일의 배양 기간 후에, 항-CD19 CAR 발현 T 세포를 배양물로부터 제거하고 10일 동안까지 0.001 μM 내지 10 μM 범위 농도의 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 1)의 존재 하에서 또는 매개물 대조군의 존재 하에서, 달리 표시하지 않는 하 0.5:1의 효과기 대 표적 비율로 (CAR-T 세포를 재투여하기 위해) A549 CD19+ 종양 구상체와 인큐베이션하였다. A549 CD19+ 종양 구상체는 분석 동안 현미경 검사법에 의한 종양 세포 용해의 모니터링을 가능하게 하기 위해 염료로 표지하였다. 만성 자극 조건에 노출되지 않은 막 해동된 항-CD19 CAR-발현 T 세포를 대조군으로서 구상체와 동시에 인큐베이션하였다. 여러 시점에 세포의 세포 용해 기능, CAR T 세포 수 및 사이토카인 생산에 대해 산정하였다.

[1135] **1. T 세포에 대한 만성 자극의 효과**

[1136] 시간에 따른 형광(종양 세포 용해를 나타냄)을 모니터링하여 다양한 CAR 발현 T 세포의 항원 특이적 세포 용해 활성을 산정하였다. 만성 자극 조건을 이용하여 6일으 기간 동안 자극된 항-CD19 CAR 발현 T 세포의 세포 용해 활성은, 동일한 공여체로부터 유래한 새로 해동한 항-CD19 CAR 발현 T 세포와 비교할 때, 감소하였고 **도 43a**에 도시된다(두 공여체로부터 얻은 대표적인 결과가 도시된다). 시간에 따른 종양(구상체) 체적을 또한 산정하였으며, **도 43b**에 도시된 바와 같다. 만성적으로 자극된 대 신선한 CAR T 세포의 존재 하에서 종양 체적 감소가 관찰되었다.

[1137] 만성적으로 자극된 세포의 활성을 더 산정하기 위해, 6일의 기간 동안 자극된 항-CD19 CAR 발현 T 세포, 또는 동일한 공여체로부터 유래한 만성적으로 자극되지 않은 새로 해동된 항-CD19 CAR 발현 세포를 5일 동안 K562.CD19 표적 세포와 공배양하고 세포 용해 활성 및 사이토카인 생산 능력을 산정하였다. **도 43c**에 도시된 바와 같이(왼쪽 패널), 동일한 공여체로부터 유래한 새로 해동한 항-CD19 CAR 발현 T 세포에 의한 사이토카인 생산과 비교할 때, IFN-γ 및 IL-2 분비의 수준은 감소하였다. 새로 해동된 세포와 비교하여, 만성적으로 자극된 항-CD19 CAR 발현 세포에 의한 세포 용해 활성도 감소하였으며, 감소된 종양 세포 수(**도 43c** 오른쪽 패널)에 의해 입증되는 바와 같다.

[1138] 결과는 6일 배양으로 CAR T 세포를 만성 자극 조건에 노출시키면 T 세포의 탈진 상태를 초래한다는 결론과 일치하였다.

[1139] **2. 장기간 자극 후 화합물 1을 이용한 치료의 구조 효과**

[1140] 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 1)이 구조 치료로 제공된, 새로 해동된 또는 만성적으로 자극된 CAR T 세포로 9일의 공배양 후 A549 CD19+ 구상체의 대표적인 이미지가 **도 43d**에 도시된다. **도 43e** 및 **43f**는 표시된 농도의 화합물 1 또는 매개물의 존재 하에서, 신선한 CAR-T 세포 또는 만성적으로 자극된 CAR 발현 T 세포에 대해, 본 연구에서 관찰되는, 시간에 따른 항원 특이적 세포 용해 활성(**도 43e**) 및 시간에 따른 종양 체적 감소(**도 43f** 왼쪽 패널)의 정도, 또는 9일의 공배양 후(**도 43f** 오른쪽 패널)를 도시

한다. 도시된 바와 같이, 상기 화합물의 존재는 만성 자극에 노출된 CAR T 세포에 의해 항원 특이적 사이토카인 생산 및 종양 감소를 복구하는 것으로 관찰되었다. **도 43g**는 본 연구에서 종양 체적 감소에 대한 이 효과의 용량 반응 곡선을 도시하며, 이는 0.1267 μM의 이 효과에 대한 화합물 1의 EC50과 일치한다. **도 43h**는 만성적으로 자극된 CAR T 세포 및 화합물 1 또는 매개물만의 존재 하에서, 다양한 효과기 대 표적(E:T) 비율에서 이 분석의 종양 체적을 도시한다.

[1141] **도 43i**는 1μM 화합물 1 또는 매개물(ctrl)의 존재 하에서, 만성적으로 자극된 또는 새로 해동된 CAR T 세포를 이용한 배양 결과를 비교하여, 분석 5일차에 관찰된 CAR T 세포의 수를 도시한다. 결과는 CAR 항원 노출을 포함하는 조건에서 CAR T 세포의 증폭 및/또는 생존을 증가시키는 화합물 1의 능력이 신선한 CAR T 세포 및 만성적 자극 조건에 노출된 CAR T 세포 모두에서 탈진 상태를 초래함과 일치하였다.

[1142] 본 연구에서 다양한 조건에서 공배양 5일차에 수확한 상청액으로부터 사이토카인 농도를 측정하였다. **도 43j**는 새로 해동된 CAR 발현 T 세포를 포함한 조건에서 관찰된 것과 비교하여(이것으로 정규화하여), IFN-γ IL-2 및 TNF-α의 사이토카인의 상대 수준을 도시한다. 건강한 5 공여체들에 대한 평균 값이 도시된다. 화합물 1의 존재 하에서 종양 구상체와 배양된 장기간 자극된 CAR 발현 T 세포를 함유한 공배양물에서, 매개물 대조군을 함유한 공배양물 대비 사이토카인 생산이 증가하였다. 결과는 탈진된 표현형의 특징을 나타내는 만성적으로 자극된 CAR T 세포가 CAR 항원 노출에 반응하여 사이토카인을 생산하는 능력을 복구하는 화합물 1의 능력과 일치하였다.

[1143] 장기간 자극된 CAR 발현 T 세포로부터 단리된 RNA로부터 제조된 상보성 DNA(cDNA) 샘플에서 또는 장기간 자극을 거치지 않은 CAR 발현 T 세포에서 RNA 서열분석(RNA-seq)에 의해 5일의 공배양 후 종양 구상체로부터 분류된 CAR T 세포의 유전자 발현을 분석하였다. 0.1μM 및 1μM 화합물 1의 치료 효과에 기초하여 차등 발현(DE, RNA-seq의 경우)을 계산하였다. 차등 자리 선택(differential locus selection) 컷 오프(cut off)는 RNA-seq의 경우 q≤0.05 및 절대 log2 배수 변화 ≥ 0.5였다.

[1144] RNA-seq 분석은 만성 자극 후 화합물 1을 이용한 치료는 기능 저하 탈진 상태와 관련된 항-CD19 CAR T 세포에서 발현된 유전자의 부분 역전을 초래함을 보여주었다. **도 43k**는 만성 자극 대조군 대비 장기간 자극 및 후속으로 화합물 1과의 인큐베이션 둘 모두 후에 항-CD19 CAR-T 세포에서 유전자 발현(y축) 대 만성적으로 자극되고 장기간 자극 분석에서 자극되지 않은 것과 비교한 항-CD19 CAR+ T 세포에서 유전자 발현(x축)의 log2 배수 변화(log2FC)의 도표를 도시한다. **도 43l**에 도시된 바와 같이, 장기간 자극 후 화합물 1의 첨가는 일부 유전자의 발현에서 변경을 역전시켰다. 교토 유전자 및 유전체 백과사전(KEGG)을 이용한 CAR-T RNA-seq 데이터의 경로 분석은 T 세포 기능에 관여하는 경로가 만성 자극 조건 후에 농축되었고, 화합물 1로 후속 치료 후에 역전될 수 있음을 밝혀주었다(**도 43m**). 농축된 만성-자극된-유도된 유전자의 세트 중에서 변경된 경로는 특이적인 세포 증식 경로였다.

[1145] 그와 함께, 결과는 화합물 1의 존재가 CAR T 세포의 탈진된 또는 만성적으로 자극된 상태를 복구 또는 역전시킬 수 있다는 결론과 일치하였다.

[1146] **실시예 21화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 동시 장기적 자극 후 CAR T 세포에서 유전자 시그니처의 산정**

[1147] 실시예 14에 기술된 바와 같이 생산된 항-CD19 CAR 발현 T 세포를, 실질적으로 실시예 20에 기술된 바와 같은 만성 자극 조건에서(단, 화합물 1 또는 레날리도마이드가 (동시) 장기적 자극 도중에 존재했음), 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 1) 또는 레날리도마이드, 또는 매개물 대조군, 또는 재조합 IL-2(비교용)의 존재 하에서 만성 자극을 유도하기 위한 조건에서 자극하였다. 장기간 자극된 CAR 발현 T 세포로부터 단리된 RNA로부터 제조된 상보성 DNA(cDNA) 샘플에서 또는 장기간 자극을 거치지 않은 CAR 발현 T 세포에서 RNA 서열분석(RNA-seq)에 의해 유전자 발현을 분석하였다. 화합물(예를 들어, 화합물 1 또는 레날리도마이드) 또는 IL-2 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 장기간 자극에 대해, 치료 효과(장기간 자극 대 장기간 자극 없음)에 기초하여 차등 발현(DE, RNA-seq의 경우)을 계산하였다. 차등 자리 선택(differential locus selection) 컷 오프(cut off)는 RNA-seq의 경우 q≤0.05 및 log2 배수 변화 ≥ 0.5였다.

[1148] RNA-seq 분석은 만성 자극 도중 화합물 1 또는 레날리도마이드를 이용한 치료는 기능 저하 탈진 상태와 관련된 항-CD19 CAR T 세포에서 발현된 유전자의 부분 역전을 초래함을 보여주었다. **도 44a**는 만성 자극 대조군 대비 상기 화합물 또는 IL-2의 존재 하에서 장기간 자극 후에 항-CD19 CAR-T 세포에서 유전자 발현(y축) 대 만성적으로 자극되고 장기간 자극 분석에서 자극되지 않은 것과 비교한 항-CD19 CAR+ T 세포에서 유전자 발현(x축)의 log2 배수 변화(log2FC)의 도표를 도시한다. **도 44a**에 도시된 바와 같이, 장기간 자극은 유전자 수의 변경된(증

가 또는 감소) 발현을 초래하였다. 장기간 자극 도중 화합물 1의 존재는 일부 유전자의 발현에서 변경을 역전시켰다(**도 44b**). 레날리도마이드에서도 비슷한 결과가 관찰되었다(데이터 표시하지 않음). 이와 대조적으로, 장기간 자극 도중 IL-2와 인큐베이션 분석은 본 분석에서 장기간 자극에 의해 관찰된 차등 유전자 발현에 영향을 주지 않았다(**도 44a**). 레날리도마이드의 존재 대 부재 하에서 수행된 항-BCMA CAR을 발현하는 CAR+ T 세포의 장기간 자극 후 유전자 발현에 대한 비슷한 결과가 관찰되었다(데이터 표시하지 않음). 0, 0.1, 또는 1μM 화합물 1의 존재 하에서 증가 또는 감소한 발현을 보이는 유전자의 유전자 세트 농축 점수를 또한 측정하였다(**도 44c**). 교토 유전자 및 유전체 백과사전(KEGG)을 이용한 CAR-T RNA-seq 데이터의 경로 분석은 경로의 농축이 만성 자극 조건에서 T 세포 기능에 관여하였고, 화합물 1의 동시 치료의 존재 하에서 예방 또는 감소할 수 있음을 보여주었다(**도 44dm**). 이 결과들은 장기적 자극 도중 화합물 1을 이용한 동시 치료는 유전자 발현에 의해 산정된 바와 같이 CAR T 세포 탈진을 제한할 수 있다는 발견과 일치한다.

[1149] **실시예 22화합물 1의 존재 하에서 동시 장기적 자극 후 CAR T 기능에 대한 화합물 1의 효과**

[1150] 실시예 14에 기술된 바와 같이 생산된 항-CD19 CAR 발현 T 세포를, 실질적으로 실시예 20에 기술된 바와 같은 만성 자극 조건에서(단, 화합물 1이 장기적 자극(동시) 도중에 존재했음), 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 1)(0.1μM 및 1μM), 또는 매개물 대조군, 또는 재조합 IL-2(비교용)의 존재 하에서 만성 자극을 유도하기 위한 조건에서 자극하였다. Raji 및 Granta-519 종양 세포를 자극 및 화합물 1을 이용한 동시 치료 후 CAR T 세포와 2.5:1 E:T 비율로 공배양하였다.

[1151] **도 44e**에 도시된 바와 같이, 시간에 따른 종양 세포 수에 의해 측정하고 0시간으로 정규화한, 세포 용해 활성은 면역 조절 화합물의 부재 하에서(대조군) 만성적으로 자극된 세포의 세포 용해 활성과 비교하여 0.1μM 및 1μM 화합물 1의 존재 하에서 인큐베이션된 만성적으로 자극된 세포에 대해 향상되었다. 상기 화합물의 세포 용해 활성 향상은 IL-2의 것보다 더 컸다. 24시간 후 공 배양된 세포로부터 24시간 후 상청액을 수확하고 사이토카인 생산에 대해 분석하였다. **도 44f**에 도시된 바와 같이, 두 세포주 모두에 대해 1μM 화합물 1로 동시 치료 후 매개물 대조군 대비 IFN-γ 및 TNF-α 생산이 증가하였다.

[1152] 실시예 21의 결과와 함께, 이 결과들은 화합물 1이 만성 자극 도중 탈진을 초래하거나 증진하지 않고 CAR 항원에 반응하여 T 세포 활성 또는 기능을 증진 또는 증가시킬 수 있고 만성 자극에 반응하여 탈진된 표현형의 발생을 감소시키거나 예방할 수 있음을 입증한다. 결과는 만성 자극 도중 동시 화합물 1 치료가 CAR T 세포 기능을 향상하였고, CAR T 세포 탈진을 제한할 수 있다는 발견과 일치한다.

[1153] **실시예 23장기적 자극 후 또는 그와 동시에 CAR T 세포에 대한 화합물 1의 효과 비교**

[1154] 실시예 14에 기술된 바와 같이 생산된, 세 공여체로부터 유래한 항-CD19 CAR 발현 T 세포를, 일반적으로 실시예 20및 21에 기술된 바와 같은 만성 자극 조건에서, 0.1μM 및 1μM 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 1), 또는 매개물 대조군, 또는 재조합 IL-2(비교용)의 존재 하에서(동시)/를 이용한 후속 치료(구조)로 만성 자극을 유도하기 위한 조건에서 자극하였다. 장기간 자극된 항-CD19 CAR 발현 T 세포를 Granta-519 종양 구상체와 인큐베이션에 의해 공배양하고 다양한 시점에 세포의 세포 용해 기능 및 사이토카인 기능에 대해 산정하였다. 동시 치료 중에, 화합물 1은 장기적 자극 동안에 존재했지만 표적 세포와 공배양 중에는 존재하지 않았다. 구조 치료 중에, 화합물 1은 장기적 자극 동안에 존재하지 않았지만 표적 세포와 공배양 중에는 존재했다.

[1155] 장기적 자극을 이용한 동시 치료(**도 45a**)로서 또는 장기적 자극 후 화합물 1을 이용한 후속 치료(**도 45b**)로서 화합물 1의 존재 하에서 장기적 자극 후 CAR T 세포와 공배양 후 9일차에 종양 구상체 크기의 평균 측정치는 종양 체적의 농도 의존적 감소를 보였다. 화합물 1을 이용한 후속 치료 동안 더 강화된 감소가 관찰되었다.

[1156] 본 연구의 상기 조건에서 공배양 5일차에 수확한 상청액으로부터 사이토카인 농도를 측정하였다. **도 45c** 및 **45d**는 장기적 자극을 이용한 동시 치료(**도 45c**)로서 또는 장기적 자극 후 화합물 1을 이용한 후속 치료(**도 45d**)로서 화합물 1의 존재 하에서 CAR T 세포에 대한 IFN-γ IL-2, 및 TNF-α의 사이토카인의 상대 수준을 도시한다. **도 45c**에 도시된 바와 같이, 화합물 1을 이용한 동시 치료로 자극된 CAR T 세포는 IFN-γ의 향상을 보였고, 1μM 화합물 1을 이용한 지연 치료는 IFN-γ 및 TNF-α 모두의 생산 향상을 보였다(**도 45d**).

[1157] 그와 함께, 이 결과들은 화합물 1을 이용한 지연 치료가 CAR 항원에 반응하여 T 세포 성능을 증진 또는 증가시킬 수 있고, CAR T 세포에서 탈진된 또는 만성적으로 자극된 상태를 감소시키거나 역전시킬 수 있다는 결론과 일치하였다.

[1158] **실시예 24재발성 및 불응성 비호지킨 림프종(NHL)이 있는 대상체에 항-CD19 CAR 발현 세포를 화합물 1과 조합하**

여 투여

[1159] 실질적으로 실시예 14에 기술된 바와 같이 항-CD19 CAR 발현 T 세포 조성물을 생산하고, 생성된 CD4+ CAR 발현 T 세포 조성물 및 CD8+ CAR 발현 T 세포 조성물을 재발성/불응성(R/R) B 세포 비호지킨 림프종(NHL)이 있는 대상체에 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 1)의 후속 투여와 조합하여 따로따로 투여하였다. 치료를 위해 선택된 대상체의 그룹은 확산성 거대 B 세포 림프종(DLBCL); 처음부터 또는 무증상으로부터 형질 전환된 림프종(NOS); DLBCL 조직 구조를 갖는 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열을 갖는 고급 B 세포 림프종(이중/삼중 히트 림프종); 여포성 림프종 3b급(FLG3B); T 세포/조직구가 풍부한 거대 B 세포 림프종; EBV 양성 DLBCL, NOS; 및 1차 종격동(흉선) 거대 B 세포 림프종을 가진 대상체를 포함한다. 치료한 대상체는 또한 CD20-표적화 제제 및 안트라사이클린을 포함한 적어도 두 번의 사전 요법 라인 후 재발하거나 그에 불응성이고, 스크리닝에서 1 이하의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 점수를 가진 대상체를 포함한다.

[1160] CAR+ T 세포 주입 전에, 대상체는 3일 동안 플루다라빈(flu, 30mg/m^2/일) 및 사이클로포스파미드(Cy, 300mg/m^2/일)으로 림프구 고갈 화학 요법을 받는다. 대상체는 림프구 고갈 후 2 내지 7일에 CAR 발현 T 세포를 맞는다. 대상체에 단일 용량의 1 x 10^8개 CAR 발현 T 세포(각 단일 용량은 CD4+ CAR 발현 T 세포 및 CD8+ CAR 발현 T 세포 각각 1:1의 비율로 개별 주입을 통함)를 투여한다.

[1161] 화합물 1을 CAR T 세포 주입 후 29일(± 7일)에 시작하여 180일 동안 일주일에 7일 중 5 연속일에 1mg, 2mg 또는 3mg의 단위 용량으로 대상체에 경구로 투여한다.

[1162] 치료 전 기준선에서 그리고 치료 후 여러 시점에 양전자 방사 단층 촬영(PET) 및/또는 컴퓨터 단층 촬영(CT) 또는 자기 공명 영상(MRI) 스캔에 의한 방사선 종양 평가에 기초하여(예를 들어, Lugano 분류법에 기초하여, 예를 들어 문헌[Cheson et al., (2014) JCO 32(27):3059-3067] 참조) 치료에 대한 반응을 산정한다. 치료 후 치료로 유발된 유해 효과(TEAE)의 존재 또는 부재도 산정한다. 대상체에서 신경 독성(착란상태, 실어증, 뇌병증, 간대성 근경련 발작, 경련, 무기력, 및/또는 정신 상태 변화의 증상을 포함한 신경계 합병증)을, 미국 국립 암 연구소(NCI)의 CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) 척도, 버전 4.03(NCI-CTCAE v4.03)에 따라서, 1 내지 5 척도로 등급을 매겨, 산정 및 모니터링도 한다. CTCAE(Common Toxicity Criteria) 척도, 버전 4.03(NCI-CTCAE v4.03). 문헌[Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) Version 4, U.S. Department of Health and Human Services, Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010); 및 Guido Cavaletti & Paola Marmiroli *Nature Reviews Neurology* 6, 657-666 (December 2010)]을 참조한다. 중증도에 기초해 등급을 매겨, 사이토카인 방출 증후군(CRS)도 결정 및 모니터링한다. 문헌[Lee et al, Blood. 2014;124(2):188-95]을 참조한다. 대상체에서 화합물 1을 이용한 치료 전후의 항-CD19 CAR+ T 세포의 약동학(PK) 및 화합물 1의 PK를 또한 산정한다.

[1163] 대상체가 부분 관해(PR)를 달성하지 않는 한, 화합물 1의 투여는 180일 후(CAR T 세포 주입 후 6개월) 중단하고, 달성할 경우 질병이 진행될 때까지 화합물 1의 투여는 계속될 수 있다.

[1164] **실시예 25화합물 1 및 화합물 2의 존재 하에서 항-CD19 CAR 발현 T 세포 내 아이올로스 및 이카로스 전사인자의 약력학적 반응 평가**

[1165] (CD4+ 및 CD8+ 세포를 1:1 비율로 조합하여 함유한) 항-CD19 CAR 발현 T 세포 조성물을 실질적으로 실시예 14에 기술된 바와 같이 건강한 상이한 다섯 공여체로부터 생성하였다. 생성된 CAR+ T 세포 조성물의 대략 2.5×10^5개 세포를 10 내지 10000nM 범위 농도의 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 1) 또는 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온(화합물 2)의 존재 하에서 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 밤새 37° C, 5% CO2에 CAR 특이적 항-이디오타입 항체 1μg/ml로 밤새 자극하였다. 밤새 인큐베이션 후, 항-CD19 CAR 발현 T 세포를 항체로 염색하고 유세포 분석에 의해 분석하여, 중간 형광 강도(MFI)로 측정한 바와 같이, CD4+CAR+ 또는 CD8+CAR+ 세포 내 이카로스 및 아이올로스의 세포내 수준을 산정하였다. 이카로스 및 아이올로스에 대한 중간 형광 강도(MFI) 값을 정규화하고 매개물 대조군에 대한 백분율로 계산하였다.

[1166] 화합물 1 또는 화합물 2와의 인큐베이션 후 항-CD19 자극된 CAR 발현 T 세포에서 세포내 이카로스 및 아이올로스 발현의 농도 의존적 감소가 관찰되었다(**도 46**). 억제제의 부재 하에서 최대 MFI의 50%로 아이올로스 또는 이카로스 MFI를 감소시킨 억제제의 농도로부터 결정된 바와 같이 아이올로스 및 이카로스 발현을 감소시키는 EC50을 계산하였다. 화합물 1 및 화합물 2의 EC50 값이, 5 공여체의 평균으로(공여체 사이의 범위는 95% 신뢰 구간

에 기초하여 도시됨) 표 E8에 도시된다. 결과는 CAR 발현 T 세포 내 이카로스 및 아이올로스의 화합물-매개 분해에 있어서 화합물 2가 화합물 1보다 대략 10 내지 20배 더 강력함을 보여준다.

[1167] **표 E8**. CAR+ T 세포에서 아이올로스 및 이카로스 EC50(nM)

	화합물 1	화합물 2
아이올로스	52.7 (41.7-66.5)	2.5 (1.6-3.96)
이카로스	59.3 (47.6-74.1)	4.0 (3.0-5.4)

[1168]

[1169] **실시예 26장기적인 자극 후 CAR T 기능에 대한 면역 조절 화합물의 평가**

[1170] (CD4+ 및 CD8+ 세포를 1:1 비율로 조합하여 함유한) 항-CD19 CAR 발현 T 세포 조성물을 실질적으로 실시예 14에 기술된 바와 같이 건강한 상이한 세 공여체로부터 생성하였다. 세포를 만성 자극 조건에 노출하기 위해, CAR+ T 세포를 30㎍/mL 플레이트 결합 항-이디오타입(항-ID) 항체(예를 들어, WO2018/023100 참조)와 인큐베이션하고, 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 1) 또는 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온(화합물 2)의 적정(titrating) 양의 존재하에서 6일의 기간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다.

[1171] 세 공여체(평균 ± SEM)에 대해 배양 중 T 세포의 증식을 산정하고 **도 47a**에 도시하였다. 도시된 바와 같이, 면역 조절 화합물의 존재는 CAR T 세포 수를 감소시켰다. 생/사(live/dead) 염료를 사용하여 유세포 분석에 의해 치료 6일차에 생존력을 평가하였다. **도 47b**에 도시된 바와 같이(평균 ± SEM), 면역 조절 화합물은 자극이 3㎍/mL 항-ID(왼쪽 패널) 또는 30㎍/mL 항-ID(오른쪽 패널)로 수행되었을 때 세포 생존력에 효과가 없었다. 그와 함께, 결과는 세포 생존력에 영향을 주지 않고 세포 배가에 대한 면역 조절 화합물의 효과를 입증한다.

[1172] 세포 주기에 대한 가능한 효과를 설명하기 위해, 3일의 면역 조절 화합물을 이용한 자극과 치료 후 2시간 동안 EDU 통합을 사용하여 세포 주기를 결정하였다. **도 47c**의 결과는 면역 조절 화합물을 이용한 치료가 세포 주기의 G1기에서 CAR T 세포의 백분율을 증가시켰음을 보여준다. 면역 조절 화합물의 농도를 증가시키면서 세포 주기의 G1기에서 세포의 백분율이 **도 47d**에 도시된다(왼쪽 패널 3㎍/mL 항-ID, 오른쪽 패널 30㎍/mL 항-ID). 이론에 얽매이지 않고, 면역 조절 화합물로 치료할 때 세포 주기의 G1기에서 CAR T 세포의 축적은 면역 조절 화합물이 만성 자극 동안 탈진의 시작을 제한하는 메커니즘들 중 하나를 설명할 수 있다.

[1173] 30㎍/mL 항-ID로 24시간 또는 72시간 동안 자극한 CAR T 세포에서 세포내 사이토카인 수준을 측정하였다. T 세포를 골지(Golgi) 억제제의 존재 하에서 4시간 동안 항-ID-접합 비드와 배양하였다. IFNɣ 퍼포린, 그랜자임 B 및 IL-2의 세포내 사이토카인 수준을 유세포 분석에 의해 측정하였다. 도 47e에 도시된 바와 같이, 면역 조절 화합물을 이용한 세포의 치료는, 평균 형광 강도에 의해 측정했을 때, 효과기 사이토카인(IFNɣ 퍼포린, 그랜자임 B)의 세포내 발현을 증가시켰지만, IL-2 생산에 있어서는 유의미한 변화가 없었다. 상기 사이토카인들에 양성인 세포의 백분율을 측정했을 때 비슷한 결과가 관찰되었다.

[1174] **실시예 27장기적인 자극 도중 동시 치료 후 CAR T 기능에 대한 면역 조절 화합물의 효과**

[1175] 실시예 14에 기술된 바와 같이 생산된, 항-CD19 CAR 발현 T 세포를, 실질적으로 실시예 22에 기술된 바와 같이, (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온(화합물 2) 또는 매개물 대조군의 존재 하에서 6일 동안 30㎍/mL 플레이트 결합 항-이디오타입(항-ID) 항체로 자극하였다. 화합물 2를 이용한 동시 치료로 장기적 만성 자극 후, CAR T 세포의 이카로스 발현에 대해 또는 CD19 발현 표적 세포를 재투여 후 CAR T 기능에 대해 산정하였다.

[1176] **A. 이카로스 발현**

[1177] 화합물 2(1nM, 10nM 또는 100nM)의 존재 하에서 만성 자극에 노출된 CAR T 세포 내 이카로스의 발현을 이카로스에 대한 항체를 사용하여 세포내 유세포 분석에 의해 측정하였다. 도 48a에 도시된 바와 같이, 화합물 2 100nM으로 치료한 만성적으로 자극된 세포에서 이카로스 발현의 감소가 유지되었지만 10nM으로는 그렇지 않았다.

[1178] **B. 세포 용해 활성**

[1179] 화합물 2(0.001㎛M 또는 0.01㎛M)의 존재 하에서 항-ID로 동시에 6일 동안 자극된 CAR T 세포를 화합물이 없어

지도록 세척하고 화합물 2의 부재 하에서 1:1의 효과기 대 표적(E:T) 비율로 CD19+ 종양 세포와 공배양하였다. 산정된 CD19+ 종양 세포는 CD19가 형질도입된 K562 세포(K562.CD19), Raji 세포 또는 Granta-519 세포를 포함하였다. **도 48b**에 도시된 바와 같이, CD19-발현 표적 세포를 재투여하기 전에 화합물의 부재(대조군)와 비교하여 화합물 2의 존재 하에서 동시에 인큐베이션된 만성적으로 자극된 세포에 대하여, 시간에 따라 종양 세포 수에 의해 측정한, 세포 용해 활성은 향상되었다. 이 결과들은 상기 면역 조절 화합물이 만성 자극에 반응하여 탈진된 표현형의 발생을 감소시키거나 예방할 수 있다는 발견과 일치한다.

[1180] **C. 구상체 종양 성장 분석**

[1181] 화합물 2(0.001μM 또는 0.01μM)의 존재 하에서 항-ID로 동시에 6일 동안 자극된 CAR T 세포를 Granta-519 종양 구상체와 인큐베이션에 의해 공배양하고 여러 시점에 CAR T 세포의 세포 용해 기능 및 사이토카인 기능을 산정하였다. 비교를 위해, 1μM 또는 0.1μM 화합물 1의 존재 하에서 항-ID로 비슷하게 만성적으로 자극된 세포에 대해서도 세포 용해 활성을 산정하였다. CAR T 세포와 공배양 후 여러 시점에 종양 구상체 크기의 평균 측정치를 모니터링하였다. **도 48c**에 도시된 바와 같이, 항-ID로 만성 자극 도중 화합물 2의 동시 치료는 향상된 세포 용해 기능을 가진 CAR T 세포를 생산하여 Granta-519 구상체 성장을 감소시켰다. 9일 후 평균 종양 체적이 **도 48d**에 도시되고, 이는 화합물 2가 Granta-519 종양 구상체에 대하여 CAR T 세포의 세포 용해 기능을 크게 증가시켰음을 입증한다. 세포 용해 기능의 향상은 화합물 1보다 화합물 2을 이용한 동시 치료에서 더 컸다.

[1182] CD19 종양 구상체와 5일 동안 공배양한 상기 만성적으로 자극된 CAR T 세포의 상청액으로부터 사이토카인(IFNɣ IL-2 및 TNF알파)을 측정하였다. 대조군 세포(면역 조절 화합물로 동시 치료하지 않은 만성적으로 자극된 세포)와 비교한 log2 배수 변화가 도 48e에 도시된다. 도시된 바와 같이, 화합물 2로 동시에 치료한 만성적으로 자극된 세포와 인큐베이션한 배양물 내 IFNɣ의 통계적으로 유의미한 증가가 있었다. 결과는 또한 만성 자극 도중과 같이 탈진을 촉진할 수 있는 조건 도중 면역 조절 화합물은 CAR T 세포 기능을 향상 또는 보존하고 CAR T 세포 탈진을 제한, 감소 또는 예방할 수 있음을 뒷받침한다. 그와 함께, 상기 결과는 화합물 2와 같은 면역 조절 화합물의 사용은 CAR 항원에 반응하는 것과 같이 탈진을 일으킬 가능성이 있는 조건에서를 포함하여 CAR T 세포 기능을 향상시킴을 뒷받침한다. 화합물 2의 상기 효과는 다른 면역 조절 화합물보다 우수할 수 있으며, 또한 이카로스 분해에 대한 화합물 2의 10 내지 20배 효능으로 인해 더 낮은 용량에서도 달성될 수 있다.

[1183] **실시예 28장기적인 자극 후 CAR T 기능을 구조하는 면역 조절 화합물의 효과**

[1184] 실시예 14에 기술된 바와 같이 생산된, 세 공여체로부터 유래한 항-CD19 CAR 발현 T 세포를 만성 자극을 유도하기 위한(기능 저하의 탈진된 CAR T 세포를 생산하기 위한) 조건에서 자극한 후, 후속으로 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온(화합물 2) 또는 매개물 대조군으로 치료하였다(구조). 실질적으로 실시예 22에 기술된 바와 같이 CAR T 세포를 30μg/mL 플레이트 결합 항-이디오타입(항-ID) 항체로 6일 동안 자극하여 장기간 만성 자극을 수행하였다. 만성 자극 후, CAR T 세포에 화합물 2의 존재 하에서 CD19 발현 표적 세포를 재투여하였고, 세포 용해 활성 또는 사이토카인 생산을 산정하였다.

[1185] **A. 세포 용해 활성**

[1186] 항-ID로 6일 동안 자극된 CAR T 세포를 화합물 2(0.001μM 또는 0.01μM)의 존재 하에서 1:1의 효과기 대 표적(E:T) 비율로 CD19+ 종양 세포와 공배양하였다. 산정된 CD19+ 종양 세포는 CD19가 형질도입된 K562 세포(K562.CD19), Raji 세포 또는 Granta-519 세포를 포함하였다. **도 49a**에 도시된 바와 같이, 화합물의 부재(대조군)와 비교하여 화합물 2의 존재 하에서 만성적으로 자극된 세포에 CD19 발현 세포를 재투여했을 때, 시간에 따른 종양 세포 수를 측정하였을 때, 세포 용해 활성의 통계적으로 유의미한 향상이 있었다. 이 결과들은 상기 면역 조절 화합물이 만성 자극에 의해 유발된 탈진된 표현형을 구조할 수 있다는 발견과 일치한다.

[1187] **B. 구상체 종양 성장 분석**

[1188] 항-ID로 6일 동안 자극된 CAR T 세포를 화합물 2(0.001μM 또는 0.01μM)의 존재 하에서 Granta-519 종양 구상체와 인큐베이션에 의해 공배양하였다. 여러 시점에 세포의 세포 용해 기능 및 사이토카인 기능을 산정하였다. 비교를 위해, 항-ID로 비슷하게 만성적으로 자극된 세포에 대해서도 1μM 또는 0.1μM 화합물 1의 존재 하에서 공배양 후 세포 용해 활성을 산정하였다. CAR T 세포와 공배양 후 9일차에 종양 구상체 크기의 평균 측정치를 산정하였다. **도 49b**에 도시된 바와 같이, 화합물 2를 이용한 구조 치료는 CAR T 세포의 세포 용해 기능을 향상시켜 Granta-519 구상체 성장을 감소시켰다. 세포 용해 기능의 향상은 화합물 1보다 화합물 2을 이용한 구조 치료 후 더 컸다. CD19 종양 구상체와 5일 동안 공배양한 상기 만성적으로 자극된 CAR T 세포의 상청액으로부터 사이토카인(IFNɣ IL-2 및 TNF알파)을 측정하였다. 대조군 세포(면역 조절 화합물로 치료하지 않은 만성적으로

자극된 세포)와 비교한 log2 배수 변화가 도 49c에 도시된다. 도시된 바와 같이, CD19 발현 종양 구상체 재투여 동안 화합물 2로 후속적으로 치료한 만성적으로 자극된 세포와 인큐베이션한 배양물 내 IFNɣ의 통계적으로 유의미한 증가가 있었다.

[1189] 상기 화합물들의 T 세포 조절 활성을 설명하기 위해 A549.CD19 종양 구상체 모델을 더 사용하였다. A549.CD19 종양 구상체 성장은 면역 조절 화합물을 이용한 단일요법 치료에 민감하지 않다. 항-ID로 6일 동안 자극된 CAR T 세포를 화합물 2(0.001μM, 0.01μM 또는 0.1μM)의 존재 하에서 A549.CD19 종양 구상체와 인큐베이션에 의해 공배양하였다. CAR T 세포와 공배양 후 9일차에 종양 구상체 크기의 평균 측정치를 산정하였다. **도 50a**에 도시된 바와 같이, 화합물 2를 이용한 구조 치료는 CAR T 세포의 세포 용해 기능을 향상시켜 A549.CD19 구상체 성장을 감소시켰다. CD19 종양 구상체와 5일 동안 공배양한 상기 만성적으로 자극된 CAR T 세포의 상청액으로부터 사이토카인(IFNɣ IL-2 및 TNF알파)을 측정하였다. 대조군 세포(면역 조절 화합물로 동시 치료하지 않은 만성적으로 자극된 세포)와 비교한 log2 배수 변화가 **도 50b**에 도시된다. 도시된 바와 같이, CD19 발현 종양 구상체 재투여 동안 화합물 2로 후속적으로 치료한 만성적으로 자극된 세포와 인큐베이션한 배양물 내 IFNɣ의 통계적으로 유의미한 증가가 있었다. 5일차에 측정한, 종양 구상체와 공배양물 내 CAR T 세포의 수는 화합물 2의 치료로 증가하였다(**도 50c**).

[1190] 이 결과들은 또한 화합물 2와 같은 면역 조절 화합물이 탈진된 CAR T 세포를 구조 또는 역전시킬 수 있음을 뒷받침한다. 이 결과는 면역 조절 화합물에 민감한 것으로 알려진 Granta 구상체 및 면역 조절 화합물에 내성이 있는 A549.CD19 구상체 모두를 포함하여, 생리적으로 적절한 3D 구상체 종양 배양 모델에서 관찰되었다. 모든 산정된 면역 조절 화합물이 CAR T 세포 기능을 구조하는 능력을 나타내지만, 화합물 2는 화합물 1과 비교하여 항-종양 기능성을 구조하는 능력을 더 우수하게 나타냈으며 효과가 훨씬 더 낮은 용량에서 관찰되었으므로 더 강력하였다.

[1191] **실시예 29CAR T 세포 내성 라인에서 항-CD19 CAR T 세포에 대한 면역 조절 화합물의 효과**

[1192] 세포 면역 조절 화합물은 항-림프종 활성을 가진 것으로 알려져 있기 때문에, 치료용량보다 적은 효과기 비율의 항-CD19 CAR T 세포와의 항-종양 결합 효과를 산정하기 위한 실험을 수행하였다.

[1193] 항-CD19 CAR T 세포를 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온(화합물 2)(0.001μM, 0.01μM 또는 0.1μM)의 존재 하에서, 1:1의 효과기 대 표적의 비율로 RL CD19+ 종양 세포와 공배양하였다. 시간에 따른 종양 세포 수에 의해 급성 세포 용해 활성을 측정하였다. **도 51a**에 도시된 바와 같이, RL 종양 세포주는 0.01μM 또는 0.1μM 용량에서 화합물 2 단일요법에 민감했다. 화합물 2의 존재 하에서 CAR T 세포와 RL 내성 종양 세포의 공배양은 CAR T 세포의 세포 용해 기능을 향상시켰다.

[1194] 세포 용해 활성을 구상체 모델에서도 산정하였다. 약 5,000 RL 세포를 5,000 항-CD19 CAR T 세포의 첨가 전(1:1 E:T 비율) 48시간 동안 평판 배양하였다. 항-CD19 CAR T 세포를 화합물 1(1μM) 또는 화합물 2(0.001μM, 0.01μM 또는 0.1μM)의 존재 하에서 RL 종양 구상체와 공배양하였다. CAR T 세포와 인큐베이션 후 4일차에 종양 크기를 산정하였다. **도 51b**는 RL 종양 구상체가 면역 조절 화합물에 민감한데, 특히 화합물 1의 1μM 용량 또는 화합물 2의 0.01μM 또는 0.1μM 용량에서 그러함을 보여준다. 항-CD19 CAR T 세포와 테스트한 모든 용량의 면역 조절 화합물의 병용에서 종양 크기의 감소가 관찰되었다.

[1195] 면역 조절 화합물이 항-CD19 CAR T 세포를 탈진으로부터 구조 또는 역적시키는 능력을 산정하기 위해 RL 세포를 더 사용하였다. 항-CD19 CAR 발현 T 세포를 만성 자극을 유도하기 위한 조건에서 자극한 후 후속적으로 화합물 1(1μM) 또는 화합물 2(0.001μM, 0.01μM 또는 0.1μM), 또는 매개물 대조군으로 치료하였다. 실질적으로 실시예 22에 기술된 바와 같이 CAR T 세포를 30μg/mL 플레이트 결합 항-이디오타입(항-ID) 항체로 6일 동안 자극하여 장기간 만성 자극을 수행하였다. 만성 자극 후, CAR T 세포를 화합물 1 또는 화합물 2의 존재 하에서 RL 세포와 배양하였다. 배양물 내 종양 세포를 측정하여 시간에 따른 세포 용해 활성을 산정하였다. **도 51c**에 도시된 바와 같이, 화합물 1 또는 화합물 2를 이용한 구조 치료는 CAR T 세포의 세포 용해 활성을 실질적으로 향상시켜 RL 세포 성장을 감소시켰다. 이 결과들은 평가된 면역 조절 화합물이 만성적으로 자극된 항-CD19 CAR T 세포를 구조하여 RL 내성 라인의 제거를 가능하게 할 수 있음을 입증하였다.

[1196] **실시예 30세포 면역 조절 화합물의 존재 하에서 BCMA 발현 MM 표적 세포에 대한 만성적으로 자극된 항-BCMA CAR T 세포의 세포 용해 기능 및 사이토카인 생산**

[1197] 실질적으로 실시예 1에 기술된 바와 같이 생산하고 1:1의 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 비율로 제형화된, 동결된 항-BCMA CAR T 세포를 해동하였다. 항-BCMA CAR T 세포를 BCMA-접합 비드(실시예 9에 기술된 바와 같이 생성된, 50

μg/ml BCMA-접합 비드 조성물로부터 유래, 직경 약 4.5μm)로 레날리도마이드(1000nM), 화합물 2(0.1nM, 1nM 또는 10nM) 또는 DMSO 매개물 대조군의 존재 또는 부재 하에서 1:1의 T 세포 대 비드의 비율로 자극하였다. 그런 후 세포를 7일 동안 37° C, 5% CO2에서 인큐베이션하였다.

[1198] 7일차에, 모든 샘플의 항-BCMA CAR 세포에서 셀로미터(cellometer)를 사용하여 수를 세고 유세포 분석을 위해 염색하였다. 세포를 생존력 염료로 염색하고 유세포 분석에 의해 분석하였다. **도 52**에 도시된 바와 같이, 항-BCMA CAR T 세포의 생존력 및 수는 레날리도마이드 또는 화합물 2의 존재 하에서 증가하였다.

[1199] 표적 세포 사멸의 측정을 가능하게 하기 위해, 현미경 검사법에 의해 검출 가능한 적색 형광 단백질인 NucLight Red가 형질도입된 OPM-2 및 RPMI-8226 BCMA 발현 표적 세포를 사용하여 세포 용해 활성을 산정하였다. 화합물의 존재 하에서 7일 동안 BCMA-접합 비드로 자극된 항-BCMA CAR T 세포를 RPMI-8226 표적 세포와 0.3:1(효과기:표적) 또는 1:1의 비율로 공배양하였다. 배양물을 37°C, 5% CO2에서 인큐베이션하고, NucLight Red-양성 표적 세포를 추적하기 위해 Essen IncuCyte Zoom Live Cell Analysis System으로 5 내지 7일 동안 2시간마다 영상을 찍었다. 레날리도마이드 또는 화합물 2의 존재 하에서 장기적인 자극을 수행하였을 때, 항-BCMA CAR T 세포는 세포 용해 활성 증가를 보였다(**도 53a**, 0.3:1 E:T 비율의 결과가 도시됨).

[1200] 사이토카인 측정을 위해, 평판 배양 24시간 후 상기 기술된 세포 용해 분석으로부터 세포가 없는 상청액을 수집하였다. 제조업체 지침에 따라 IFNg, IL-2, 및 TNF알파 Meso Scale Discovery 사이토카인 키트(Mesoscale)를 하용하여 사이토카인 수준을 측정하였다. GraphPad Prism을 사용하여 데이터를 분석해 DMSO 매개물 대조군 대비 사이토카인의 절대 변화량을 계산하였다. **도 53b-d**에 도시된 바와 같이, 레날리도마이드 또는 화합물 2의 존재 하에서 장기적인 자극을 수행하였을 때, 항-BCMA CAR T 세포는 IFN-감마(**도 53b**), IL-2(**도 53c**) 또는 TNF-알파(**도 53d**)의 생산 증가를 보였다.

[1201] 이 결과들은 만성 자극 도중 존재하는 레날리도마이드 또는 화합물 2가 항원 재투여 후 그리고 재투여 도중 화합물의 부재 하에서 항-BCMA CAR T 세포의 세포 용해 활성 및 사이토카인 생산을 증가시킴을 입증한다. 이 결과들은 또한 만성 자극에 반응하여 탈진된 표현형의 발생을 감소시키거나 예방하고, 그에 의해 CAR T 세포 기능을 향상하고 CAR T 세포 탈진을 제한하는 레날리도마이드 또는 화합물 2와 같은 세포 면역 조절 화합물의 능력을 뒷받침한다.

[1202] **실시예 31항-BCMA CAR T 세포의 만성 자극 후 세포 면역 조절 화합물에 의한 세포 용해 기능 및 사이토카인 생산의 구조(rescue)**

[1203] 화합물 2가 만성 자극 후 항-BCMA CAR T 세포 기능을 구조하였는지 확인하기 위한 연구를 수행하였다. 세포의 만성 자극을 유도하도록 CAR 결합을 통해 직접 자극하기 위해, 항-BCMA CAR T 세포를 BCMA-접합 비드(실시예 9에 기술된 바와 같이 생성된, 50μg/ml BCMA-접합 비드 조성물로부터 유래, 직경 약 4.5μm)로 1:1의 T 세포 대 비드 비율로 자극하였다. 그런 후 세포를 7일 동안 37° C, 5% CO2에서 인큐베이션하였다.

[1204] BCMA-접합 비드로 7일 동안 자극된 항-BCMA CAR T 세포에 BCMA 발현 RPMI-8226 MM 세포를 화합물 2(1nm 또는 10nM)의 존재 하에서 0.3:1 E:T 비율로 재투여하였다. 배양물을 37°C, 5% CO2에서 인큐베이션하고, NucLight Red-양성 표적 세포를 추적하기 위해 Essen IncuCyte Zoom Live Cell Analysis System으로 5 내지 7일 동안 2시간마다 영상을 찍었다. **도 54a**에 도시된 바와 같이, 화합물의 부재(대조군)와 비교하여 화합물 2의 존재 하에서 만성적으로 자극된 세포에 BCMA 발현 세포를 재투여했을 때 세포 용해 활성의 향상이 있었다. 평판 배양 24시간 후 상기 기술된 세포 용해 분석으로부터 세포가 없는 상청액을 수집하여, 실시예 30에 기술된 바와 같이, MSD에 의해 IFNg, IL-2, 및 TNF를 측정하는 데 사용하였다. **도 54b-d**에 도시된 바와 같이, 항-BCMA CAR T 세포는 화합물의 부재(대조군)와 비교하여 만성적으로 자극된 세포에 화합물 2의 존재 하에서 BCMA 발현 세포를 재투여하였을 때 IFN-감마(**도 54b**), IL-2(**도 54c**) 또는 TNF-알파(**도 54d**)의 생산 증가를 보였다.

[1205] CAR T 세포 내재 효과와 비교하여 표적 세포에 대한 화합물 2의 역할을 더 설명하기 위해, IMiD/CELMoD 내성 세포주 DF-15R을 또한 사용하여 7일 동안 만성적으로 자극된 항-BCMA CAR T 세포를 재투여하였다. 재투여 후 세포 용해 활성 및 사이토카인 생산을 상기 기술된 바와 같이 산정하였다. 항-BCMA CAR T 세포는 DF-15R의 존재 하에서 세포 용해 활성(**도 55a**) 및 사이토카인 생산(**도 55b-d**) 모두의 증가를 보였으며, 이는 CAR T-내재 기능성 증가를 나타낸다.

[1206] 이 결과들은 만성적 자극 후 항원 재투여 도중 화합물 2와 같은 세포 면역 조절 화합물의 첨가는 세포 용해 활성 및 사이토카인 생산의 증가에 의해 보여진 바와 같이 탈진된 항-BCMA CAR T 세포를 구조함을 더 입증한다.

[1207] 본 발명은 본 발명의 다양한 측면을 설명하기 위해, 예를 들어 제공되는 특정 개시된 구현예로 범위를 제한하려는 것이 아니다. 기술된 조성물 및 방법에 대한 다양한 변형은 본 명세서의 기재 및 가르침에서 명백해질 것이다. 상기 변형은 본 개시의 진정한 범위와 정신에서 벗어나지 않고 실시될 수 있으며, 본 개시의 범위에 속하도록 의도된다.

[1208] 서열

[1209] 표 6에 하기와 같이 서열 목록을 제시한다.

표 6

[1210]

서열 번호	서열	설명
1	ESKYGPPCPPCP	스페이서 (IgG4힌지)(aa)호모 사피엔스
2	GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCCTTGCCCT	스페이서 (IgG4힌지)(nt)호모 사피엔스
3	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	힌지-CH3 스페이서호모 사피엔스
4	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	힌지-CH2-CH3 스페이서호모 사피엔스
5	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH	IgD-힌지-Fc 호모 사피엔스
6	LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	T2A인공적인
7	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	tEGFR인공적인
8	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (수탁 번호 P10747의 아미노산 153-179)호모 사피엔스
9	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (수탁 번호 P10747의 아미노산 114-179)호모 사피엔스
10	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28 (P10747의 아미노산 180-220)호모 사피엔스
11	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28(LL이 GG로)호모 사피엔스
12	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	4-1BB (Q07011.1의 아미노산 214-255)호모 사피엔스
13	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 제타호모 사피엔스
14	RVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 제타호모 사피엔스
15	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 제타호모 사피엔스
16	PGGG-(SGGGG)5-P- 여기에서 P는 프롤린, G는 글리신 및 S는 세린	링커
17	GSADDAKKDAAKKDGKS	링커
18	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA	인간 BCMA의 세포외 도메인(GenBank No. NP_001183.2)
19	GGGGS	링커 서열

20	PKSSDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	변형된 인간 IgG1 Fc
21	MPLLLLLPLLWAGALA	CD33 신호 펩타이드
22	MPLLLLLPLLWAGALAMLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAGGG GSPKSSDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	BCMA-Fc 작제물
23	EGRGSLLTCGDVEENPGP	T2A
24	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
25	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
26	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A
27	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A
28	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLL IQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKK LFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVEN SECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCT YGCTGPGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLVVALGIGLFM	tEGFR 인공적인
29	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK	힌지-CH2-CH3 스페이서호모 사피엔스
30	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLE TSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
31	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRT DFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
32	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVE TSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSA	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
33	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTL TISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
34	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
35	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSAS LAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLG	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
36	EVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRD TSISTAYMELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
37	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG LQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLG	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
38	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTED TSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGYSKSIVSYMDYWGQGTLVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
39	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNIGSNVVFWYQQLPGTAPKLVIYRNNQRPSGVPDRFSVSKSGTSAS LAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVLG	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGTLVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
41	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSAS LAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSASYVFGTGTKVTVLG	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
42	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRD TSSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKWGQGTLVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
43	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSA SLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLG	가변 경쇄(VL) 항-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	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDN SKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	FMC63 VH
54	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSL TISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEIT	FMC63 VL
55	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSL TISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVT CTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYY CAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	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	EVKLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTAD KSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYFCARKTISSVVDFYFDYWGQGTTVTVSS	SJ25C1 VH
63	DIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTL TITNVQSKDLADYFCQQYNRYPYTSGGGTKLEIKR	SJ25C1 VL
64	GGGGSGGGGSGGGGS	링커
65	EVKLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTAD KSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYFCARKTISSVVDFYFDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIELTQSPK FMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKD LADYFCQQYNRYPYTSGGGTKLEIKR	SJ25C1 scFv
66	HYYYGGSYAMDY	FMC63 HC-CDR3
67	HTSRLHS	FMC63 LC-CDR2
68	QQGNTLPYT	FMC63 LC-CDR3
69	gacatccagatgacccagaccacctccagcctgagcgccagcctgggcgaccgggtgaccatcagctgccggg ccagccaggacatcagcaagtacctgaactggtatcagcagaagcccgacggcaccgtcaagctgctgatcta ccacaccagccggctgcacagcggcgtgcccagccggtttagcggcagcggctccggcaccgactacagcctg accatctccaacctggaacaggaagatatcgccacctacttttgccagcagggcaacacactgccctacacct ttggcggcggaacaaagctggaaatcaccggcagcacctccggcagcggcaagcctggcagcggcgagggcag caccaagggcgaggtgaagctgcaggaaagcggccctggcctggtggcccccagccagagcctgagcgtgacc tgcaccgtgagcggcgtgagcctgcccgactacggcgtgagctggatccggcagccccccaggaagggcctgg aatggctgggcgtgatctggggcagcgagaccacctactacaacagcgccctgaagagccggctgaccatcat caaggacaacagcaagagccaggtgttcctgaagatgaacagcctgcagaccgacgacaccgccatctactac tgcgccaagcactactactacggcggcagctacgccatggactactggggccagggcaccagcgtgaccgtga gcagc	scFv를 암호화하는 서열
70	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	링커
71	GGGS	링커
72	GGGGSGGGGSGGGGS	링커
73	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	링커
74	SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA	링커
75	MALPVTALLLPLALLLHAARP	CD8a 신호 펩타이드
76	METDTLLLWVLLLWVPGSTG	신호 펩타이드
77	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQGTMVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
78	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQQRISWPFTFGGGTKVEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
79	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYFDLWGRGTLVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
80	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLGLPLTFGGGTKVEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
81	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRD TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARESWPMDVWGQGTTVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
82	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYAAYPTFGGGTKVEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
83	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGRGYATSLAFDIWGQGTMVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
84	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQQRHVWPPTFGGGTKVEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA

85	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSTISSSSSTIYYADSVKGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSQEHLIFDYWGQGTLVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
86	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQQRFYYPWTFGGGTKVEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
87	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTDFWSGSPPGLDYWGQGTLVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
88	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQIYTFPFTFGGGTKVEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
89	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTPEYSSSIWHYYYGMDVWGQGTTVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
90	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFAHTPFTFGGGTKVEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
91	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKGPLQEPPYDYGMDVWGQGTTVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
92	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQHHVWPLTFGGGTKVEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
93	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYYSHDMWSEDWGQGTLVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
94	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSAS LAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLG	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
95	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAPGQGLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLD TSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
96	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
97	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDN SRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
98	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
99	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
100	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
101	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDN SRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
102	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTL TINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
103	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDN SRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
104	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
105	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVE TSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
106	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRT DFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
107	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLE TSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
108	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGT DFTLTIDPVEEDDVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTKLEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
109	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRD TSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
110	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
111	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRD TSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
112	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG ADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
113	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTLDYYAIGWFRQAPGKEREGVICISRSDGSTYYADSVKGRFTISRD NAKKTVYLQMISLKPEDTAAYYCAAGADCSGYLRDYEFRGQGTQVTVSS	항-BCMA sdAb
114	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	CD28 스페이서
115	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCN	CD8a TM
116	LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	CD28 스페이서 (절단형)
117	PTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	CD8a 힌지

118	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	CD8a 힌지
119	FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	CD8a 힌지
120	DTGLYICKVELMYPPPYYLGIGNGTQIYVIDPEPCPDSD	CTLA4 힌지
121	FLLWILAAVSSGLFFYSFLLTAVS	CTLA4 TM
122	QIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLV	PD-1 힌지
123	VGVVGGLLGSLVLLVWVLAVI	PD-1 TM
124	GLAVSTISSFFPPGYQ	FcγRIIIa 힌지
125	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	IgG1 힌지
126	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQGTMVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRISWPFTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
127	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRISWPFTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQGTMVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
128	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYFDLWGRGTLVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLGLPLTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
129	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLGLPLTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYFDLWGRGTLVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
130	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARESWPMDVWGQGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYAAYPTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
131	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYAAYPTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARESWPMDVWGQGTTVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
132	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGRGYATSLAFDIWGQGTMVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRHVWPPTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR

133	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQQRHVWPPTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQLQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARGRGYATSLAFDIWGQGTMVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVL ACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
134	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSTISSSSSTIYYADSVKGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSQEHLIFDYWGQGTLVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVLTQSPA TLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPED FAVYYCQQRFYYPWTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACY SLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG LSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
135	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQQRFYYPWTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSTISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARGSQEHLIFDYWGQGTLVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACY SLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG LSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
136	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTDFWSGSPPGLDYWGQGTLVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGDIQLTQ SPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQIYTFPFTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVL ACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
137	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQIYTFPFTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARTDFWSGSPPGLDYWGQGTLVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVL ACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
138	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTPEYSSSIWHYYYGMDVWGQGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGDI VMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFAHTPFTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPF WVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
139	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFAHTPFTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARTPEYSSSIWHYYYGMDVWGQGTTVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPF WVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
140	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKGPLQEPPYDYGMDVWGQGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVMT QSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSL QSEDFAVYYCQQHHVWPLTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGV LACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
141	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQHHVWPLTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVKGPLQEPPYDYGMDVWGQGTTVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGV LACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR

142	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG LQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKL SCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAM YYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVV VGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
143	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSA SLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRL RSDDTAVYYCARSPYSGVLDKWGQGTLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSK PFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKF SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
144	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSAS LAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFW VLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
145	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSAS LAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARGGYYSHDMWSEDWGQGTLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPG PSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSR VKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
146	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSAS LAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSASYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGTLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGP SKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
147	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSAS LAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARGGYYSHDMWSEDWGQGTLVTVSSAAAPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
148	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSAS LAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSSAAAPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELR VKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
149	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSAS LAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSASYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGTLVTVSSAAAPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG GCELRVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
150	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSA SLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRL RSDDTAVYYCARSPYSGVLDKWGQGTLVTVSSAAAPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC ELRVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR

151	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG LQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKL SCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAM YYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSSAAAPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
152	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRT DFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELKKPGET VKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYED TATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSAAATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
153	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGSELKKPGAS VKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAPGQGLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAED TAVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSSAAATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
154	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGSELKKPGAS VKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAPGQGLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAED TAVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSSAAADTGLYICKVELMYPPPYYLGIGNGTQIYVIDPEPCPDSDFLLW ILAAVSSGLFFYSFLLTAVSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
155	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGSELKKPGAS VKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAPGQGLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAED TAVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSSAAAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVVGVVG GLLGSLVLLVWVLAVICSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
156	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGS PGQSITISCTGSSSDVGKYNLVSWYQQPPGKAPKLIIYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEA DYYCSSYGGSRSYVFGTGTKVTVLESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
157	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFKQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTIS RDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPAFLSA SVGDRVTVTCRASQGISNYLAWYQQKPGNAPRLLIYSASTLQSGVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATY YCQQSYTSRQTFGPGTRLDIKESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
158	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVA PGQTARITCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAPMLVVYDDDDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYF CHLWDRSRDHYVFGTGTKLTVLESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQP FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR

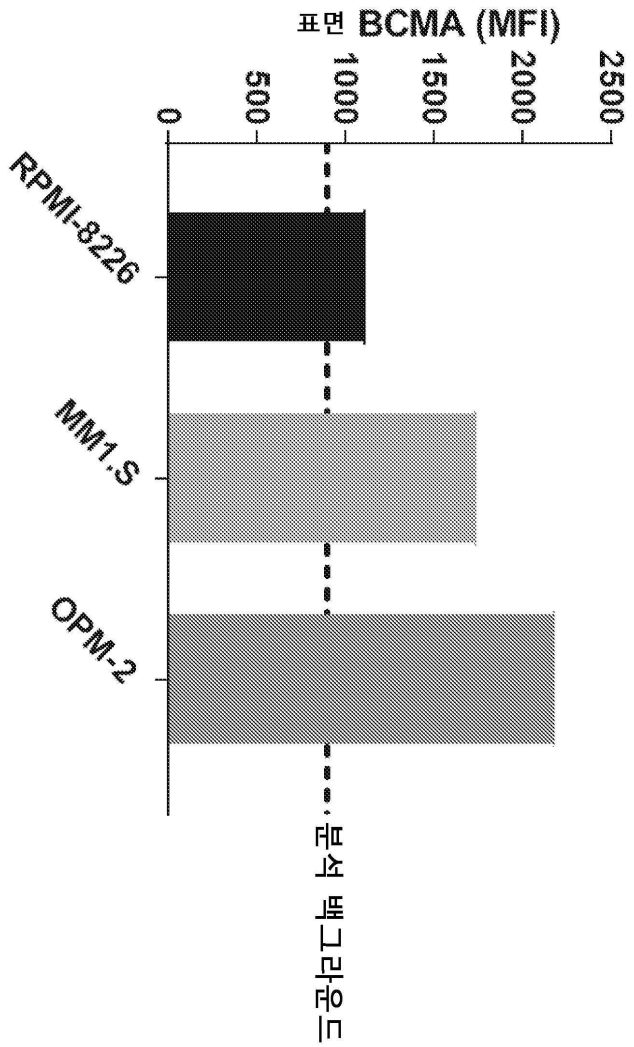
159	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSAS LAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP R	항-BCMA CAR
160	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG LQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKL SCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAM YYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
161	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG LQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKL SCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAM YYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSD YMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
162	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDN SRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
163	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPG TLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
164	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDN SRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIRLTQSPSPLSAS VGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYY CQQYESLPLTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
165	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDN SRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLS PGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
166	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVE TSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSHR FMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAED LAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR

167	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLE TSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQIQLVQSGPELKKP GETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLK YEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
168	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLE TSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAMS LGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDV AIYSCLQSRIFPRTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
169	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVE TSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDV AVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
170	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLE TSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDV AVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
171	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRT DFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELKKPGET VKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYED TATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDF AAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
172	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRD TSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLS VTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR	항-BCMA CAR
173	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRD TSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLS VTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
174	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRD TSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLS VTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
175	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRD TSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLS VTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEA EDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR	항-BCMA CAR

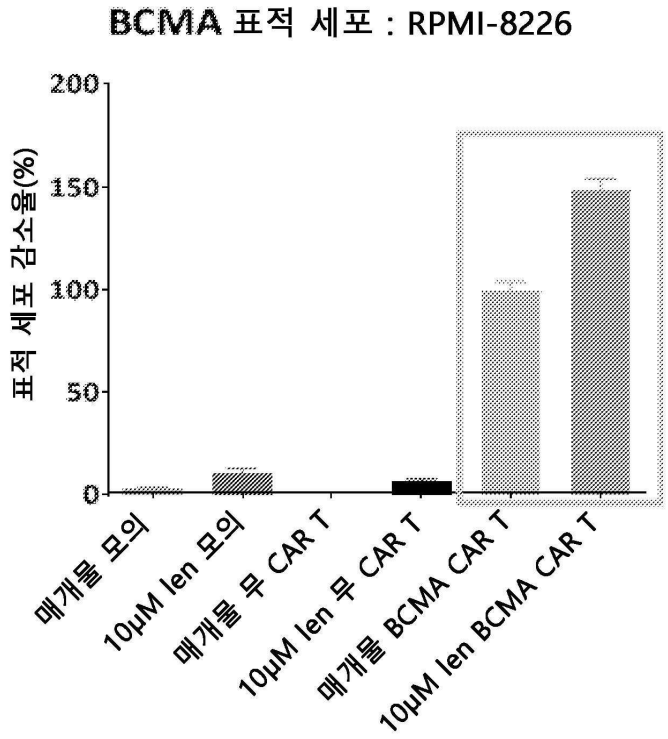
176	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRD TSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLS VTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEA EDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
177	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRD TSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLS VTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEA EDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	항-BCMA CAR
178	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN	CD8a TM
179	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT	CD8a TM
180	RAAA	연결 펩타이드
181	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGTLVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
182	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLVSWYQQPPGKAPKLIIYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTA TLTISGLQGDDEADYYCSSYGGSRSYVFGTGTKVTVL	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
183	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTIS RDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTLVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
184	DIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTCRASQGISNYLAWYQQKPGNAPRLLIYSASTLQSGVPSRFRGTGYGTEFSL TIDSLQPEDFATYYCQQSYTSRQTFGPGTRLDIK	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
185	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
186	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAPMLVVYDDDDRPSGIPERFSGSNSGNTATLT ISGVEAGDEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGTKLTVL	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
187	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTED TSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGYSKSIVSYMDYWGQGTLVTVSS	가변 중쇄(VH) 항-BCMA
188	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNIGSNVVFWYQQLPGTAPKLVIYRNNQRPSGVPDRFSVSKSGTSAS LAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVLG	가변 경쇄(VL) 항-BCMA
189	ASGGGGSGGRASGGGGS	링커

도면

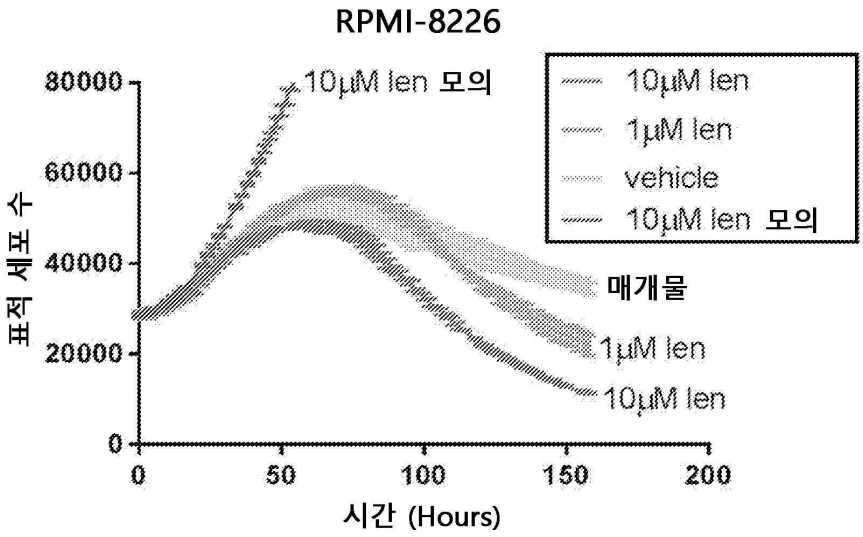
도면1a


표면 BCMA (MFI)
0
500
1000
1500
2000
2500
RPMI-8226
MM1.S
OPM-2
음성 대조군 항체, 분석

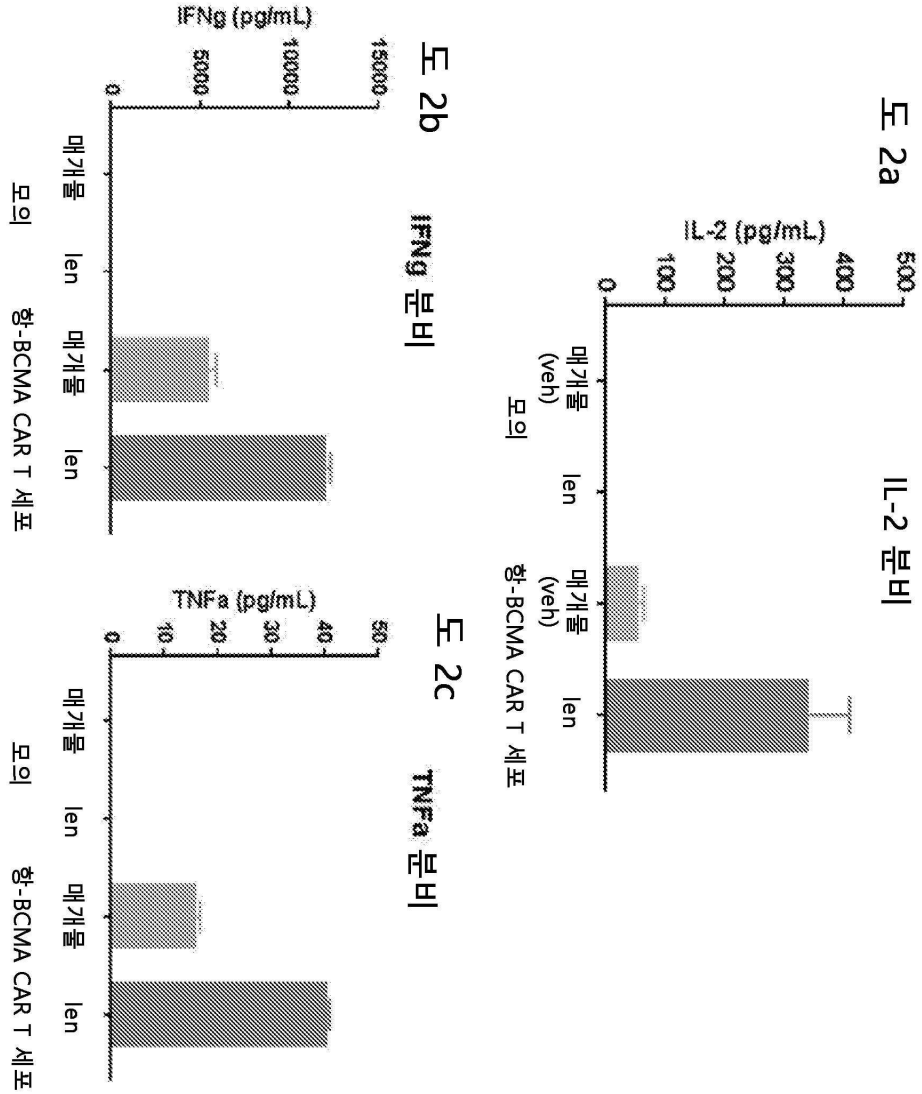
도면1b


BCMA 표적 세포 : RPMI-8226
표적 세포 감소율(%)
200
150
100
50
0
매개물 모의
10μM len 모의
매개물 무 CAR T
10μM len 무 CAR T
매개물 BCMA CAR T
10μM len BCMA CAR T

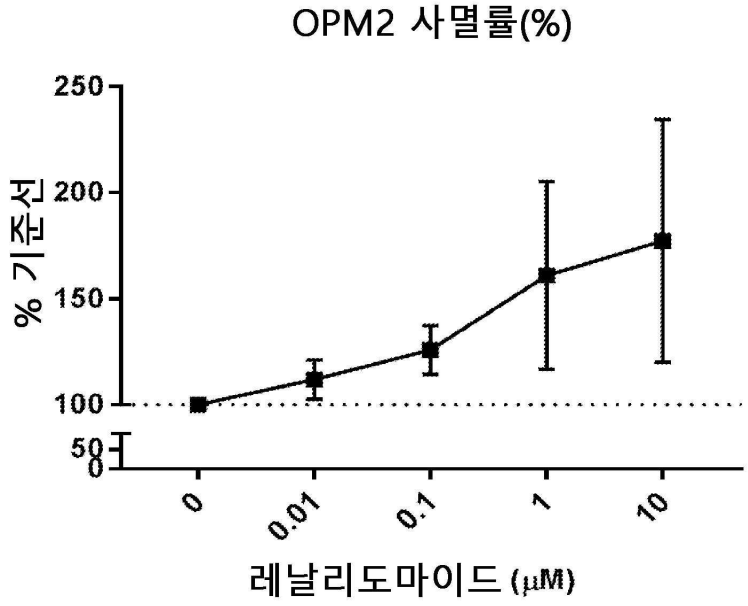
도면1c


RPMI-8226
표적 세포 수
80000
60000
40000
20000
0
0
50
100
150
200
시간 (Hours)
10μM len 모의
10μM len
1μM len
vehicle
10μM len 모의
매개물
1μM len
10μM len

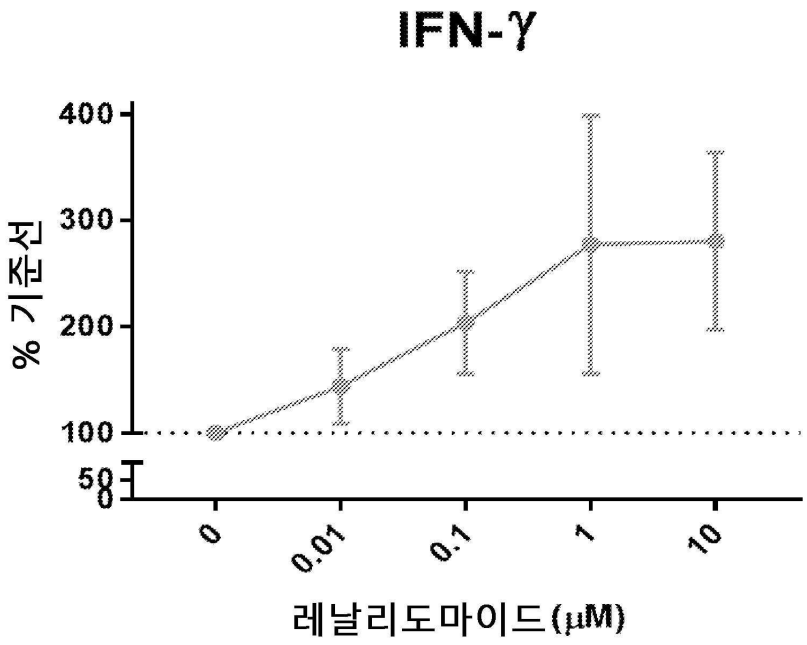
도면2


도 2a
IL-2 곱비
IL-2 (pg/mL)
0
100
200
300
400
500
모의
매개물 (veh)
len
항-BCMA CAR T 세포
매개물 (veh)
len
도 2b
IFNg 곱비
IFNg (pg/mL)
0
5000
10000
15000
모의
매개물
len
항-BCMA CAR T 세포
매개물
len
도 2c
TNFa 곱비
TNFa (pg/mL)
0
10
20
30
40
50
모의
매개물
len
항-BCMA CAR T 세포
매개물
len

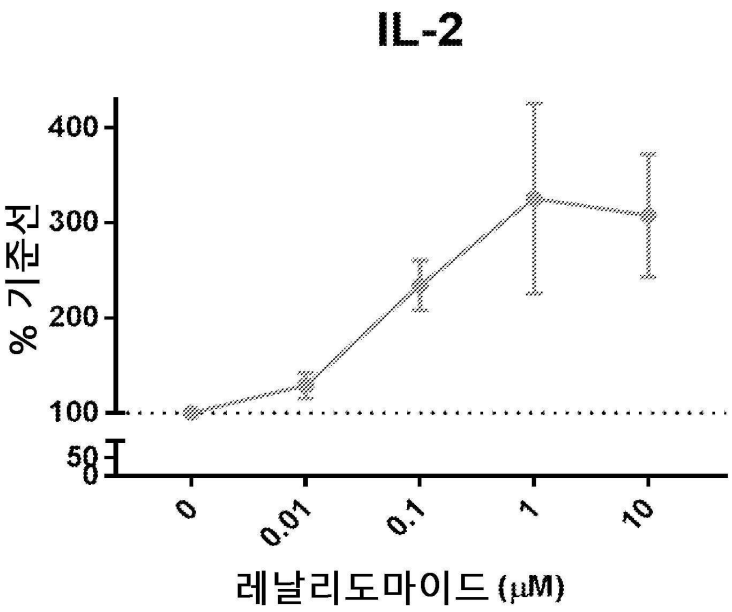
도면3a


OPM2 사멸률(%)
% 기준선
250
200
150
100
50
0
0
0.01
0.1
1
10
레날리도마이드 (μM)

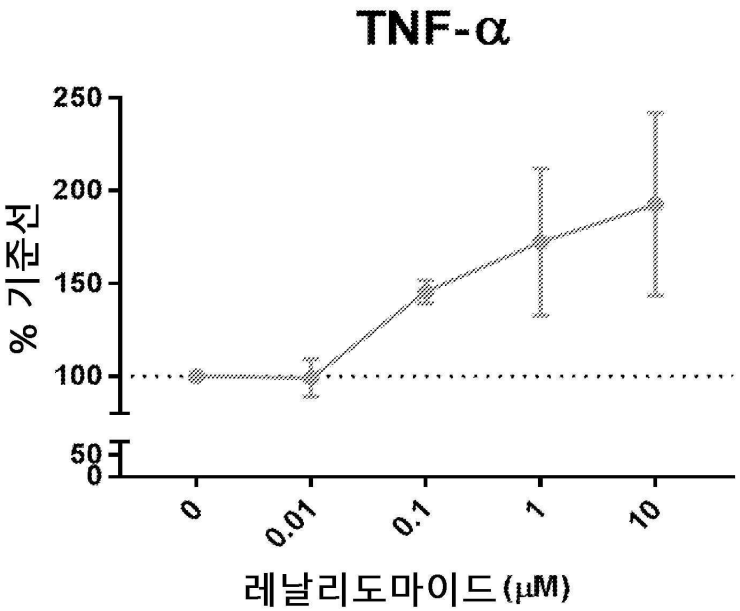
도면3b


IFN-γ
% 기준선
400
300
200
100
50
0
0
0.01
0.1
1
10
레날리도마이드(μM)

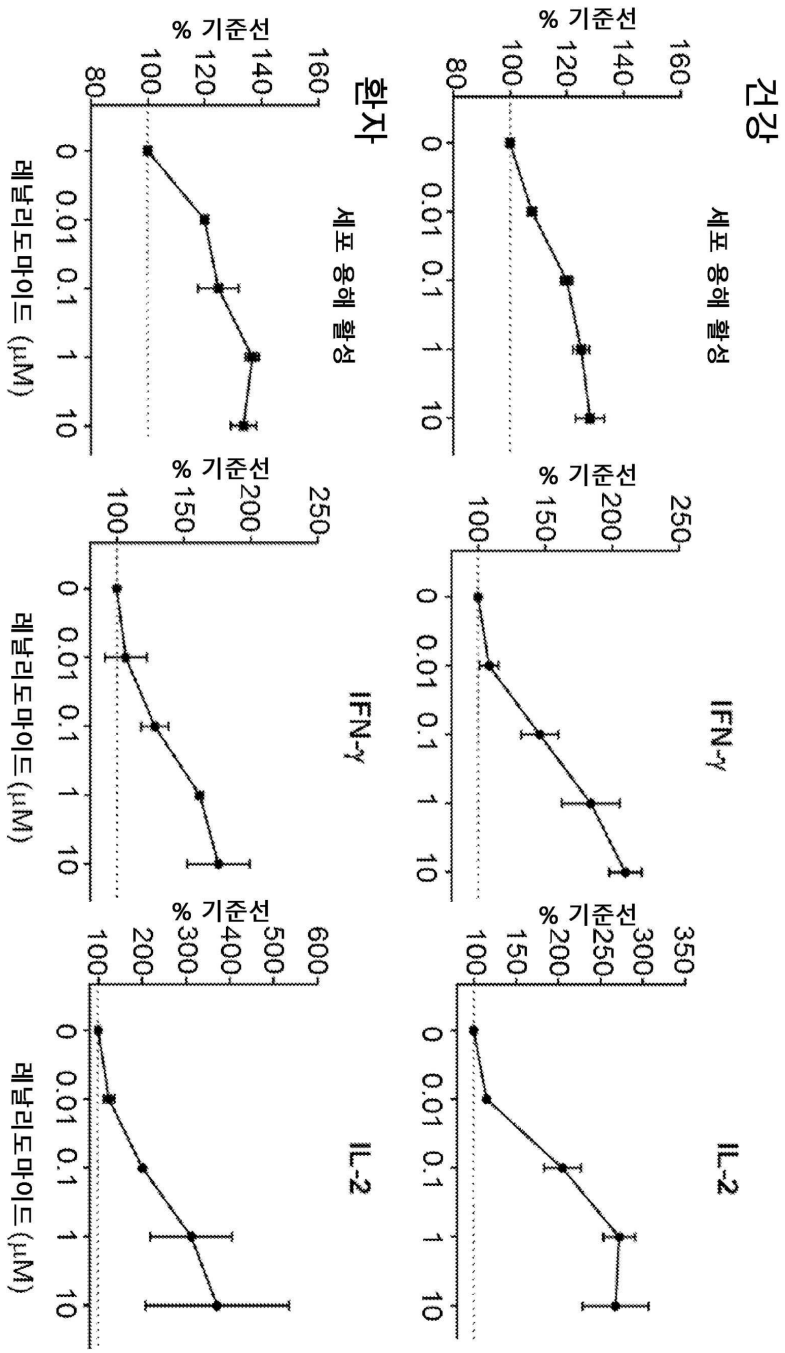
도면3c


IL-2
% 기준선
400
300
200
100
50
0
0
0.01
0.1
1
10
레날리도마이드 (μM)

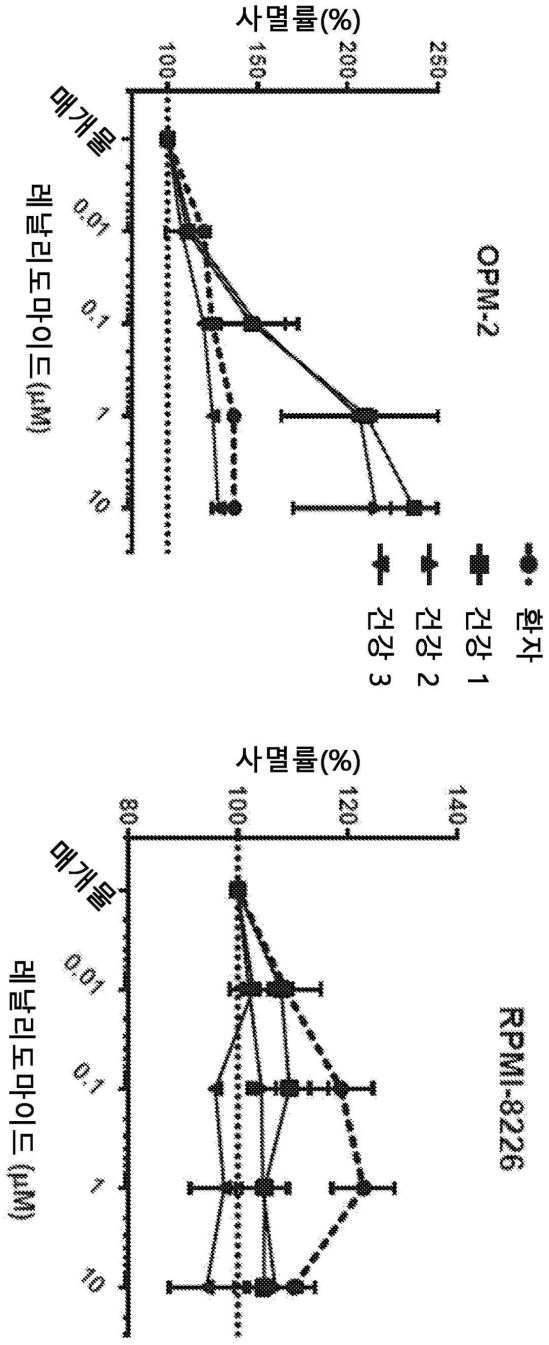
도면3d



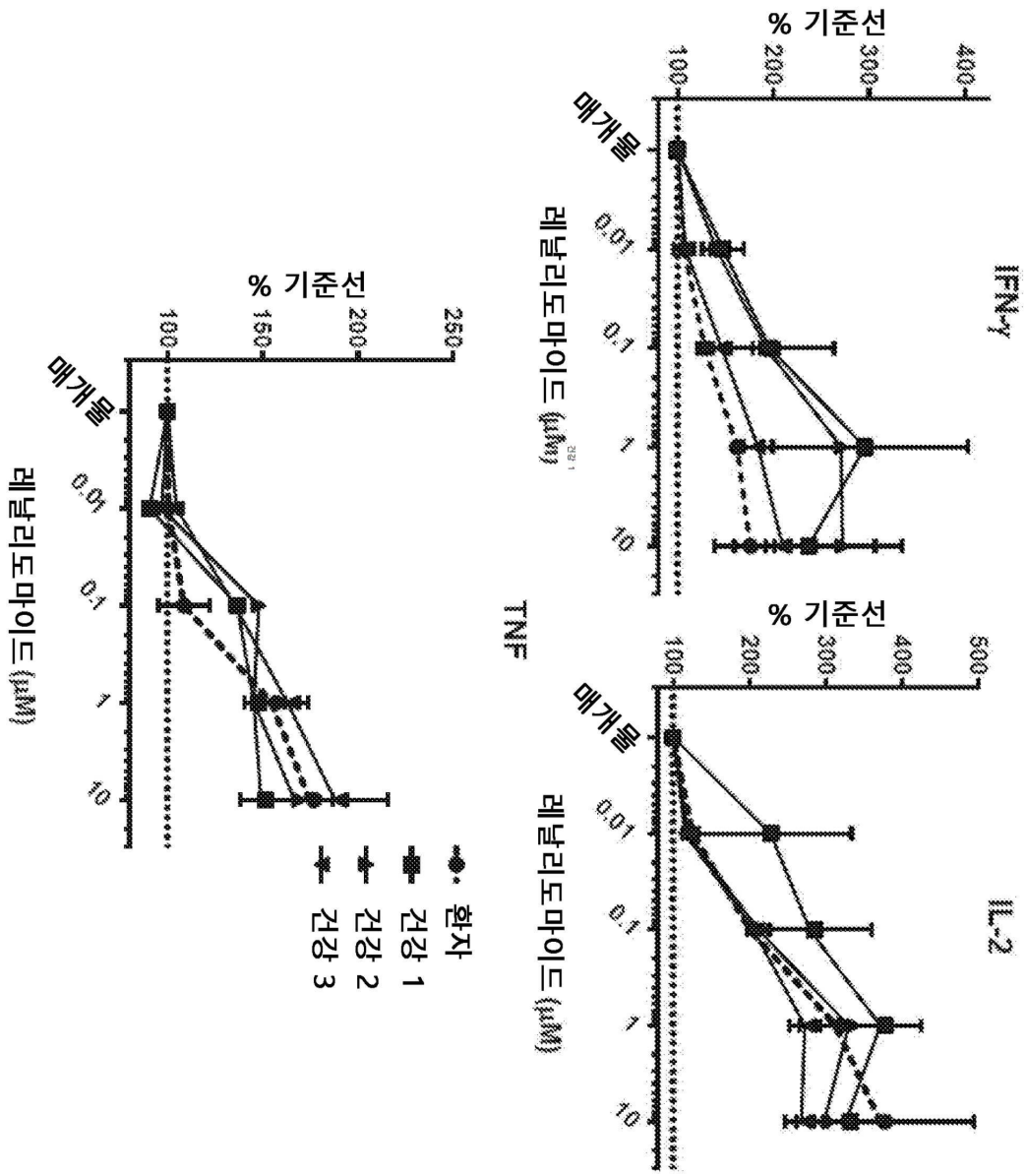
도면3e



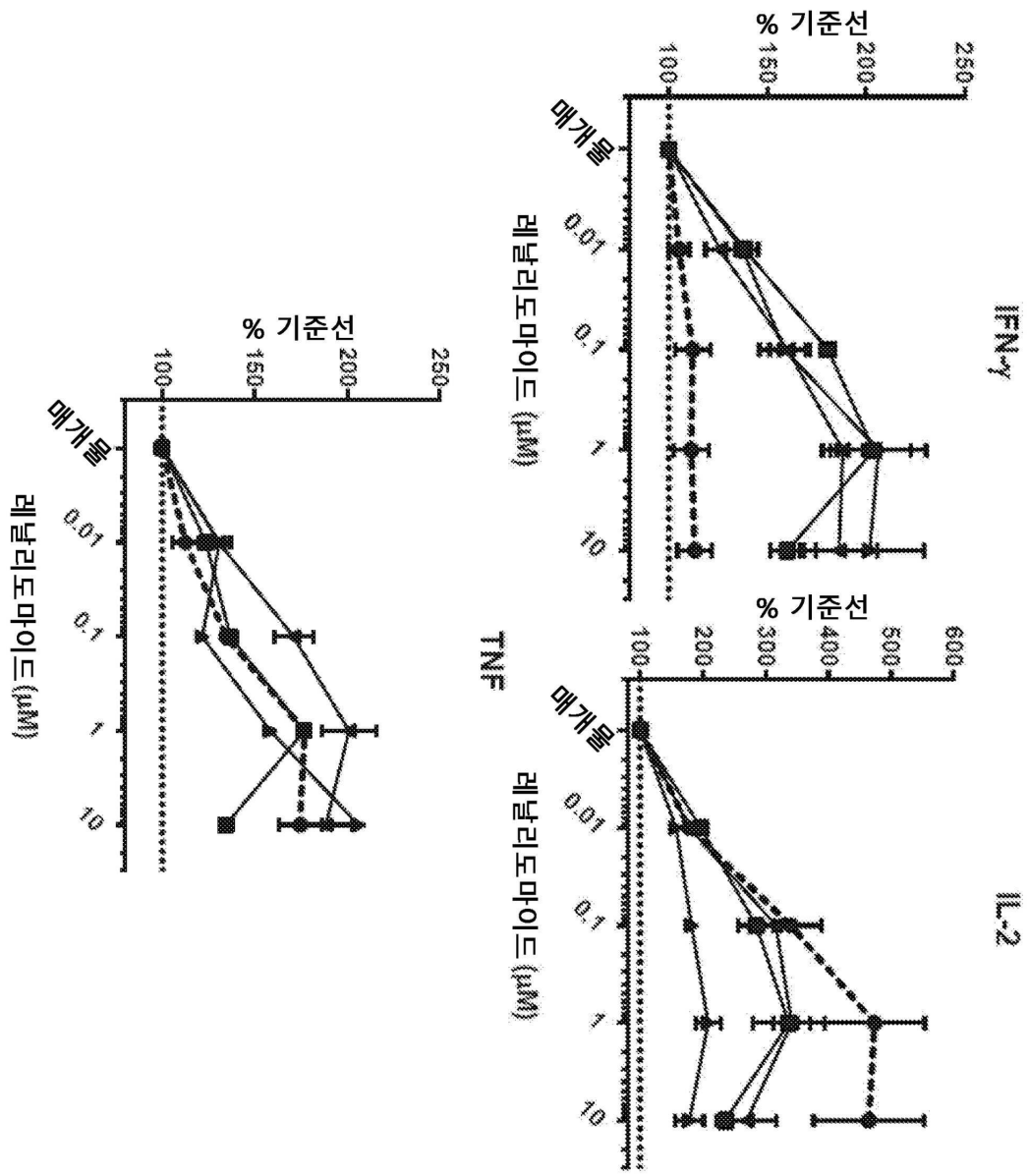
도면3f


사멸률(%)
100
150
200
250
매개물
레날리도마이드 (μM)
0.01
0.1
1
10
OPM-2
환자
건강 1
건강 2
건강 3
사멸률(%)
80
100
120
140
매개물
레날리도마이드 (μM)
0.01
0.1
1
10
RPMI-8226

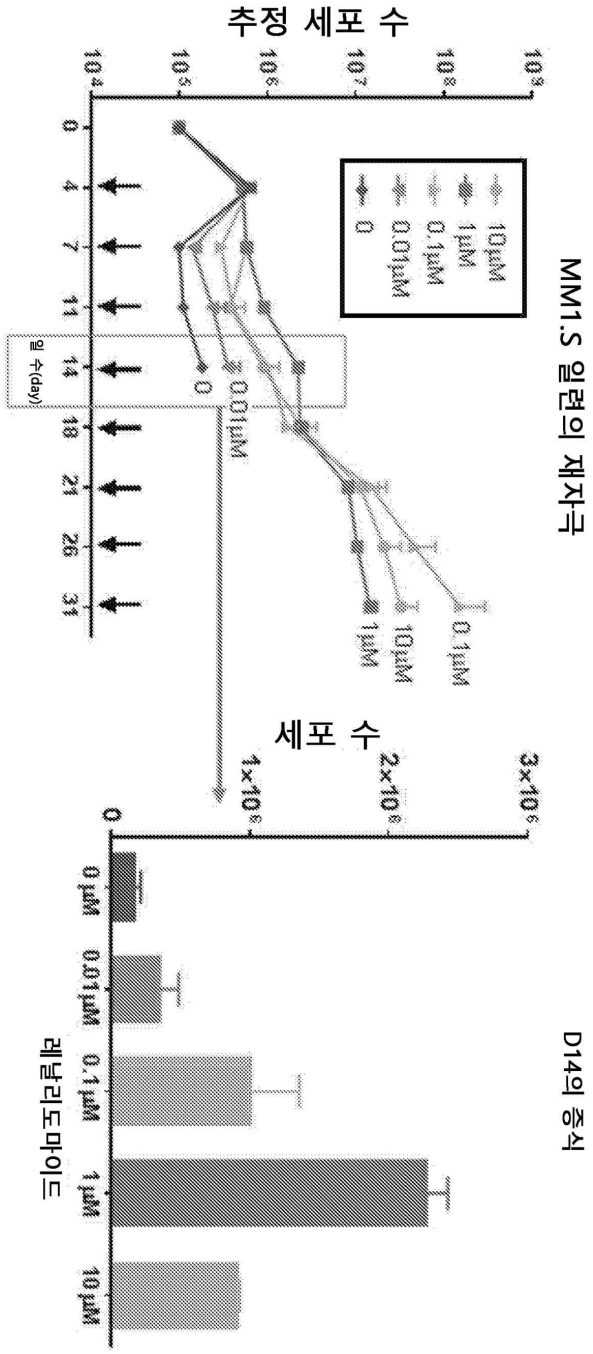
도면3g



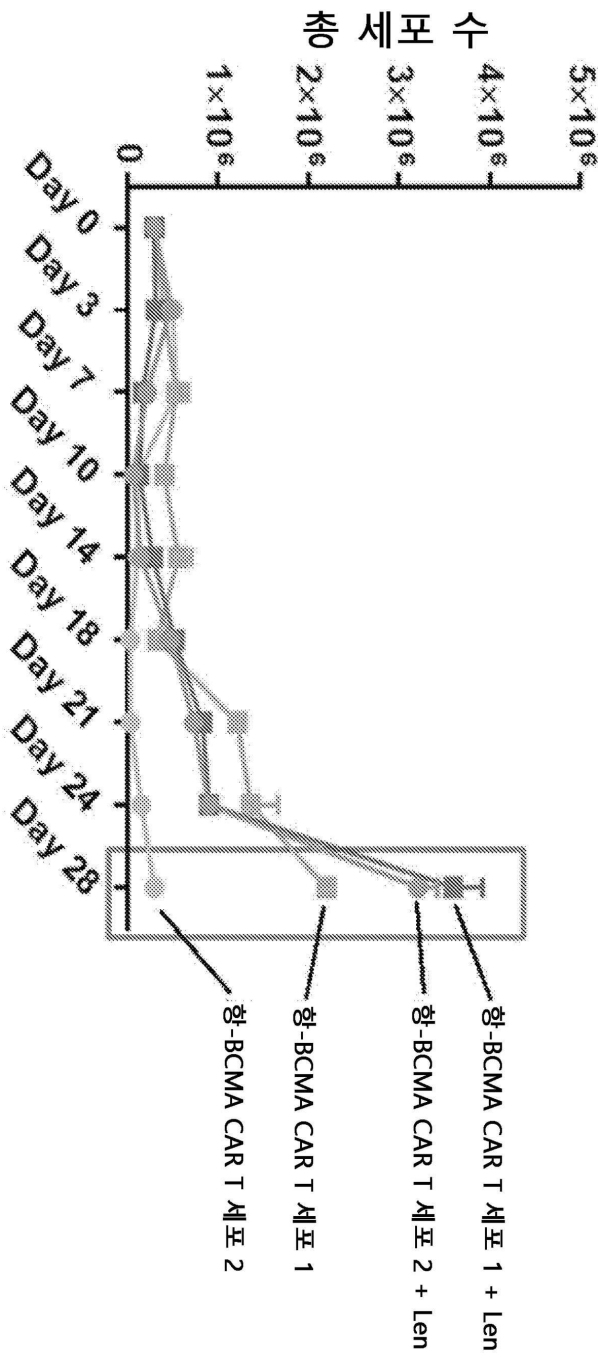
도면3h


% 기준선
100
150
200
250
매개물
0.01
0.1
1
10
레날리도마이드 (μM)
IFN-γ
% 기준선
100
200
300
400
500
600
TNF
IL-2

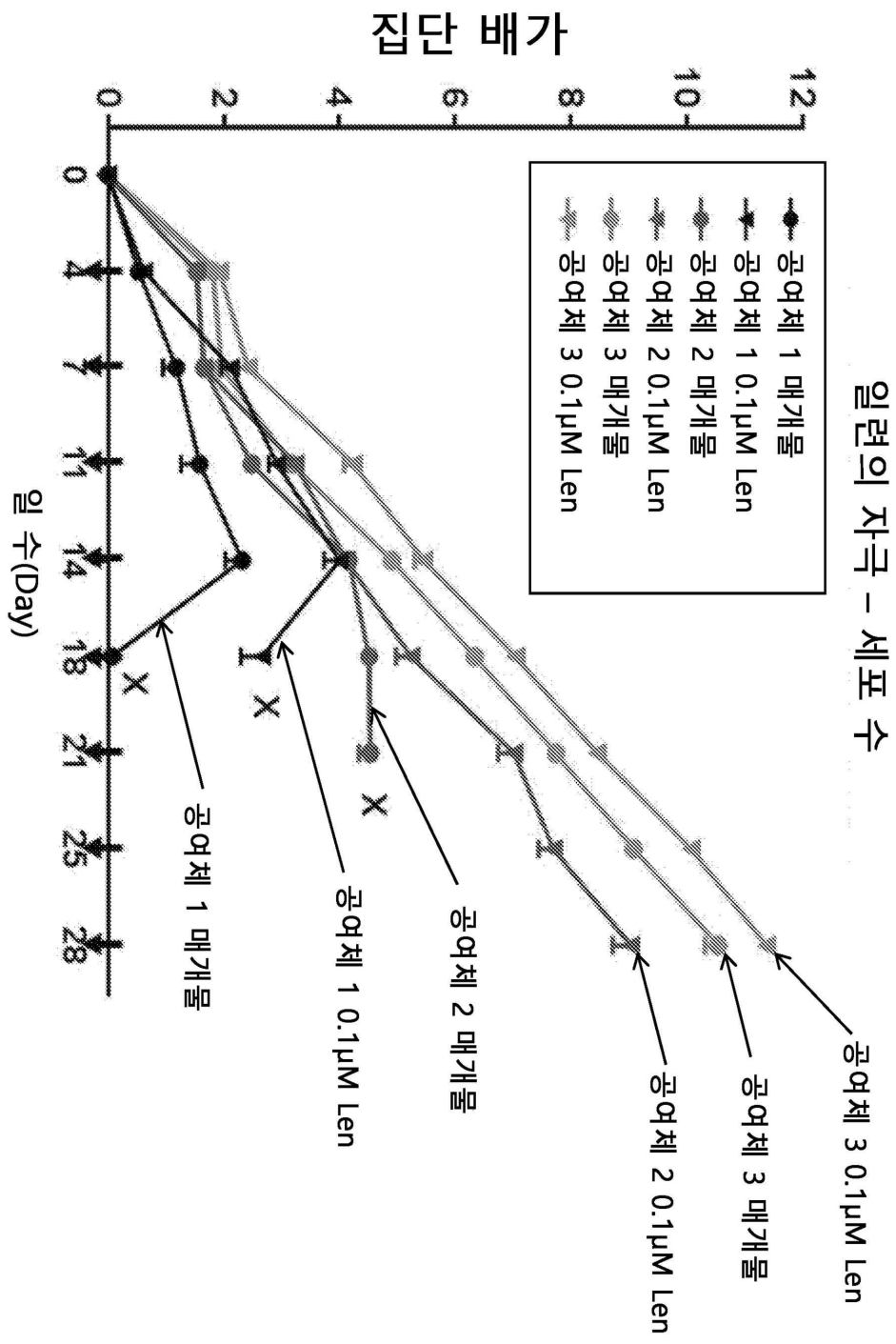
도면4a


추정 세포 수
MM1.S 일련의 재자극
세포 수
D14의 총식
레날리도마이드
0 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
10μM
1μM
0.1μM
0.01μM
0
일 수(day)

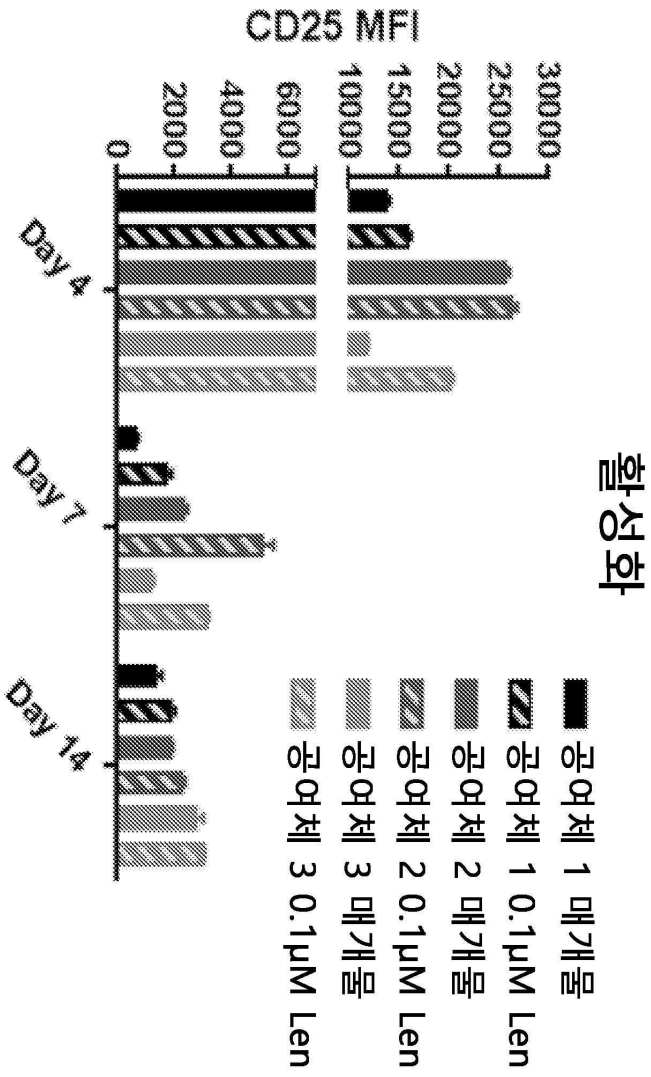
도면4b


총 세포 수
0
1×10⁶
2×10⁶
3×10⁶
4×10⁶
5×10⁶
Day 0
Day 3
Day 7
Day 10
Day 14
Day 18
Day 21
Day 24
Day 28
항-BCMA CAR T 세포 2
항-BCMA CAR T 세포 1
항-BCMA CAR T 세포 2 + Len
항-BCMA CAR T 세포 1 + Len

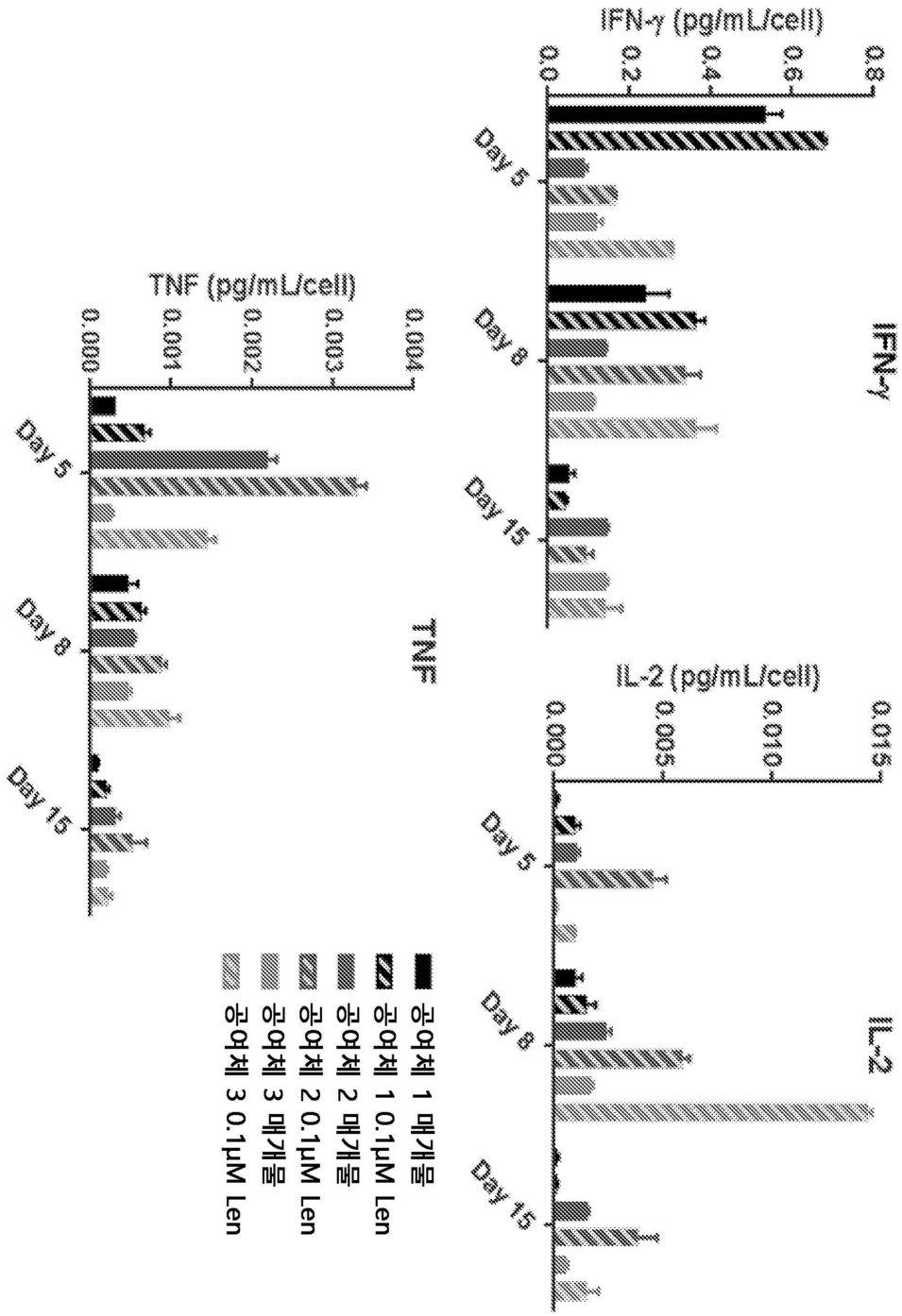
도면5a


집단 배가
일련의 자극 – 세포 수
일 수(Day)
공여체 1 매개물
공여체 1 0.1μM Len
공여체 2 매개물
공여체 2 0.1μM Len
공여체 3 매개물
공여체 3 0.1μM Len
공여체 1 매개물
공여체 1 0.1μM Len
공여체 2 매개물
공여체 3 매개물
공여체 2 0.1μM Len
공여체 3 0.1μM Len

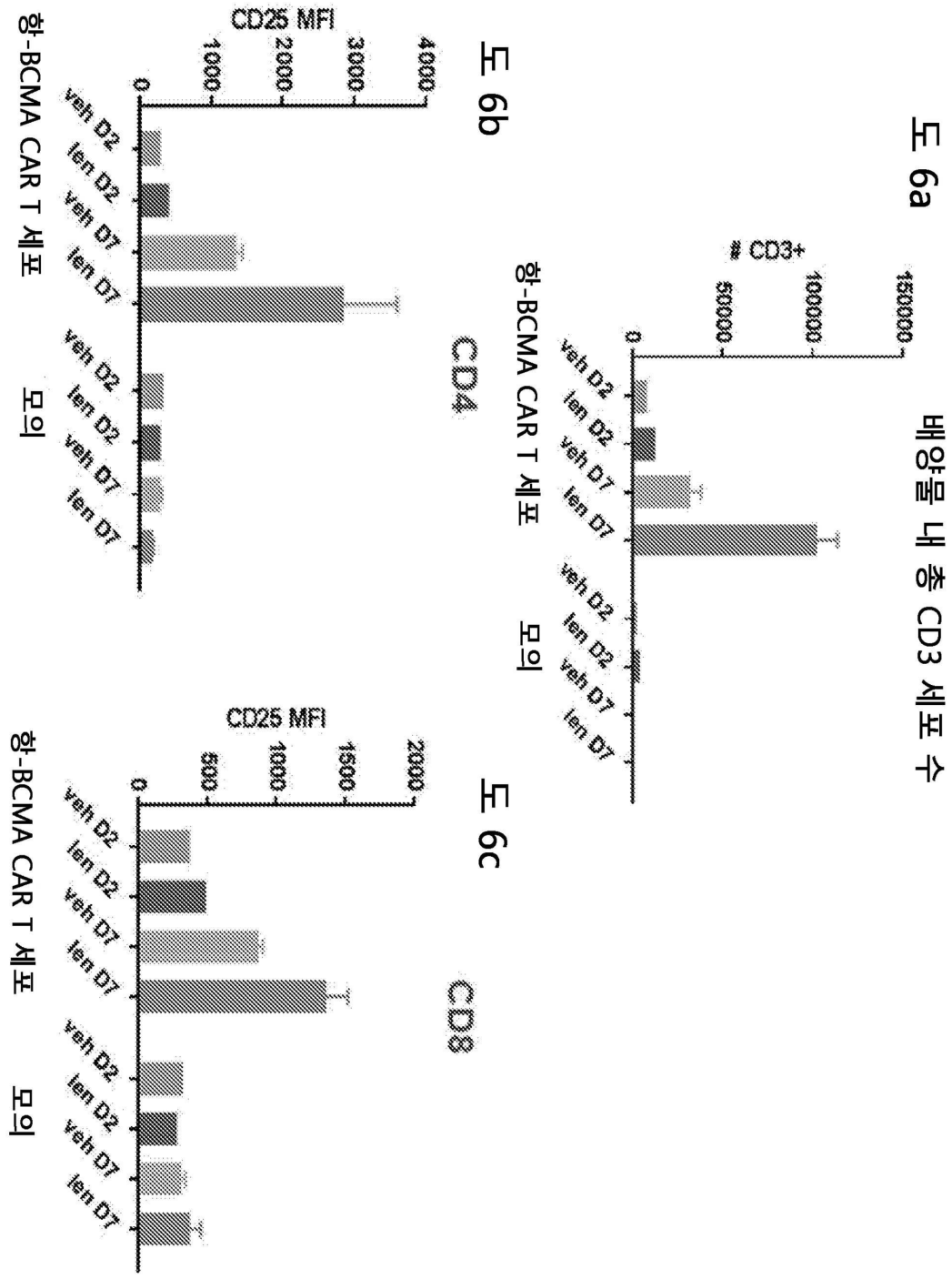
도면5b


CD25 MFI
0
2000
4000
6000
10000
15000
20000
25000
30000
Day 4
Day 7
Day 14
활성화
공여체 1 매개물
공여체 1 0.1μM Len
공여체 2 매개물
공여체 2 0.1μM Len
공여체 3 매개물
공여체 3 0.1μM Len

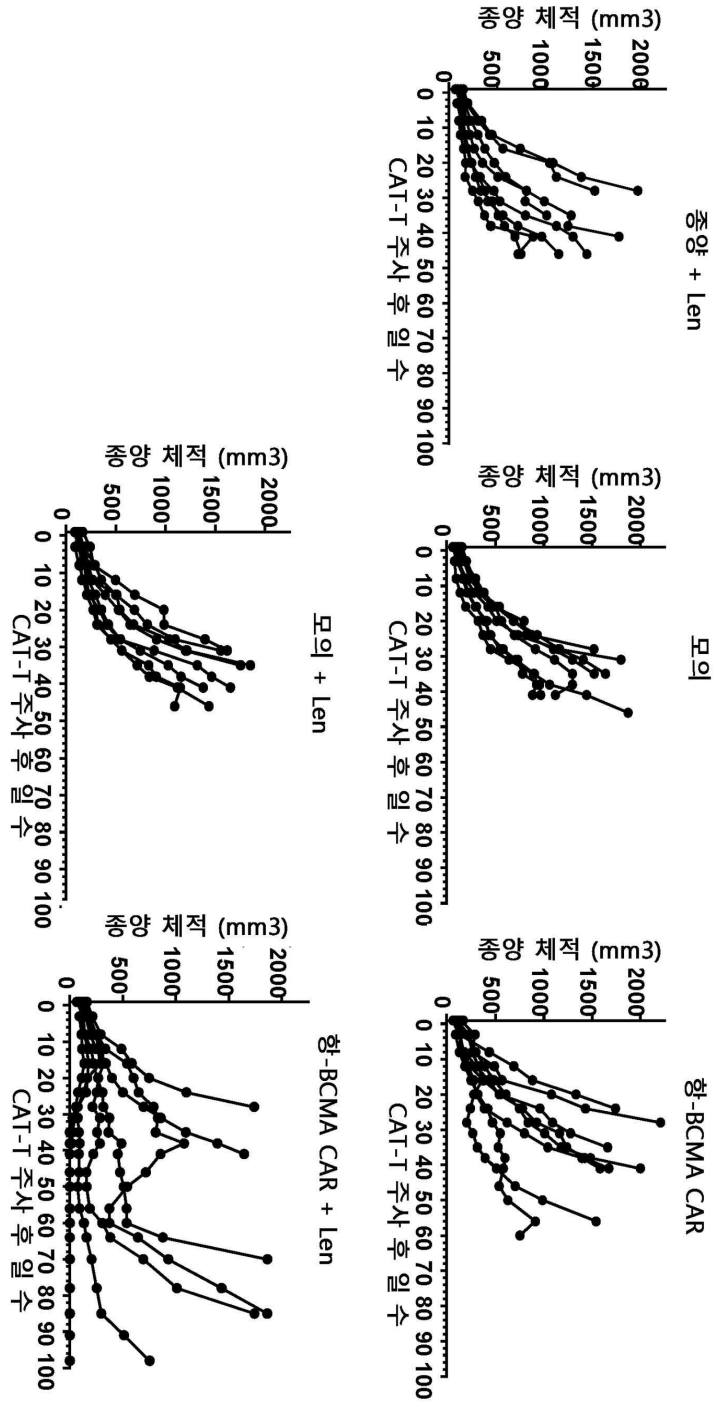
도면5c


IFN-γ (pg/mL/cell)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
Day 5
Day 8
Day 15
IFN-γ
TNF (pg/mL/cell)
0.000
0.001
0.002
0.003
0.004
Day 5
Day 8
Day 15
TNF
IL-2 (pg/mL/cell)
0.000
0.005
0.010
0.015
Day 5
Day 8
Day 15
IL-2
공여체 1 매개물
공여체 1 0.1μM Len
공여체 2 매개물
공여체 2 0.1μM Len
공여체 3 매개물
공여체 3 0.1μM Len

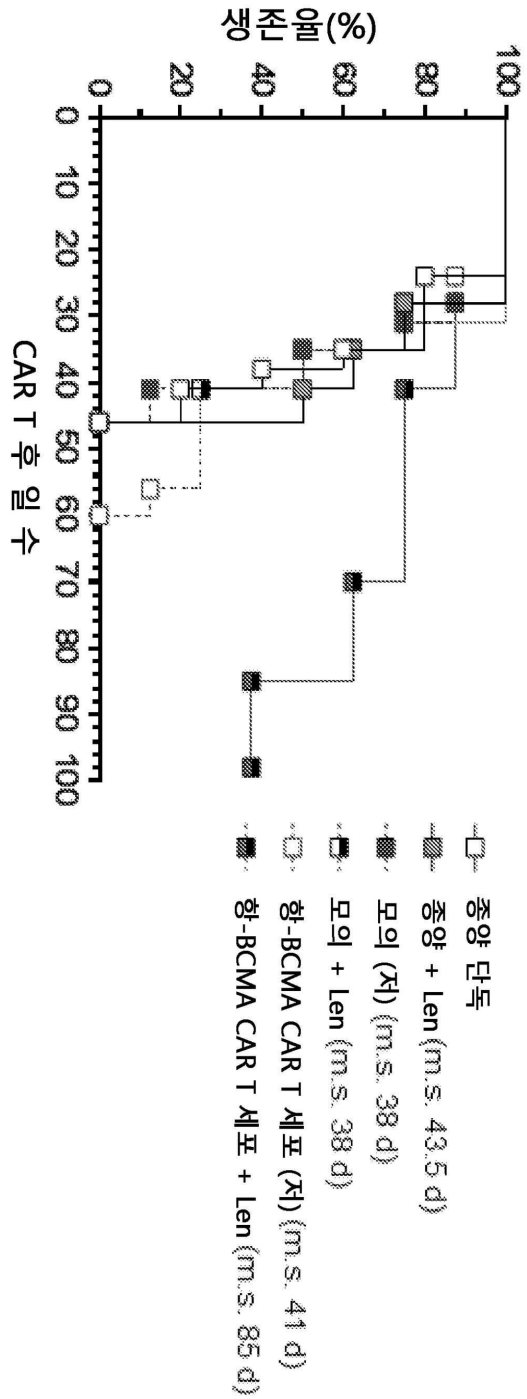
도면6


도 6a
배양물 내 총 CD3 세포 수
CD3+
0
50000
100000
150000
항-BCMA CAR T 세포
모의
veh D2
len D2
veh D7
len D7
도 6b
CD4
CD25 MFI
0
1000
2000
3000
4000
도 6c
CD8
CD25 MFI
0
500
1000
1500
2000

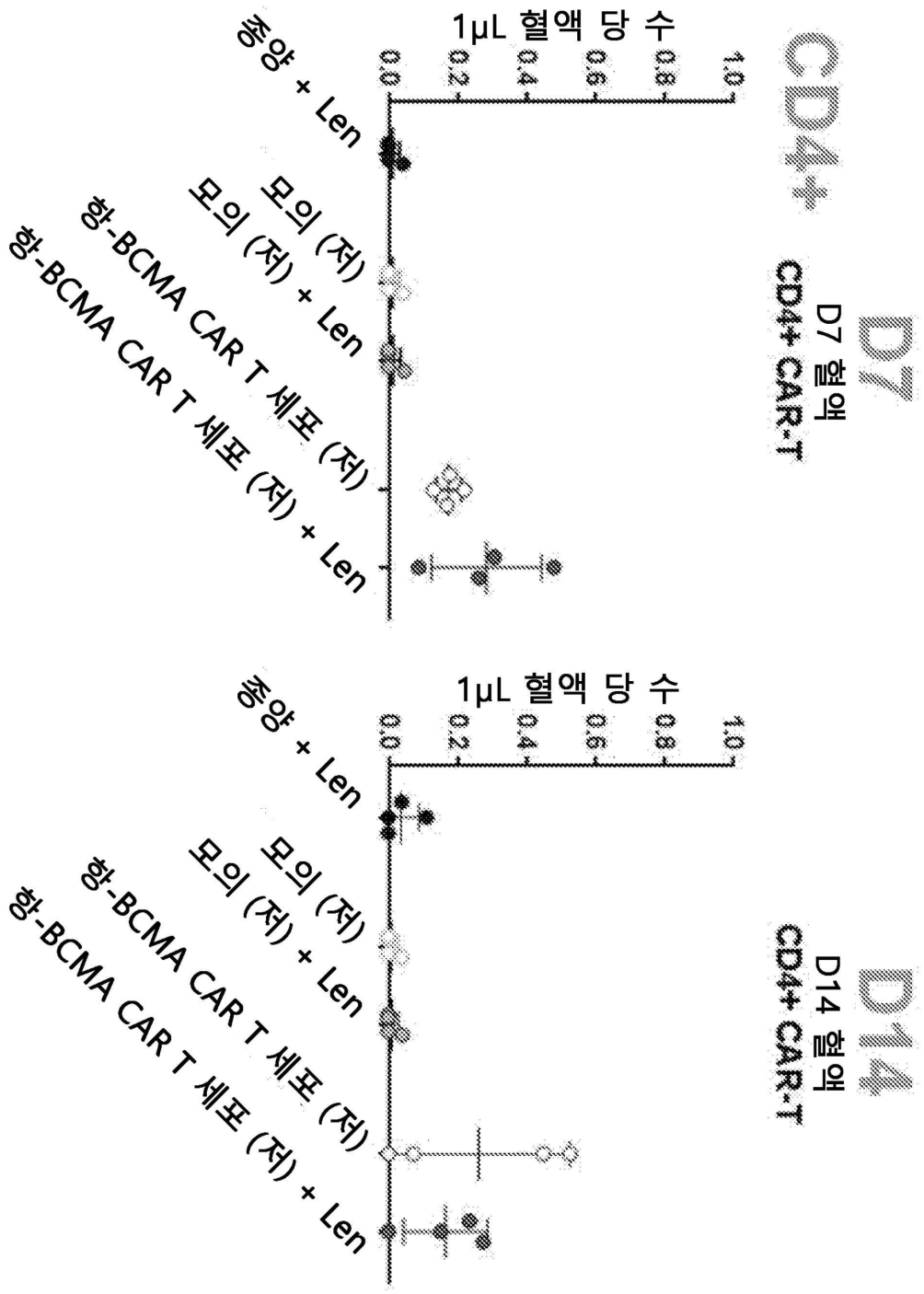
도면7a


종양 + Len
모의
항-BCMA CAR
모의 + Len
항-BCMA CAR + Len
종양 체적 (mm3)
0
500
1000
1500
2000
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
CAT-T 주사 후 일 수

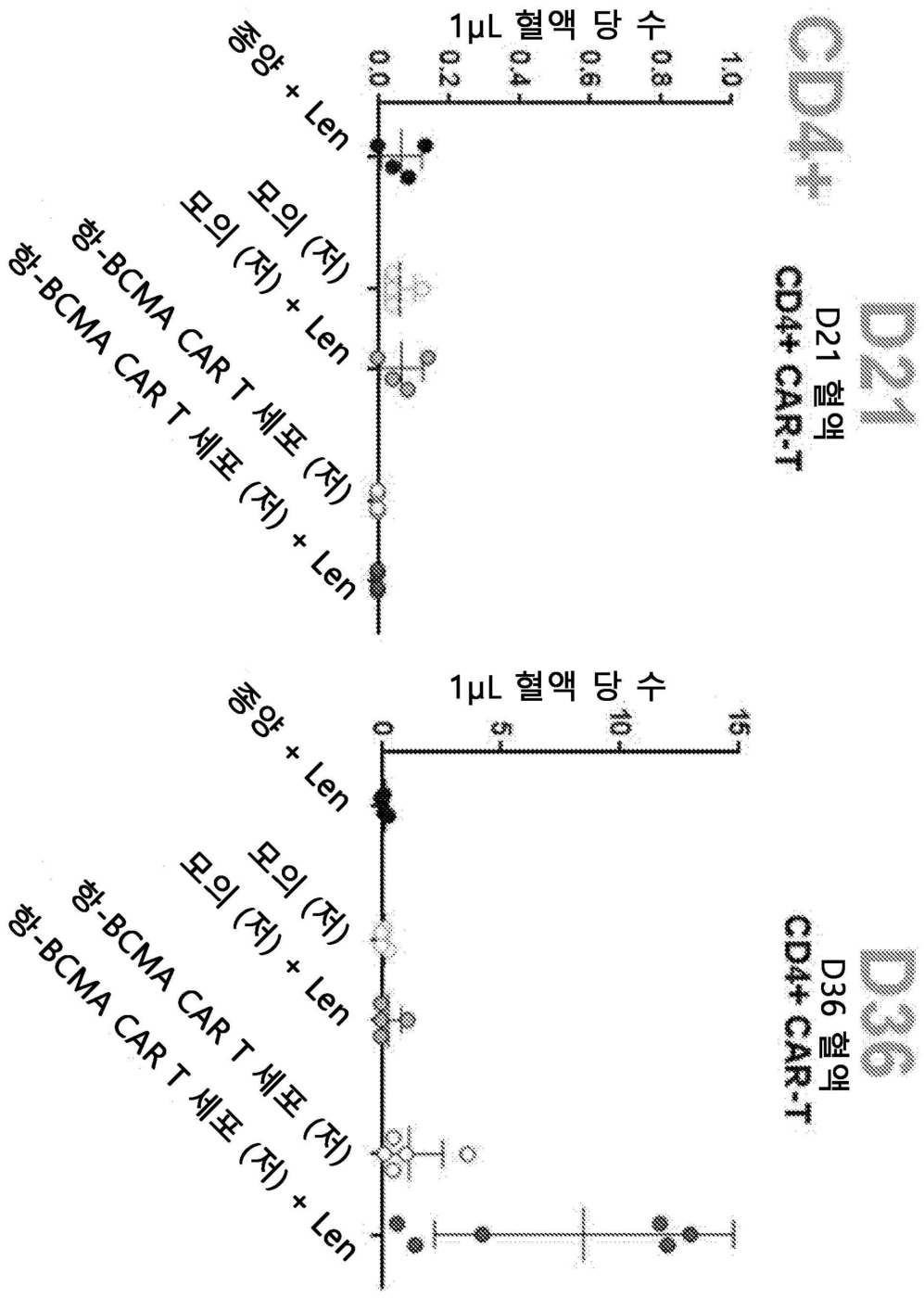
도면7b


생존율(%)
0
20
40
60
80
100
CAR T 후 일 수
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
종양 단독
종양 + Len (m.s. 43.5 d)
모의 (저) (m.s. 38 d)
모의 + Len (m.s. 38 d)
항-BCMA CAR T 세포 (저) (m.s. 41 d)
항-BCMA CAR T 세포 + Len (m.s. 85 d)

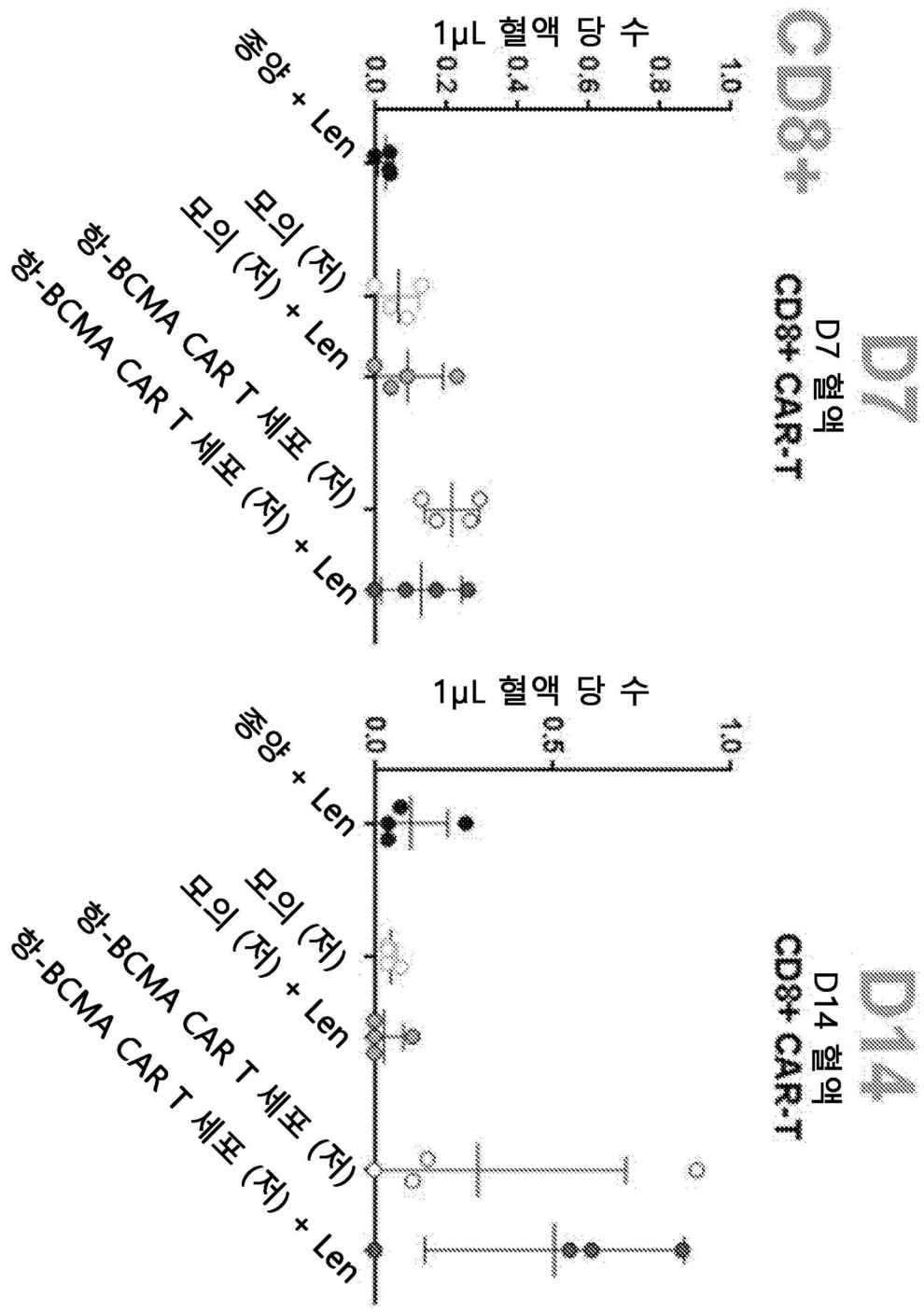
도면8a


D7
CD4+
D7 혈액
CD4+ CAR-T
1μL 혈액 당 수
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
중앙 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len
D14
D14 혈액
CD4+ CAR-T
1μL 혈액 당 수
중앙 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len

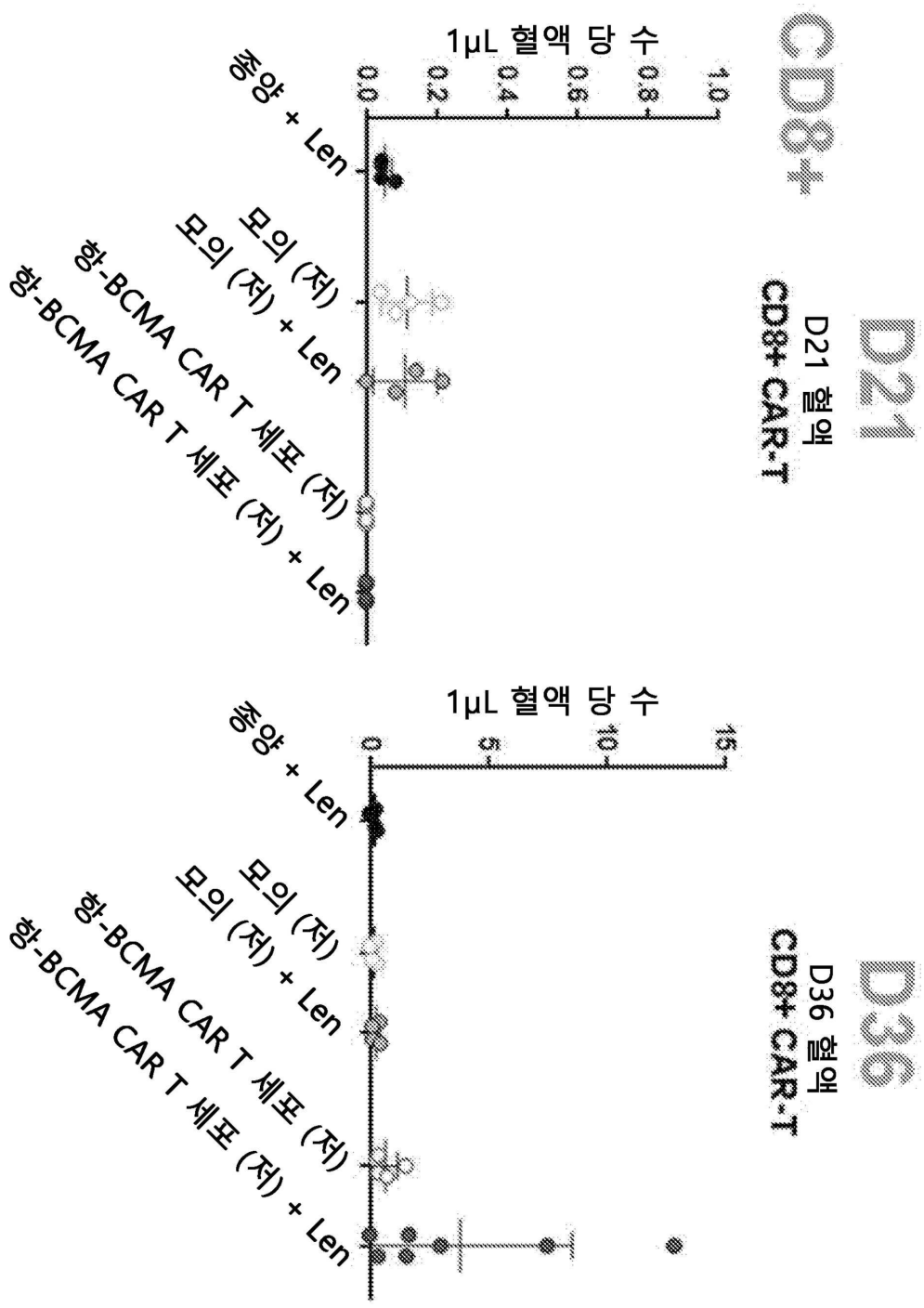
도면8b


D21
CD4+
D21 혈액
CD4+ CAR-T
1μL 혈액 당 수
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
중양 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len
D36
D36 혈액
CD4+ CAR-T
1μL 혈액 당 수
0
5
10
15
중양 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len

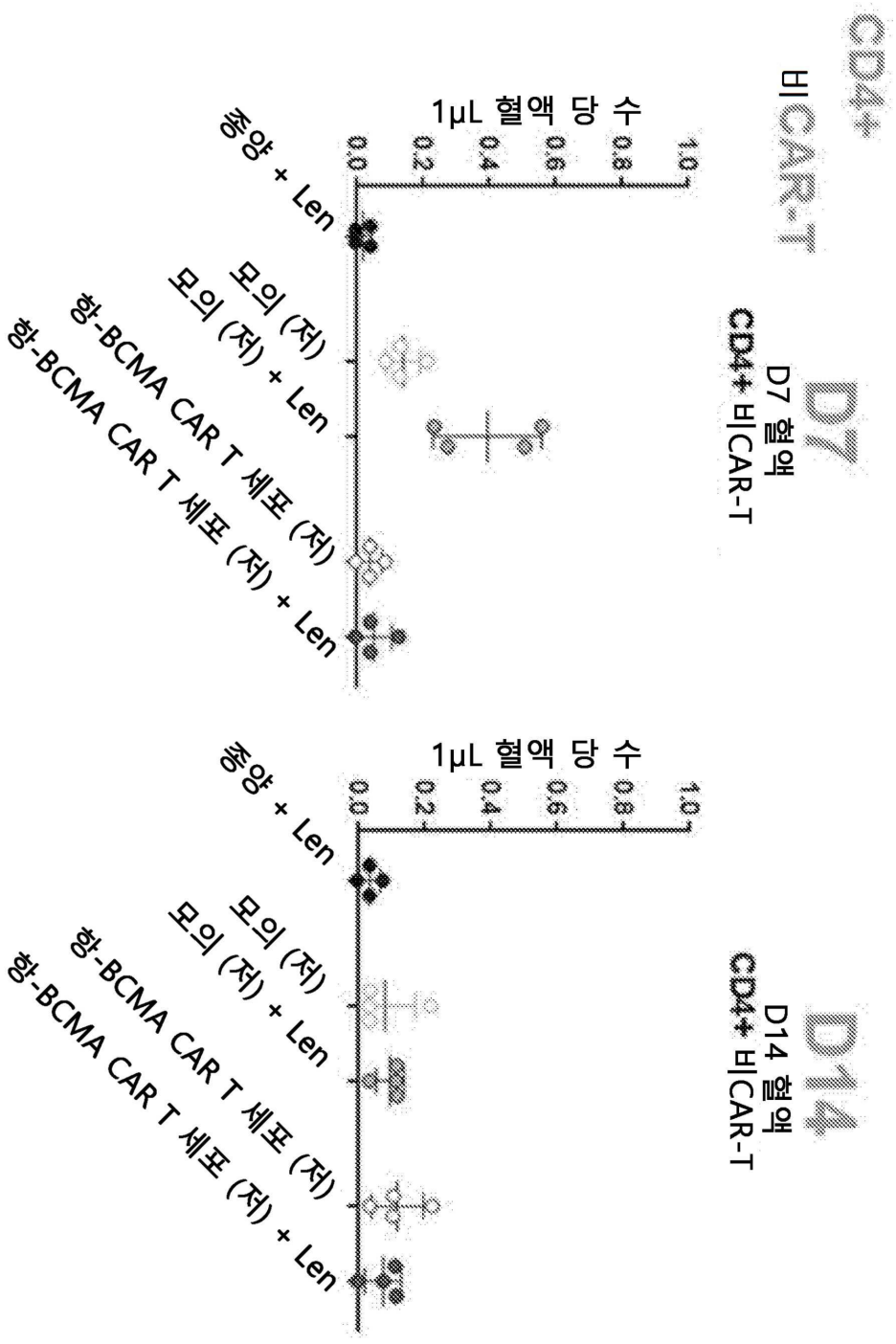
도면8c


D7
CD8+
D7 혈액
CD8+ CAR-T
1μL 혈액 당 수
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
중앙 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len
D14
CD8+
D14 혈액
CD8+ CAR-T
1μL 혈액 당 수
0.0
0.5
1.0
중앙 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len

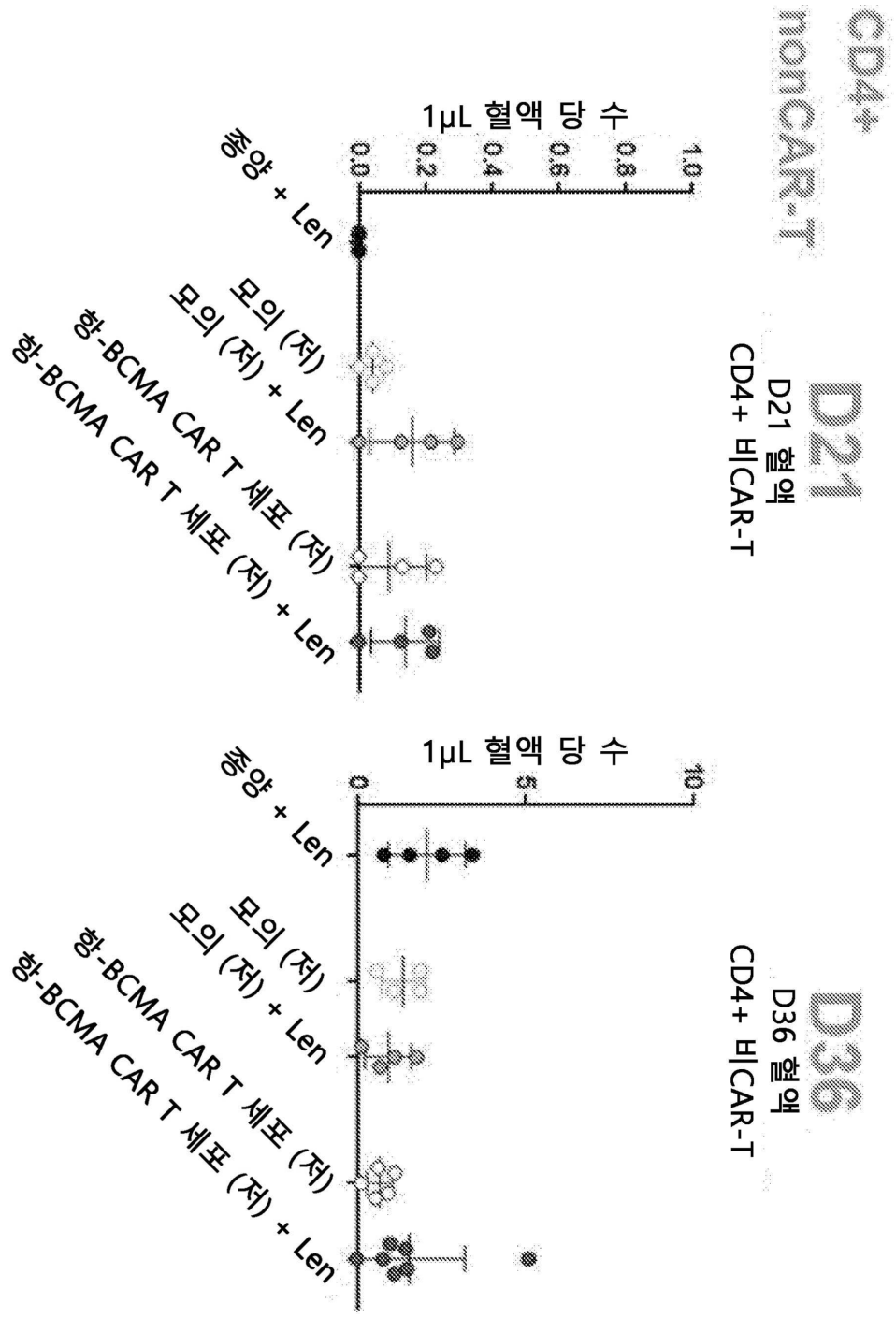
도면8d


CD8+
D21
D21 혈액
CD8+ CAR-T
1μL 혈액 당 수
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
중앙 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len
D36
D36 혈액
CD8+ CAR-T
1μL 혈액 당 수
0
5
10
15
중앙 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len

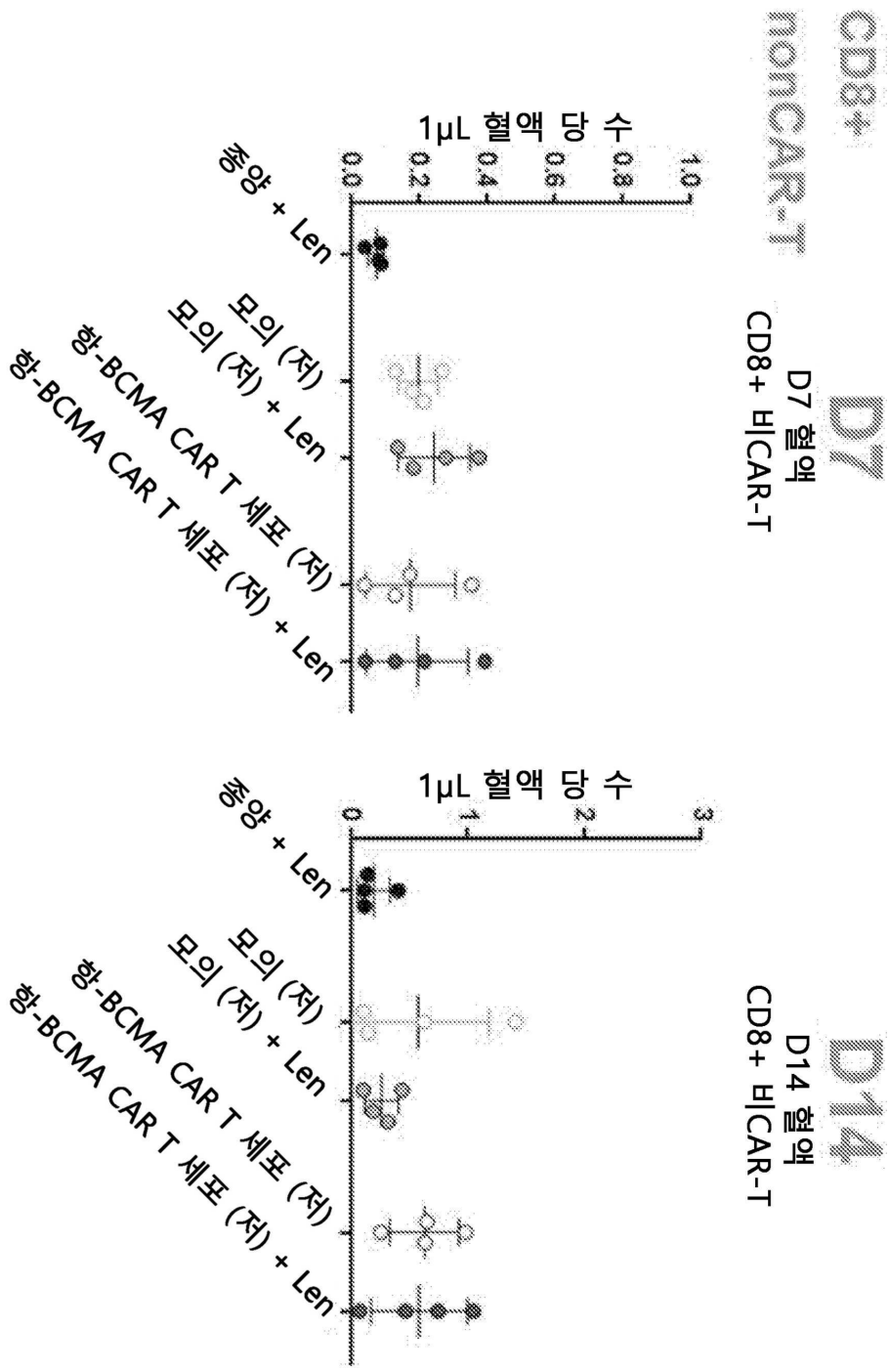
도면8e


CD4+
비CAR-T
D7
D7 혈액
CD4+ 비CAR-T
1μL 혈액 당 수
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
중앙 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len
D14
D14 혈액
CD4+ 비CAR-T
1μL 혈액 당 수
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
중앙 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len

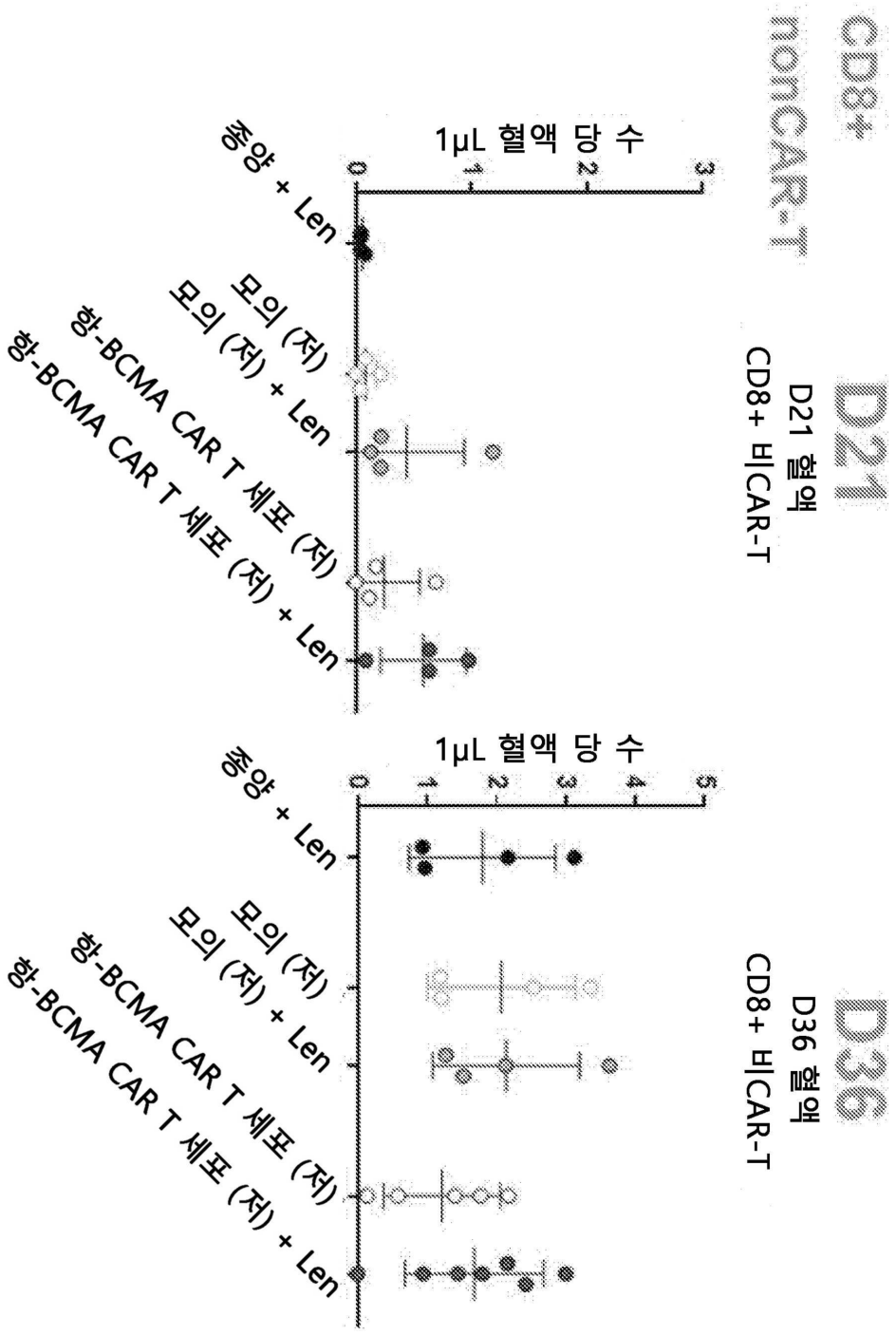
도면8f


CD4+
nonCAR-T
D21
D21 혈액
CD4+ 비CAR-T
1μL 혈액 당 수
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
중양 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len
D36
D36 혈액
CD4+ 비CAR-T
1μL 혈액 당 수
0
5
10
중양 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len

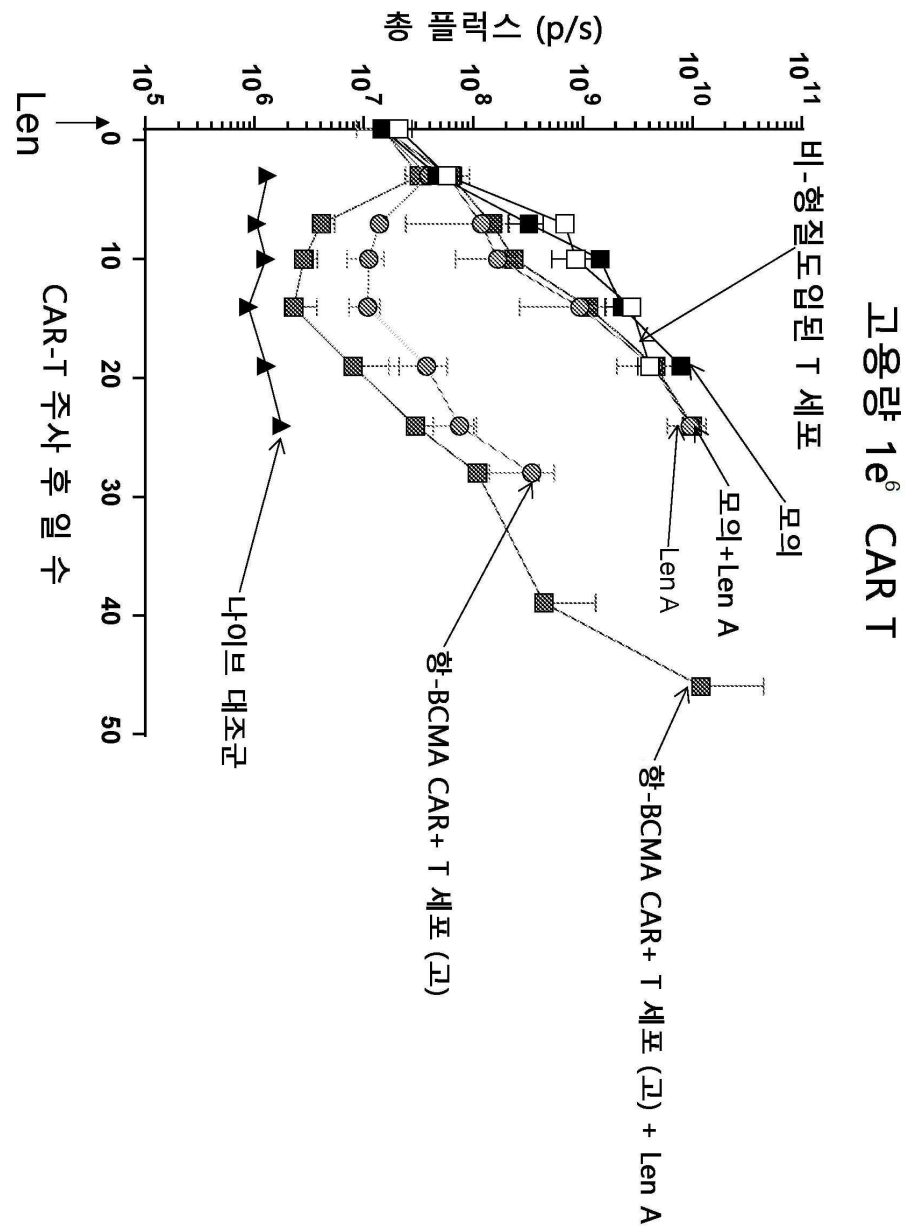
도면8g


D7
D7 혈액
CD8+ 비CAR-T
CD8+
nonCAR-T
1μL 혈액 당 수
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
중양 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len
D14
D14 혈액
CD8+ 비CAR-T
1μL 혈액 당 수
0
1
2
3
중양 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len

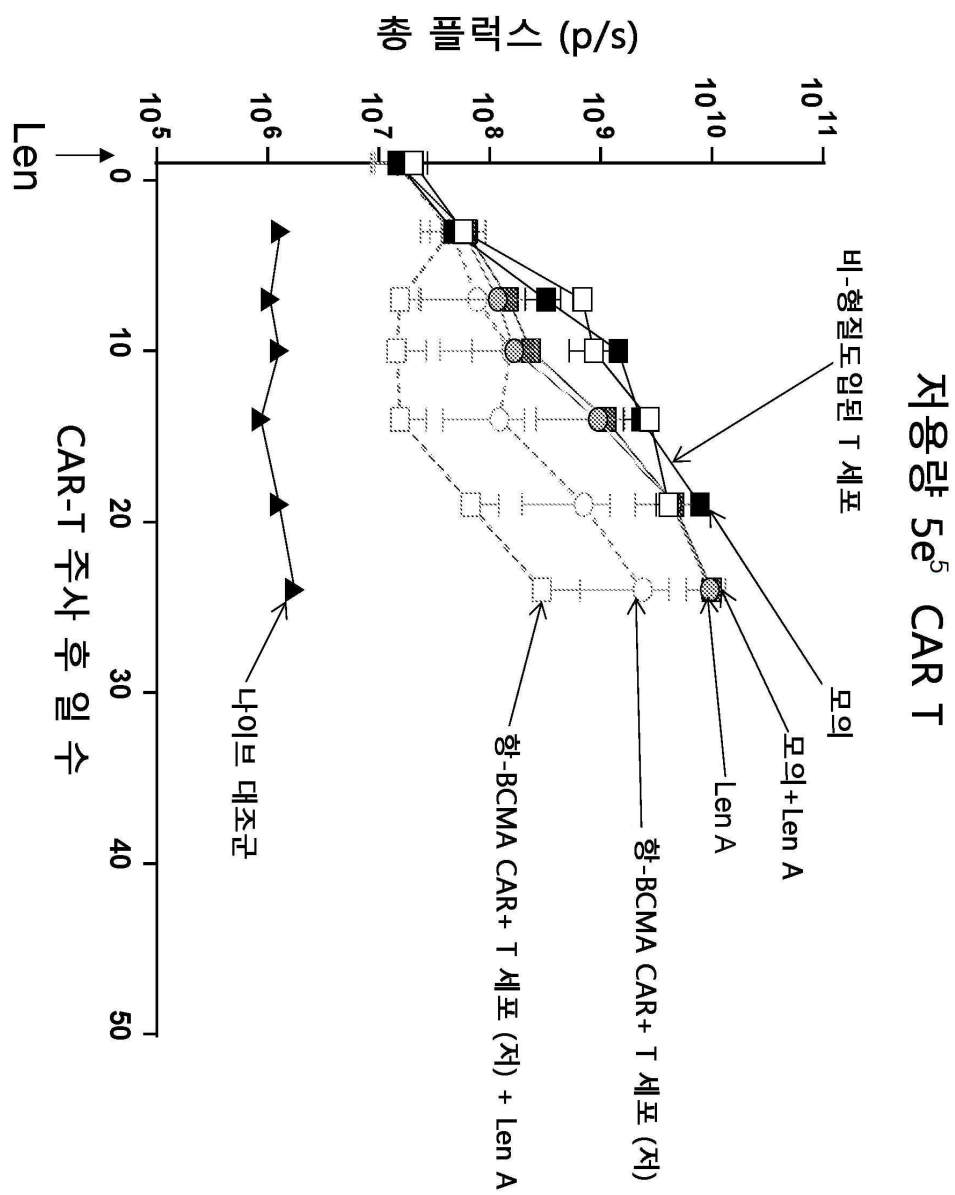
도면8h


CD8+
nonCAR-T
D21
D21 혈액
CD8+ 비CAR-T
1μL 혈액 당 수
0
1
2
3
중양 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len
D36
D36 혈액
CD8+ 비CAR-T
1μL 혈액 당 수
0
1
2
3
4
5
중양 + Len
모의 (저)
모의 (저) + Len
항-BCMA CAR T 세포 (저)
항-BCMA CAR T 세포 (저) + Len

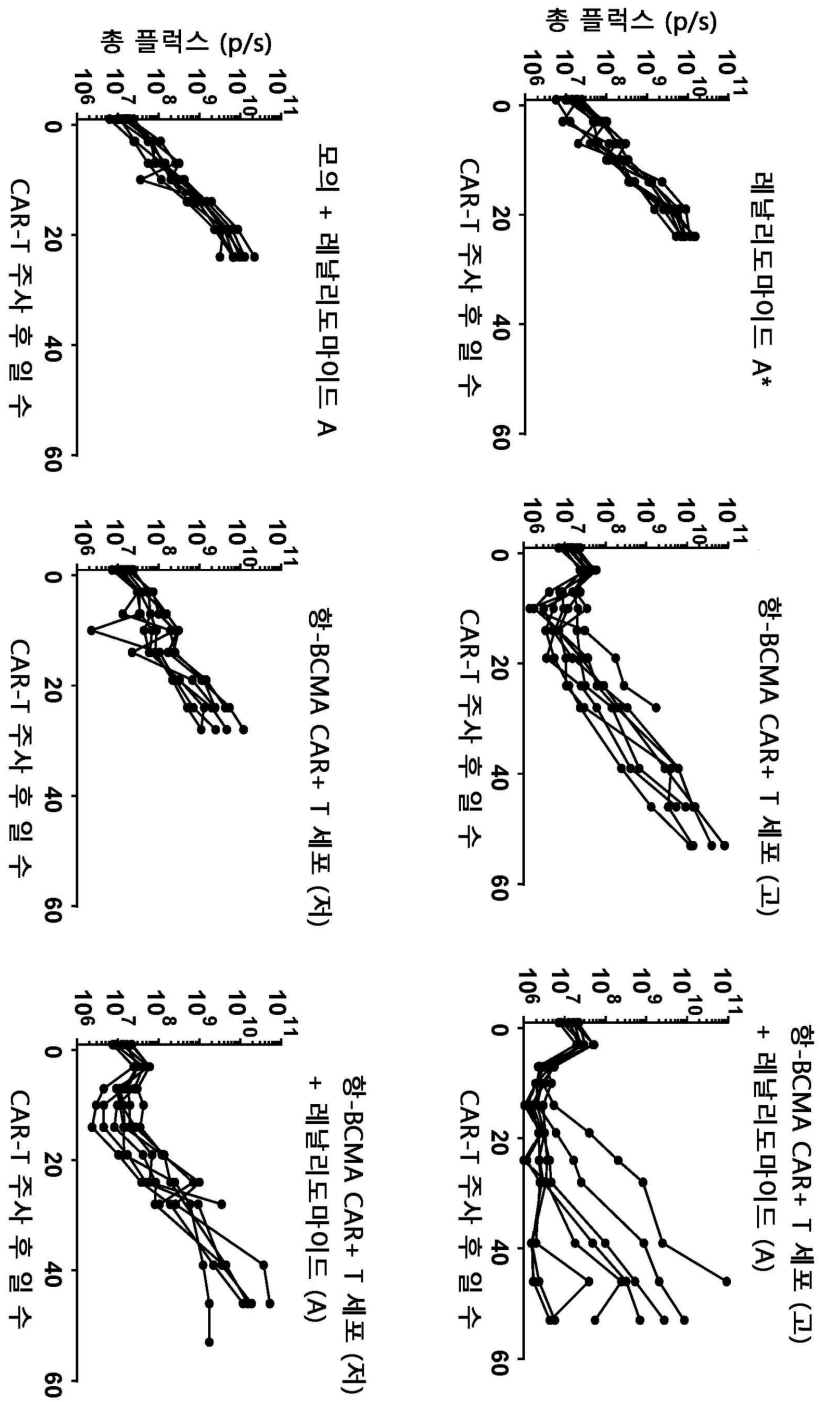
도면9a


고용량 1e6 CAR T
총 플럭스 (p/s)
10^5
10^6
10^7
10^8
10^9
10^{10}
10^{11}
Len
0
10
20
30
40
50
CAR-T 주사 후 일 수
비-형질도입된 T 세포
모의
모의+Len A
Len A
나이브 대조군
항-BCMA CAR+ T 세포 (고)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + Len A

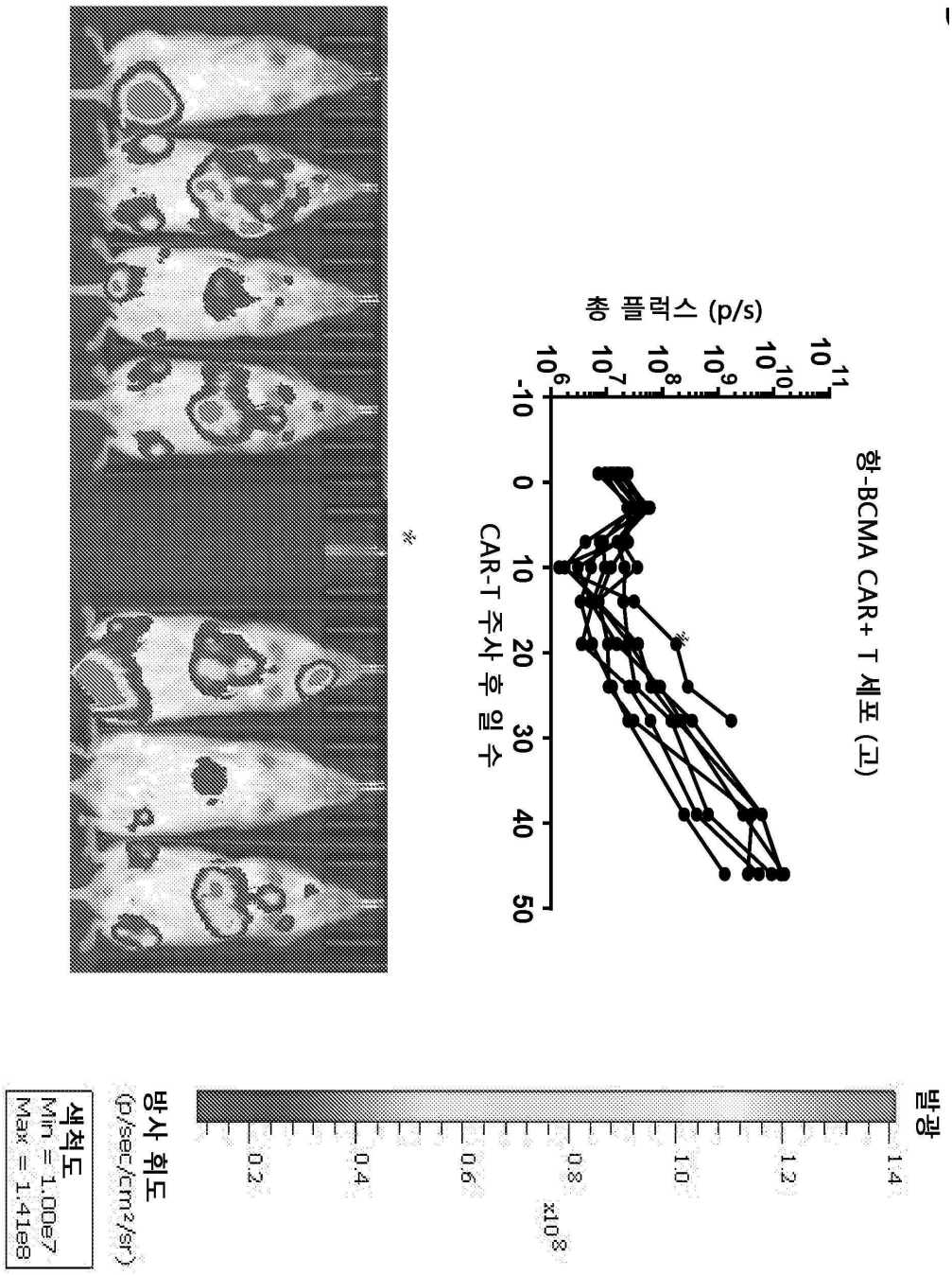
도면9b


총 플럭스 (p/s)
10^{11}
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
Len
0
10
20
30
40
50
CAR-T 주사 후 일 수
저용량 $5e^{5}$ CAR T
비-형질도입된 T 세포
모의
모의+Len A
Len A
항-BCMA CAR+ T 세포 (저)
항-BCMA CAR+ T 세포 (저) + Len A
나이브 대조군

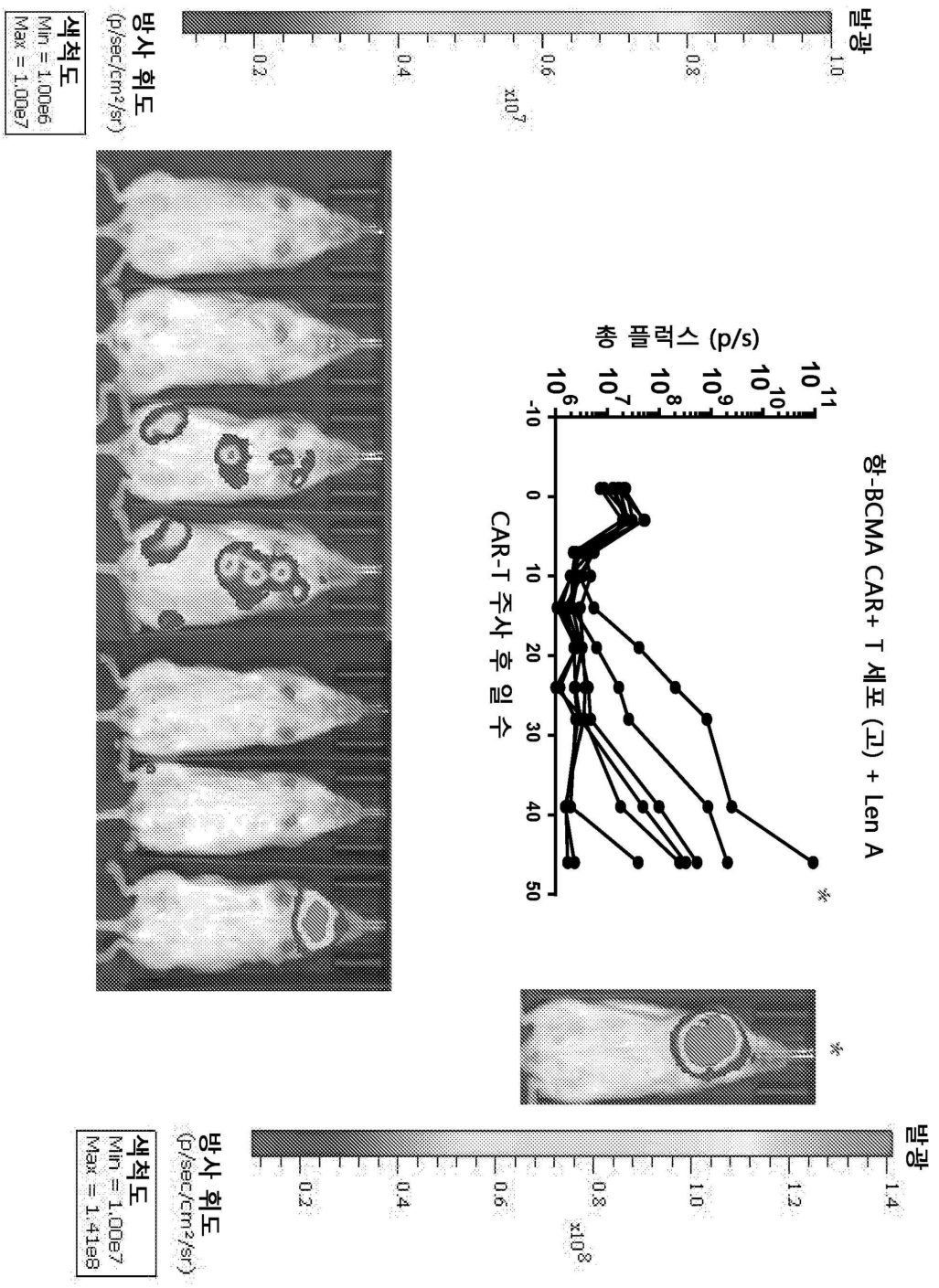
도면9c


총 플럭스 (p/s)
CAR-T 주사 후 일 수
모의
레날리도마이드 A*
항-BCMA CAR+ T 세포 (고)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + 레날리도마이드 (A)
항-BCMA CAR+ T 세포 (저)
항-BCMA CAR+ T 세포 (저) + 레날리도마이드 (A)

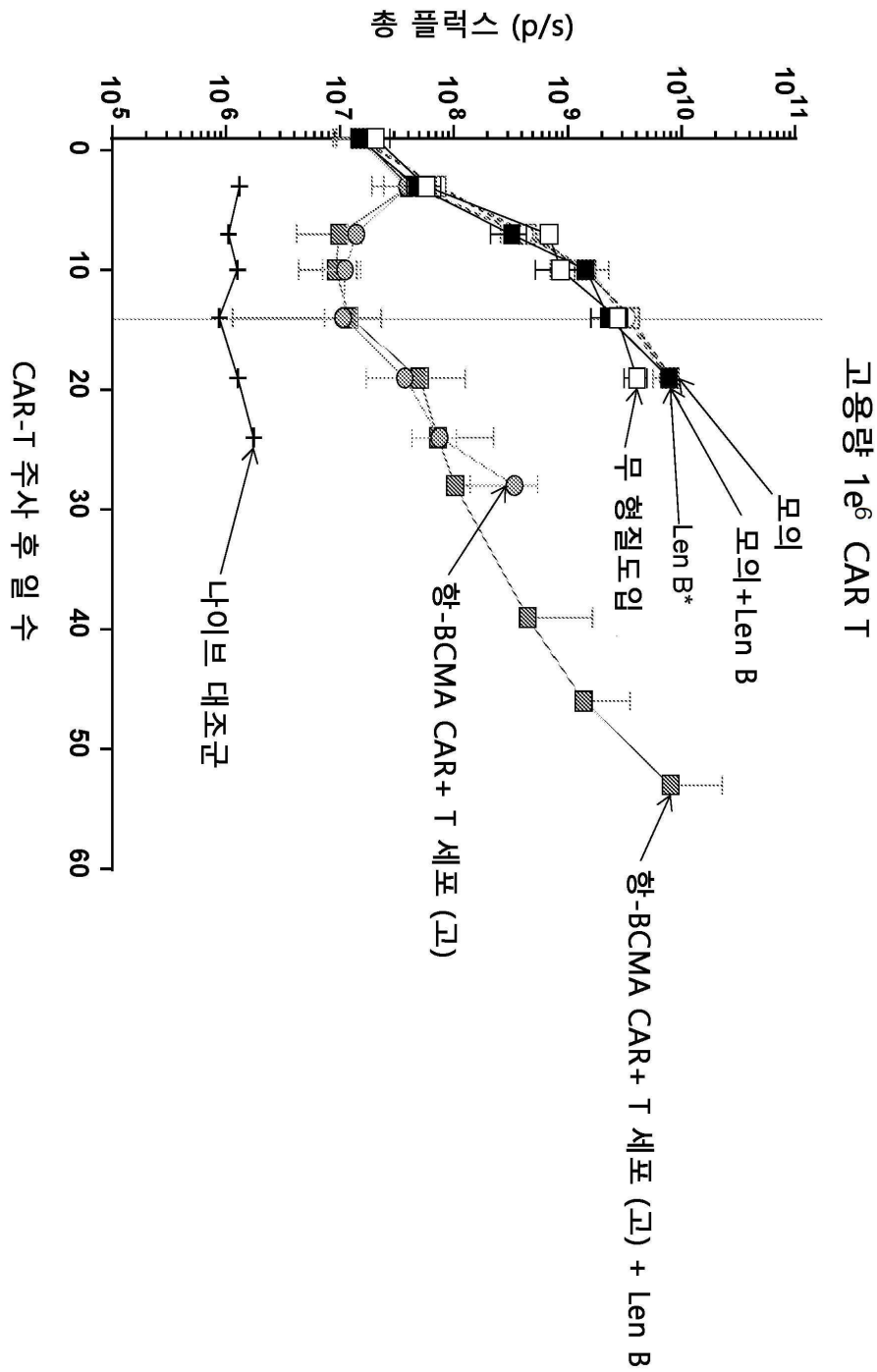
도면9d


항-BCMA CAR+ T 세포 (고)
총 플럭스 (p/s)
CAR-T 주사 후 일 수
*
발광
x10⁸
방사 휘도
(p/sec/cm²/sr)
색척도
Min = 1.00e7
Max = 1.41e8

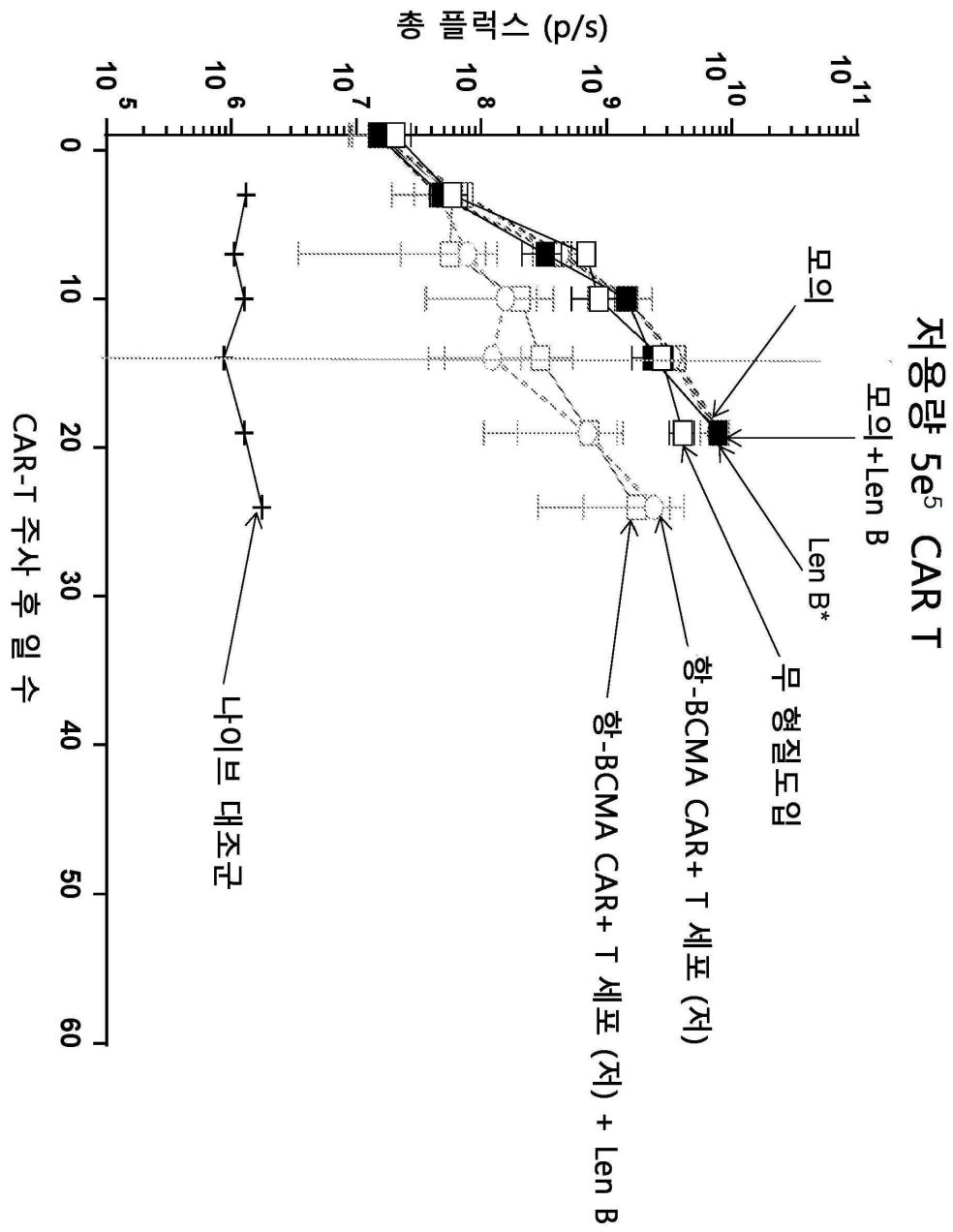
도면9e


발광
1.0
0.8
0.6
x10^7
0.4
0.2
방사 휘도
(p/sec/cm²/sr)
색척도
Min = 1.00e6
Max = 1.00e7
항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + Len A
총 플럭스 (p/s)
10^11
10^10
10^9
10^8
10^7
10^6
-10
0
10
20
30
40
50
CAR-T 주사 후 일 수
*
*
발광
1.4
1.2
1.0
0.8
x10^8
0.6
0.4
0.2
방사 휘도
(p/sec/cm²/sr)
색척도
Min = 1.00e7
Max = 1.41e8

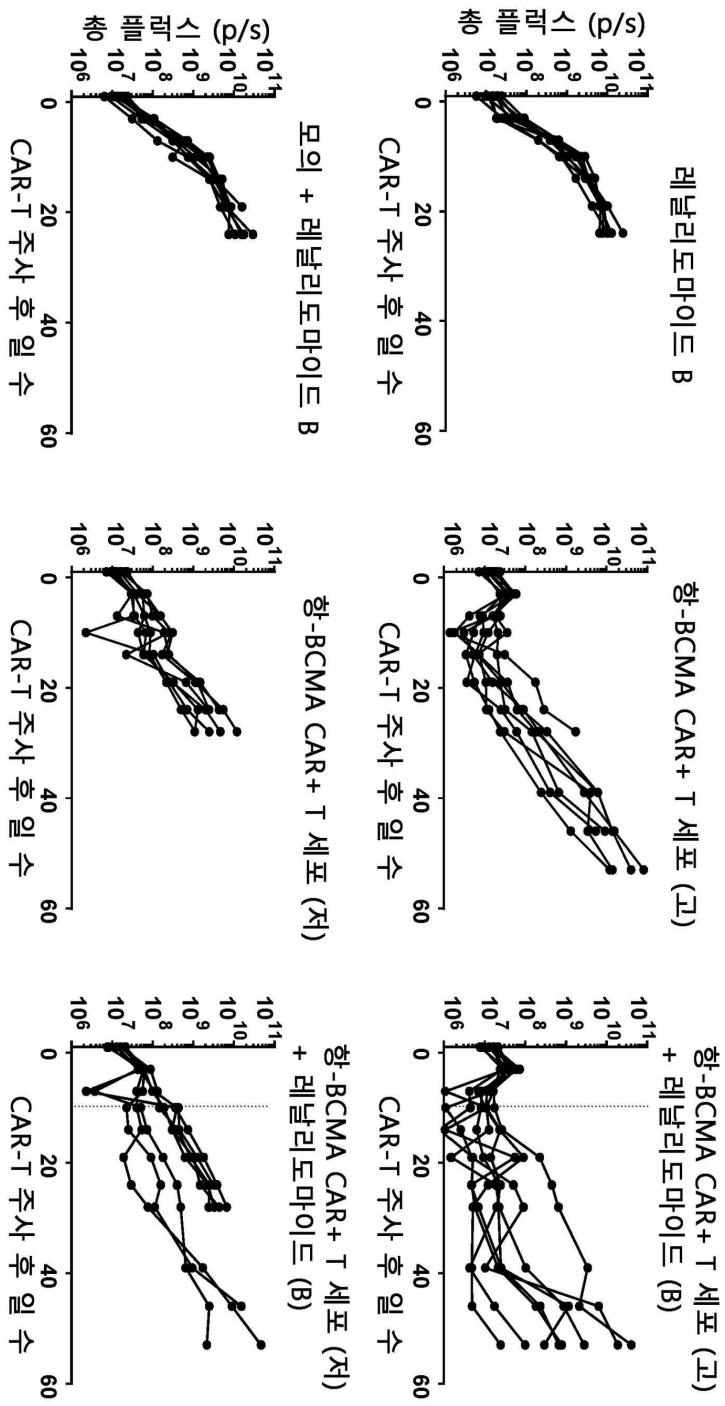
도면9f


총 플럭스 (p/s)
10^5
10^6
10^7
10^8
10^9
10^{10}
10^{11}
0
10
20
30
40
50
60
CAR-T 주사 후 일 수
고용량 1e^6 CAR T
모의
모의+Len B
Len B*
무 형질도입
항-BCMA CAR+ T 세포 (고)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + Len B
나이브 대조군

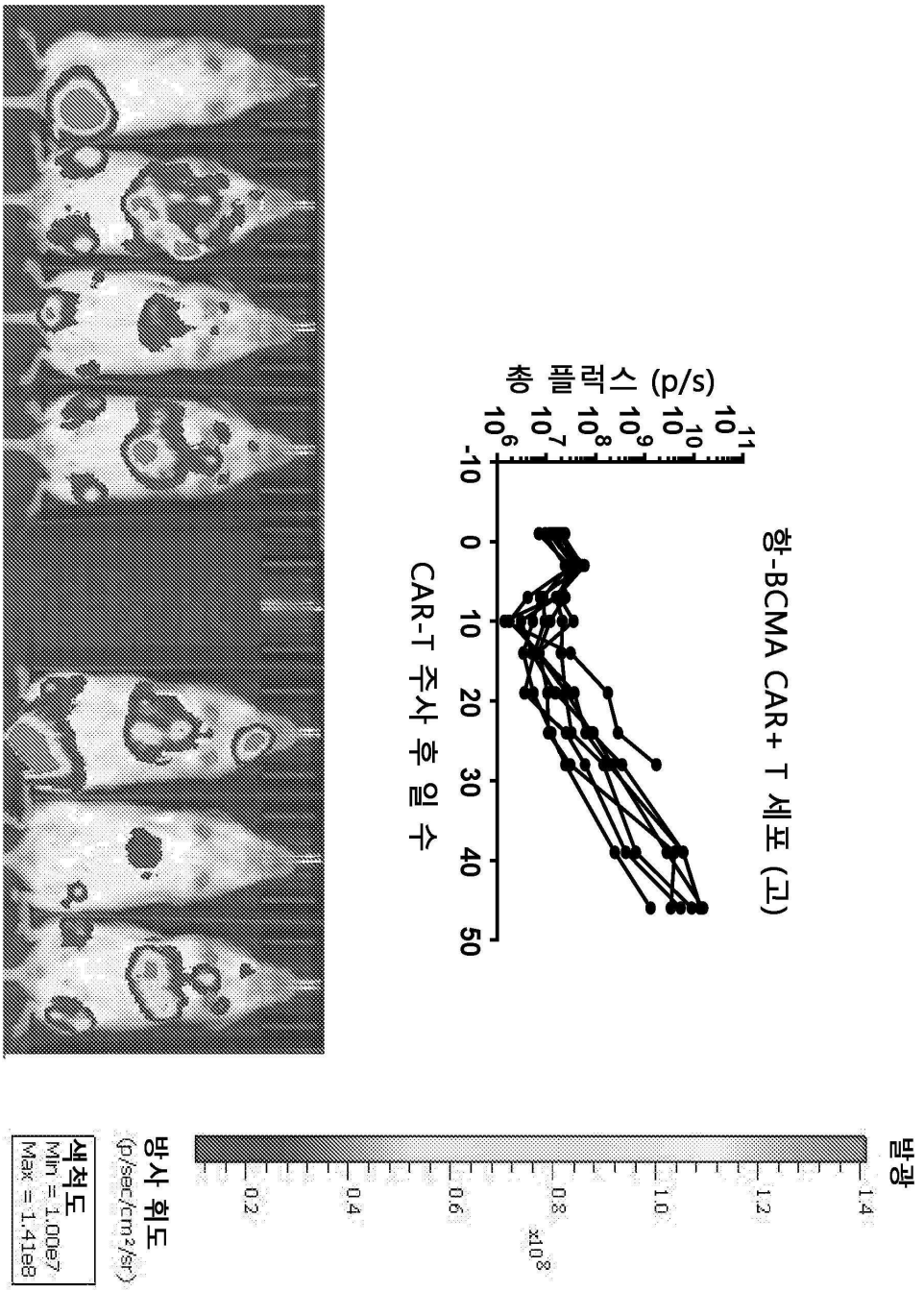
도면9g


총 플럭스 (p/s)
10^5
10^6
10^7
10^8
10^9
10^10
10^11
0
10
20
30
40
50
60
CAR-T 주사 후 일 수
저용량 5e5 CAR T
모의
모의+Len B
Len B*
무 형질도입
항-BCMA CAR+ T 세포 (저)
항-BCMA CAR+ T 세포 (저) + Len B
나이브 대조군

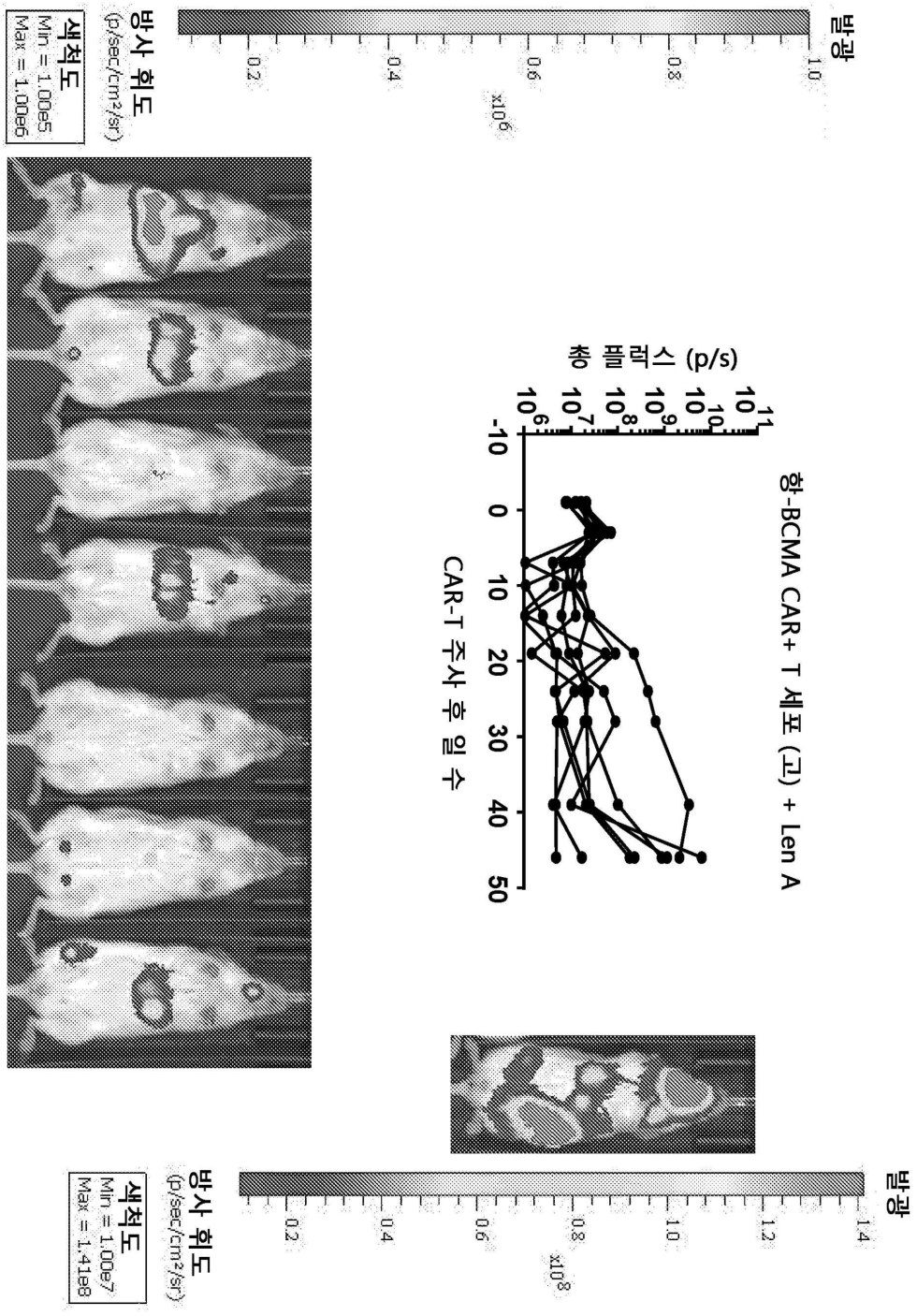
도면9h


레날리도마이드 B
모의 + 레날리도마이드 B
항-BCMA CAR+ T 세포 (고)
항-BCMA CAR+ T 세포 (저)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + 레날리도마이드 (B)
항-BCMA CAR+ T 세포 (저) + 레날리도마이드 (B)
총 플럭스 (p/s)
CAR-T 주사 후 일 수

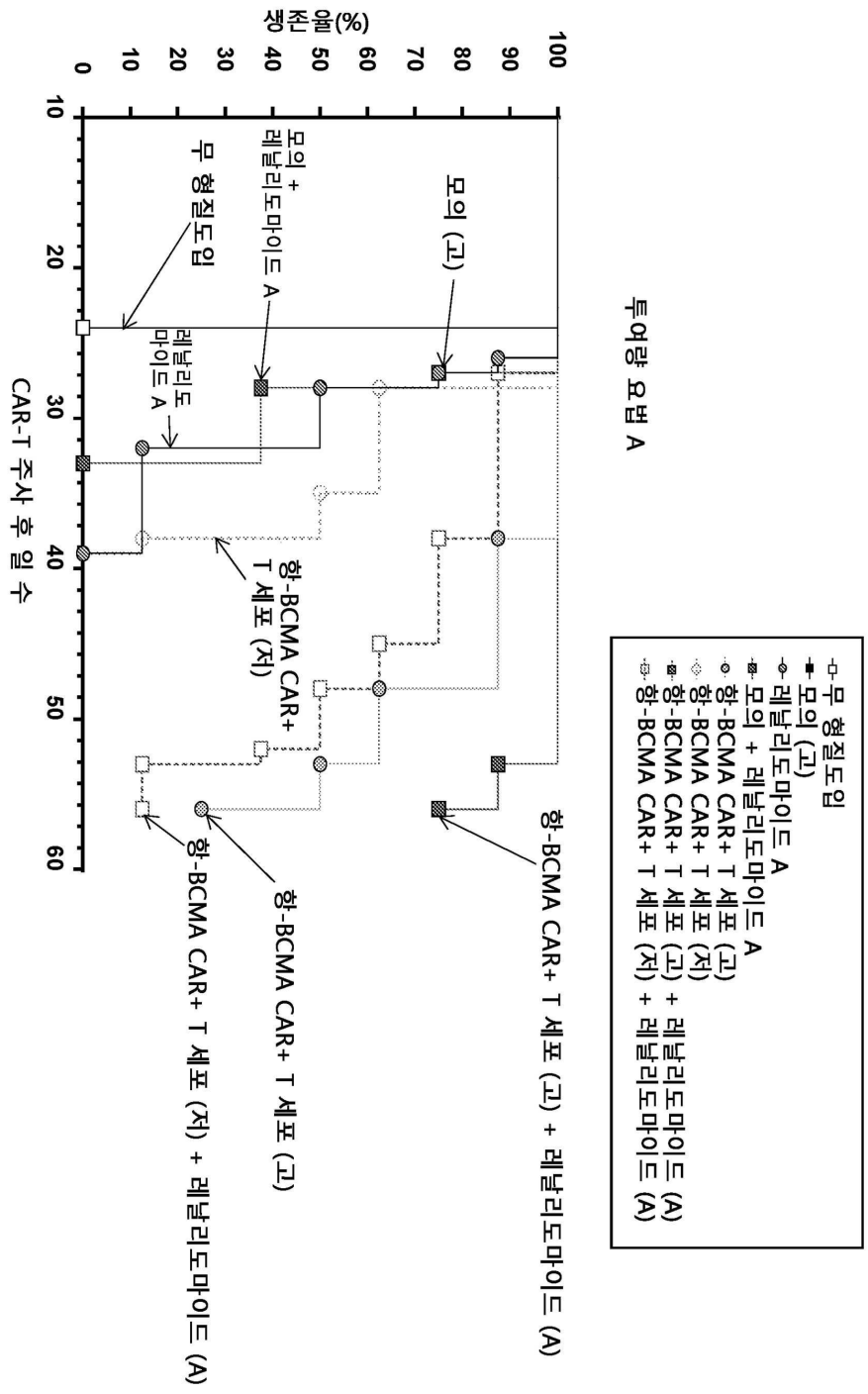
도면9i


총 플럭스 (p/s)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고)
CAR-T 주사 후 일 수
발광
x10^8
방사 휘도
(p/sec/cm²/sr)
색척도
Min = 1.00e7
Max = 1.41e8

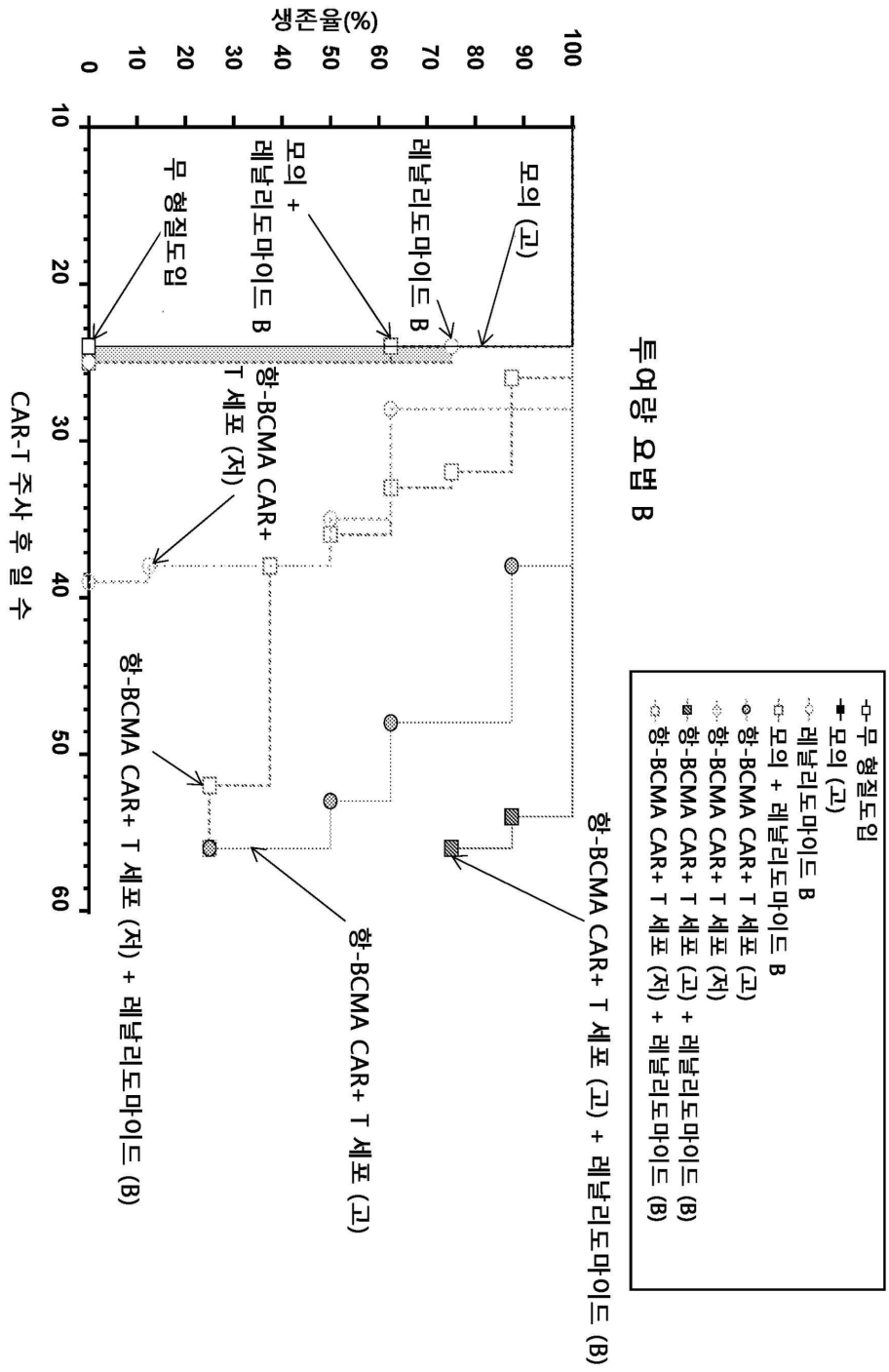
도면9j


발광
x10^6
방사 휘도
(p/sec/cm²/sr)
색척도
Min = 1.00e5
Max = 1.00e6
항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + Len A
총 플럭스 (p/s)
CAR-T 주사 후 일 수
발광
x10^8
방사 휘도
(p/sec/cm²/sr)
색척도
Min = 1.00e7
Max = 1.41e8

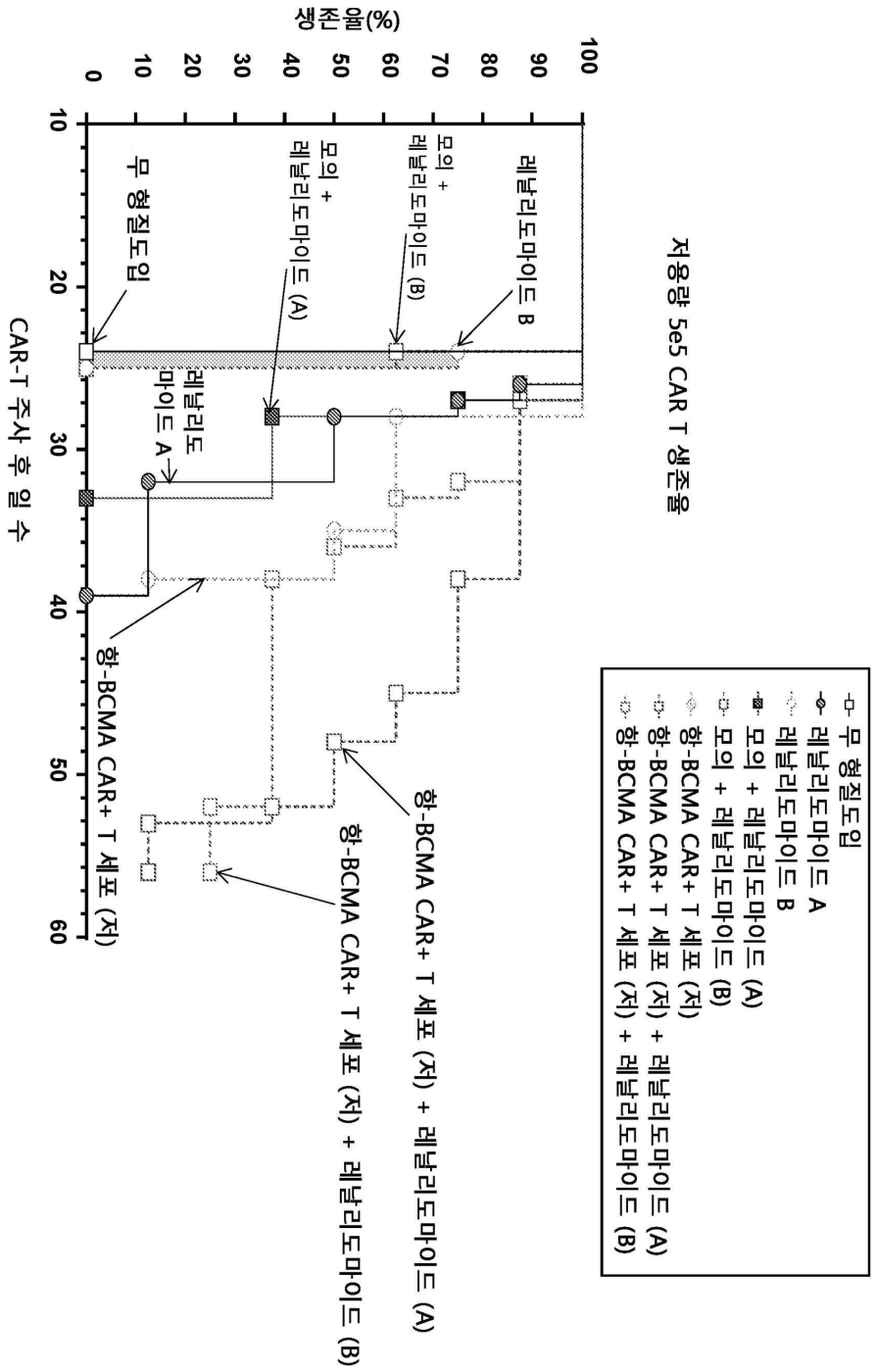
도면10a


생존율(%)
CAR-T 주사 후 일 수
투여량 요법 A
무 형질도입
모의 (고)
레날리도마이드 A
모의 + 레날리도마이드 A
항-BCMA CAR+ T 세포 (고)
항-BCMA CAR+ T 세포 (저)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + 레날리도마이드 (A)
항-BCMA CAR+ T 세포 (저) + 레날리도마이드 (A)
무 형질도입
모의 (고)
모의 + 레날리도마이드 A
레날리도 마이드 A
항-BCMA CAR+ T 세포 (저)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + 레날리도마이드 (A)
항-BCMA CAR+ T 세포 (저) + 레날리도마이드 (A)

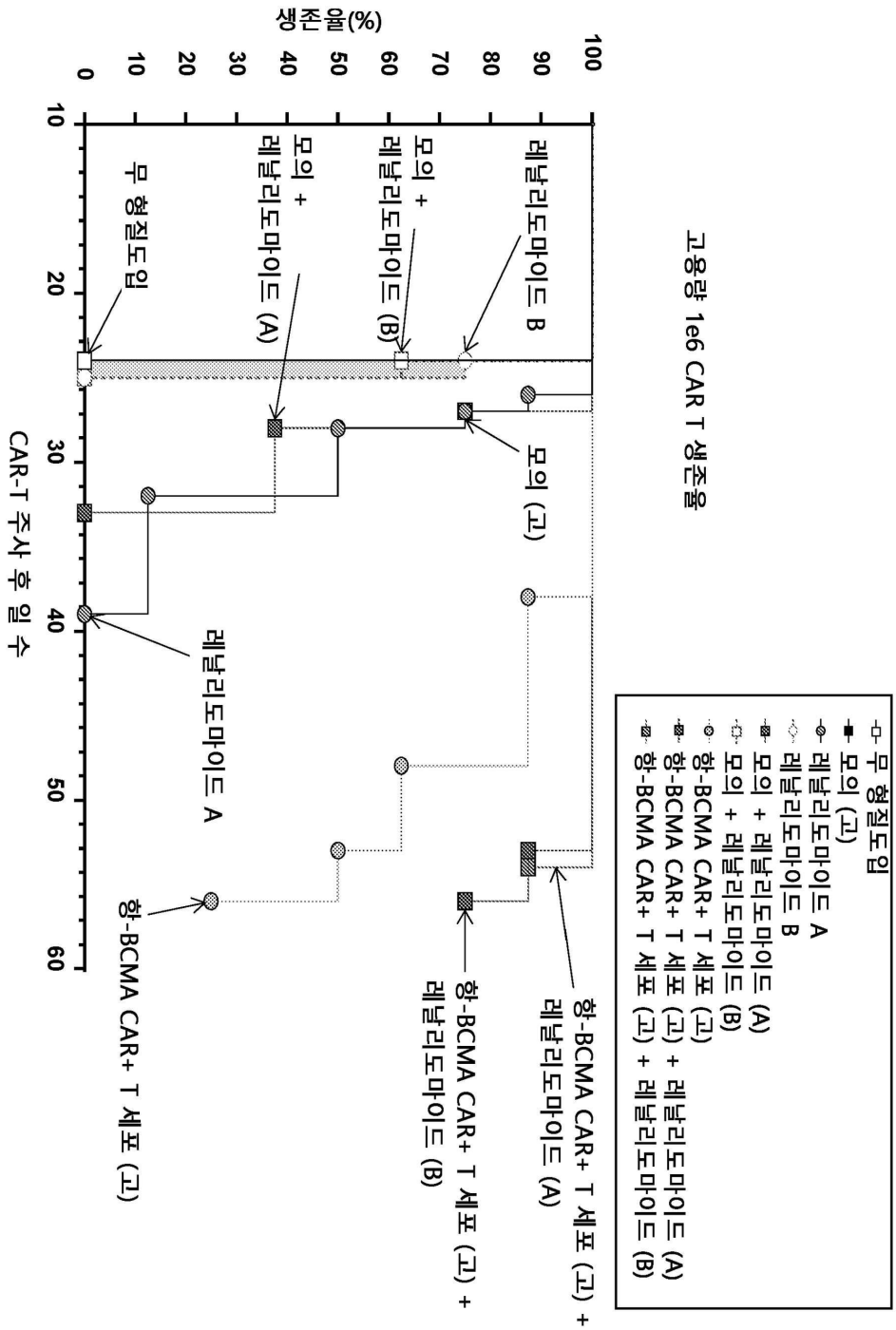
도면10b


생존율(%)
CAR-T 주사 후 일 수
무 형질도입
모의 (고)
레날리도마이드 B
모의 + 레날리도마이드 B
항-BCMA CAR+ T 세포 (저)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고)
항-BCMA CAR+ T 세포 (저) + 레날리도마이드 (B)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + 레날리도마이드 (B)
투여량 요법 B

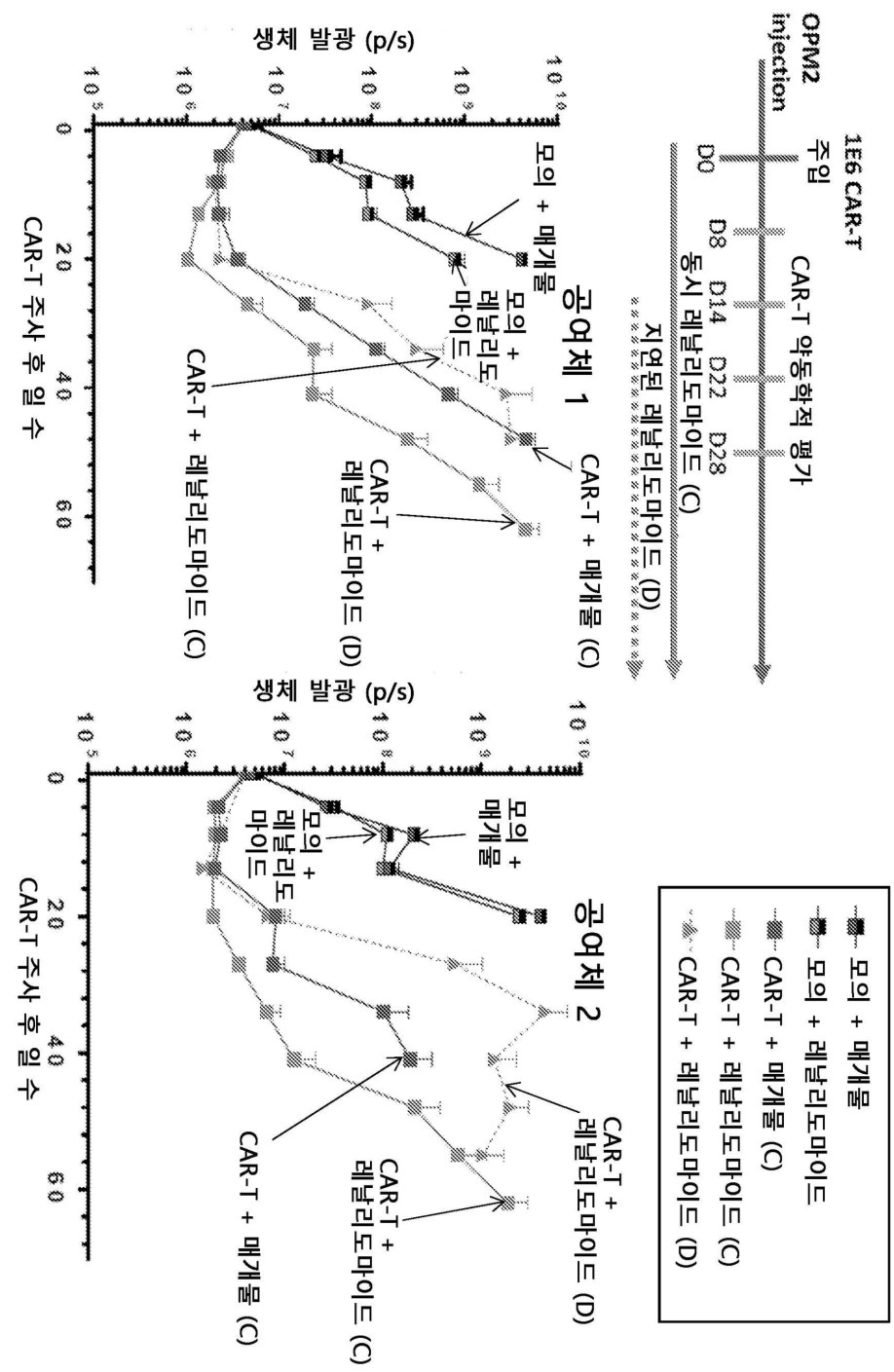
도면10c


저용량 5e5 CAR T 생존율
생존율(%)
CAR-T 주사 후 일 수
무 형질도입
레날리도마이드 A
레날리도마이드 B
모의 + 레날리도마이드 (A)
모의 + 레날리도마이드 (B)
항-BCMA CAR+ T 세포 (저)
항-BCMA CAR+ T 세포 (저) + 레날리도마이드 (A)
항-BCMA CAR+ T 세포 (저) + 레날리도마이드 (B)

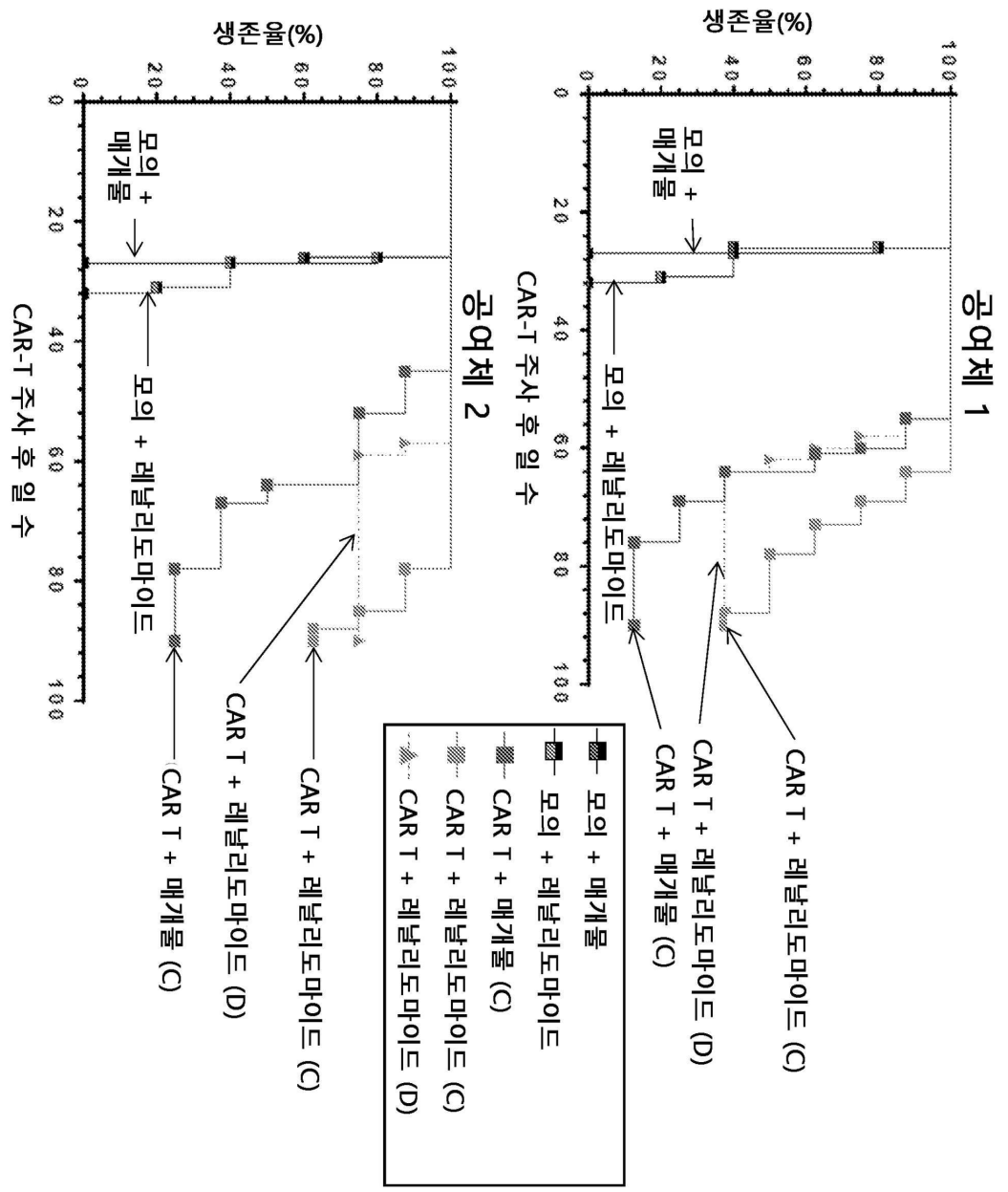
도면10d


고용량 1e6 CAR T 생존율
생존율(%)
CAR-T 주사 후 일 수
무 형질도입
모의 (고)
레날리도마이드 A
레날리도마이드 B
모의 + 레날리도마이드 (A)
모의 + 레날리도마이드 (B)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + 레날리도마이드 (A)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + 레날리도마이드 (B)
무 형질도입
레날리도마이드 B
모의 (고)
모의 + 레날리도마이드 (B)
모의 + 레날리도마이드 (A)
레날리도마이드 A
항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + 레날리도마이드 (A)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + 레날리도마이드 (B)
항-BCMA CAR+ T 세포 (고)

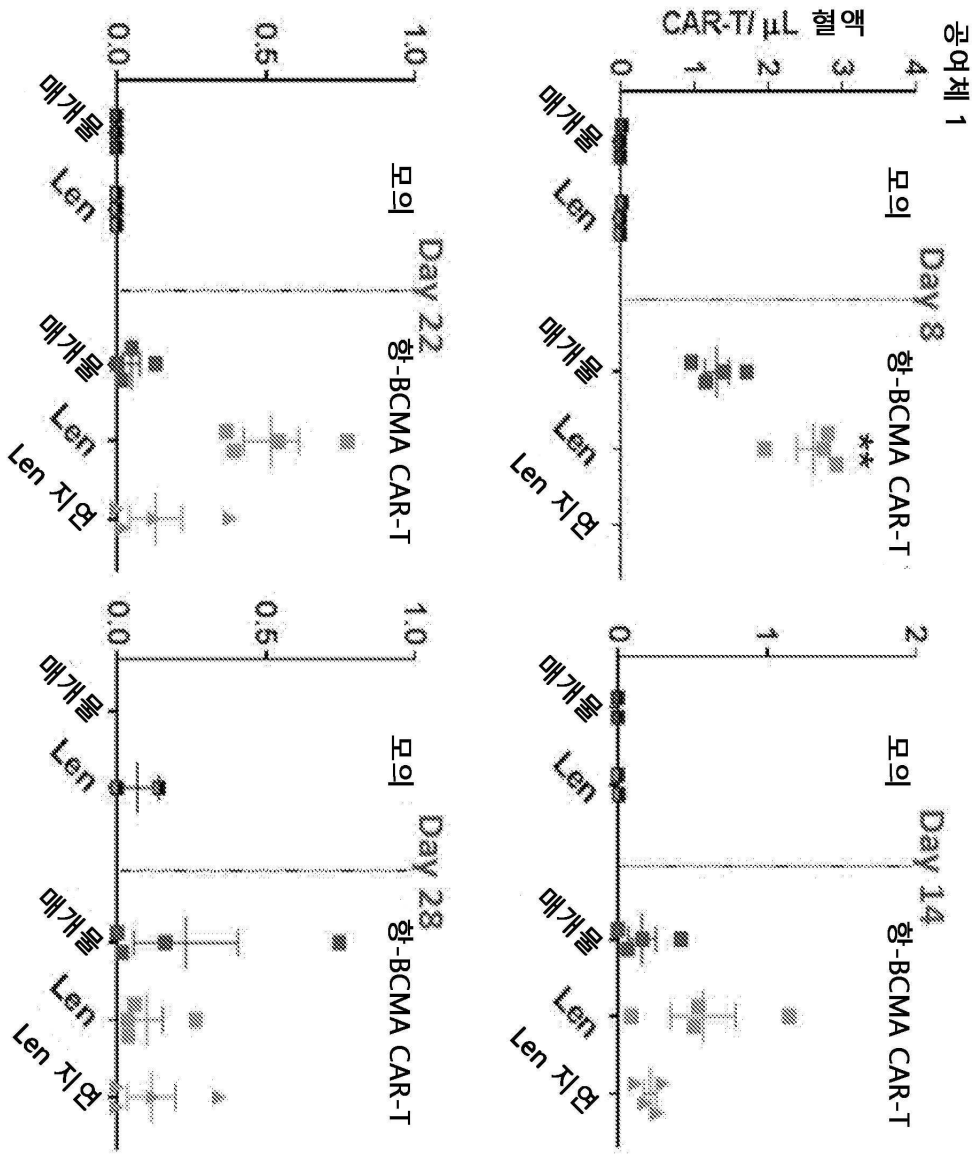
도면10e


1E6 CAR-T
OPM2
injection
주입
CAR-T 약동학적 평가
D0
D8
D14
D22
D28
동시 레날리도마이드 (C)
지연된 레날리도마이드 (D)
모의 + 매개물
모의 + 레날리도마이드
CAR-T + 매개물 (C)
CAR-T + 레날리도마이드 (C)
CAR-T + 레날리도마이드 (D)
공여체 1
생체 발광 (p/s)
모의 + 매개물
모의 + 레날리도마이드
CAR-T + 매개물 (C)
CAR-T + 레날리도마이드 (C)
CAR-T + 레날리도마이드 (D)
CAR-T 주사 후 일 수
공여체 2
생체 발광 (p/s)
모의 + 매개물
모의 + 레날리도마이드
CAR-T + 레날리도마이드 (D)
CAR-T + 레날리도마이드 (C)
CAR-T + 매개물 (C)
CAR-T 주사 후 일 수

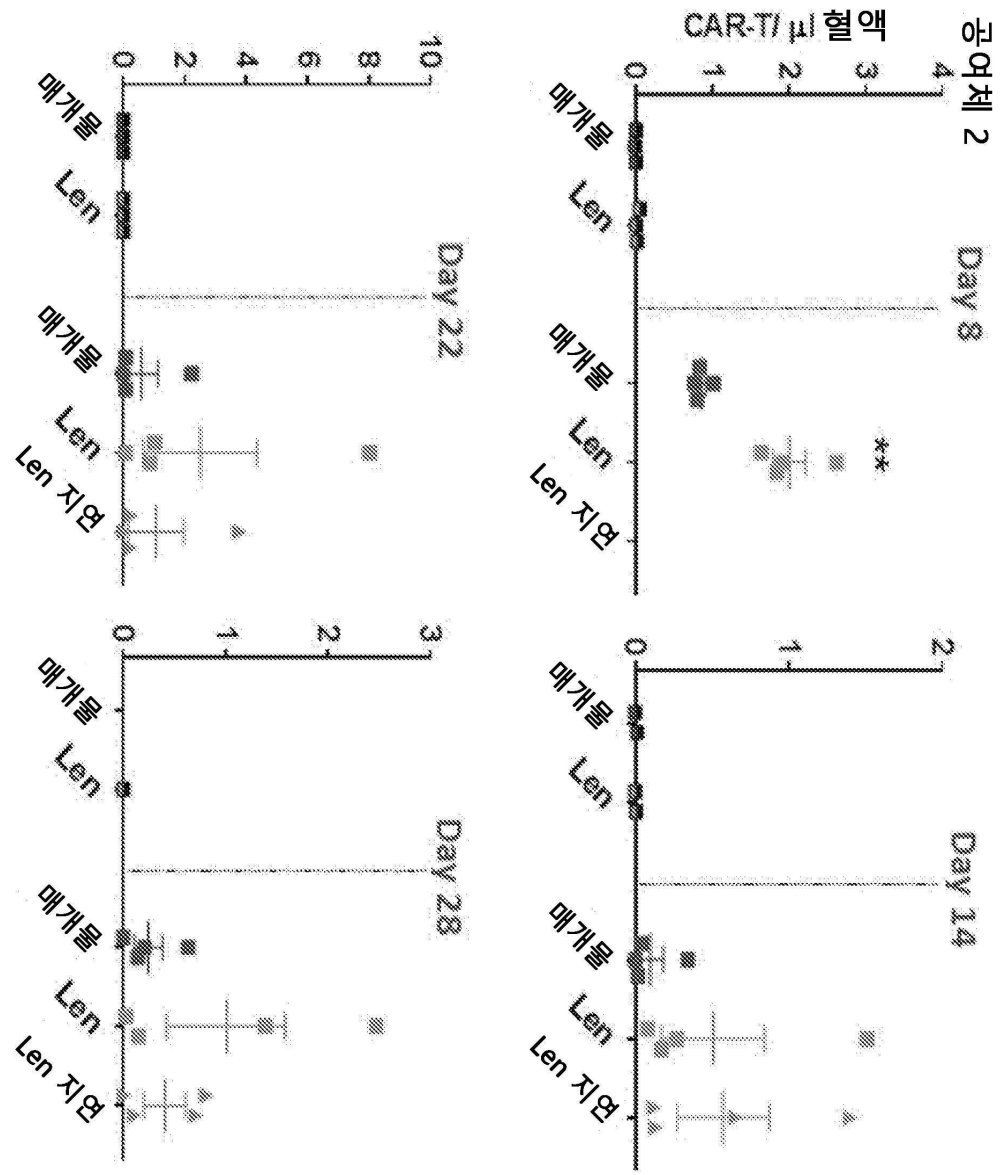
도면10f


공여체 1
생존율(%)
CAR-T 주사 후 일 수
모의 + 매개물
모의 + 레날리도마이드
CAR T + 레날리도마이드 (C)
CAR T + 레날리도마이드 (D)
CAR T + 매개물 (C)
공여체 2
생존율(%)
CAR-T 주사 후 일 수
모의 + 매개물
모의 + 레날리도마이드
CAR T + 레날리도마이드 (D)
CAR T + 레날리도마이드 (C)
CAR T + 매개물 (C)
모의 + 매개물
모의 + 레날리도마이드
CAR T + 매개물 (C)
CAR T + 레날리도마이드 (C)
CAR T + 레날리도마이드 (D)

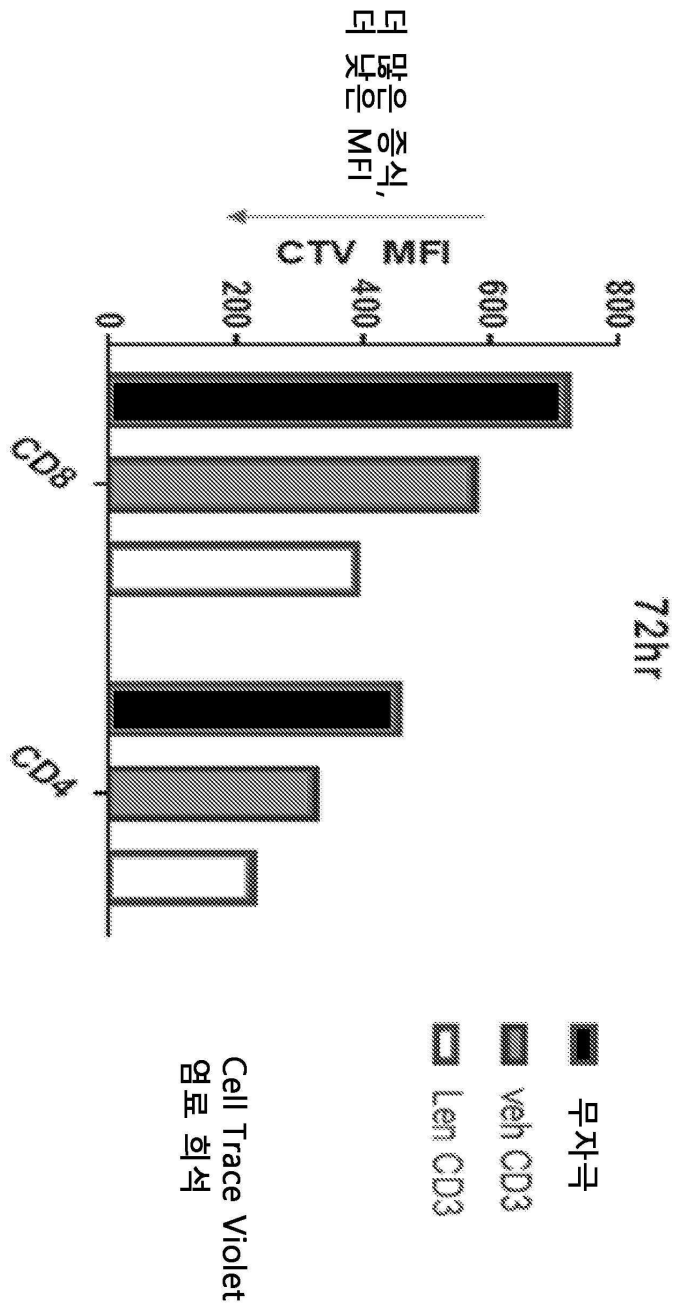
도면10g


공여체 1
CAR-T/μL 혈액
Day 8
Day 14
Day 22
Day 28
모의
항-BCMA CAR-T
매개물
Len
Len 지연
**

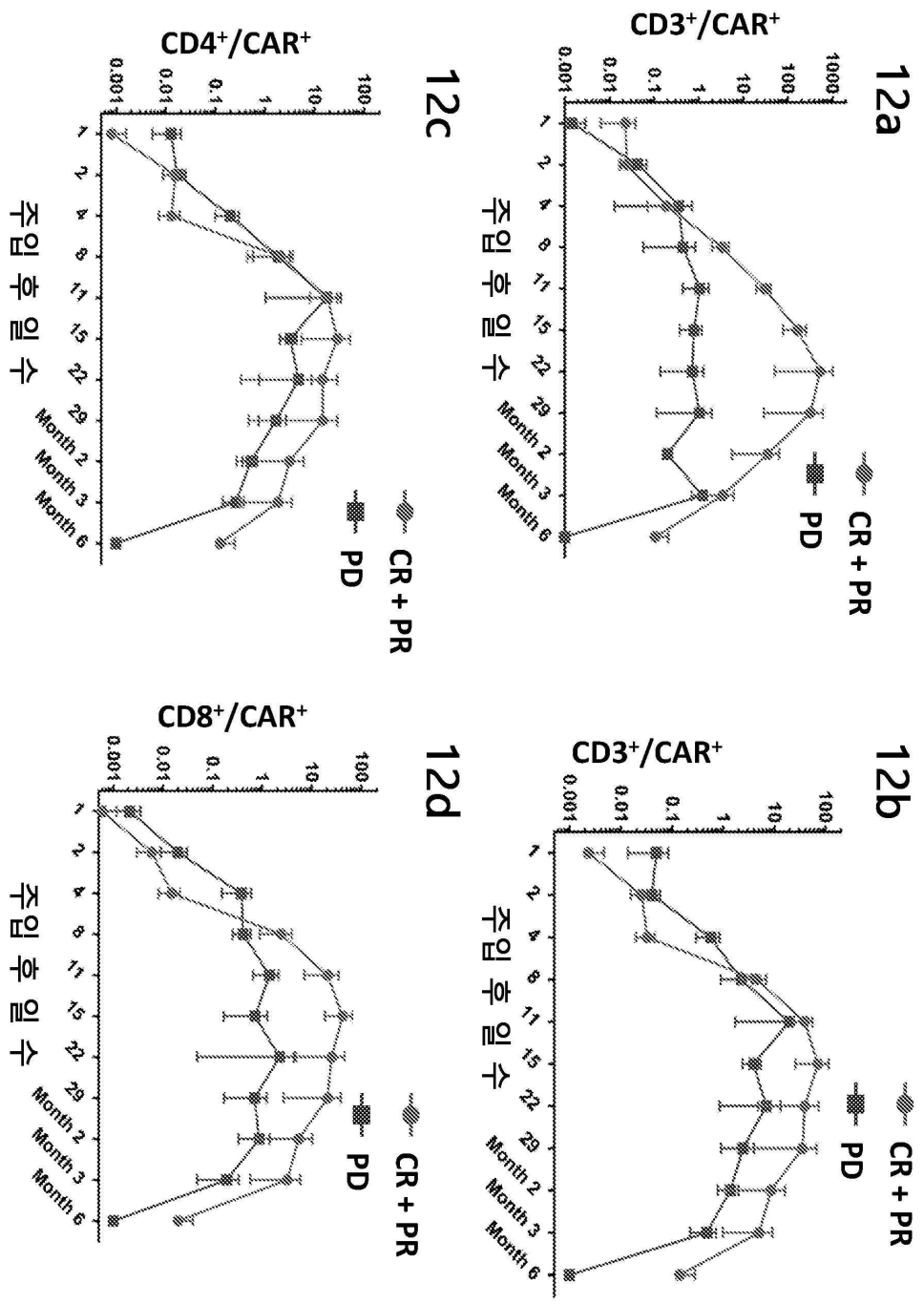
도면10h



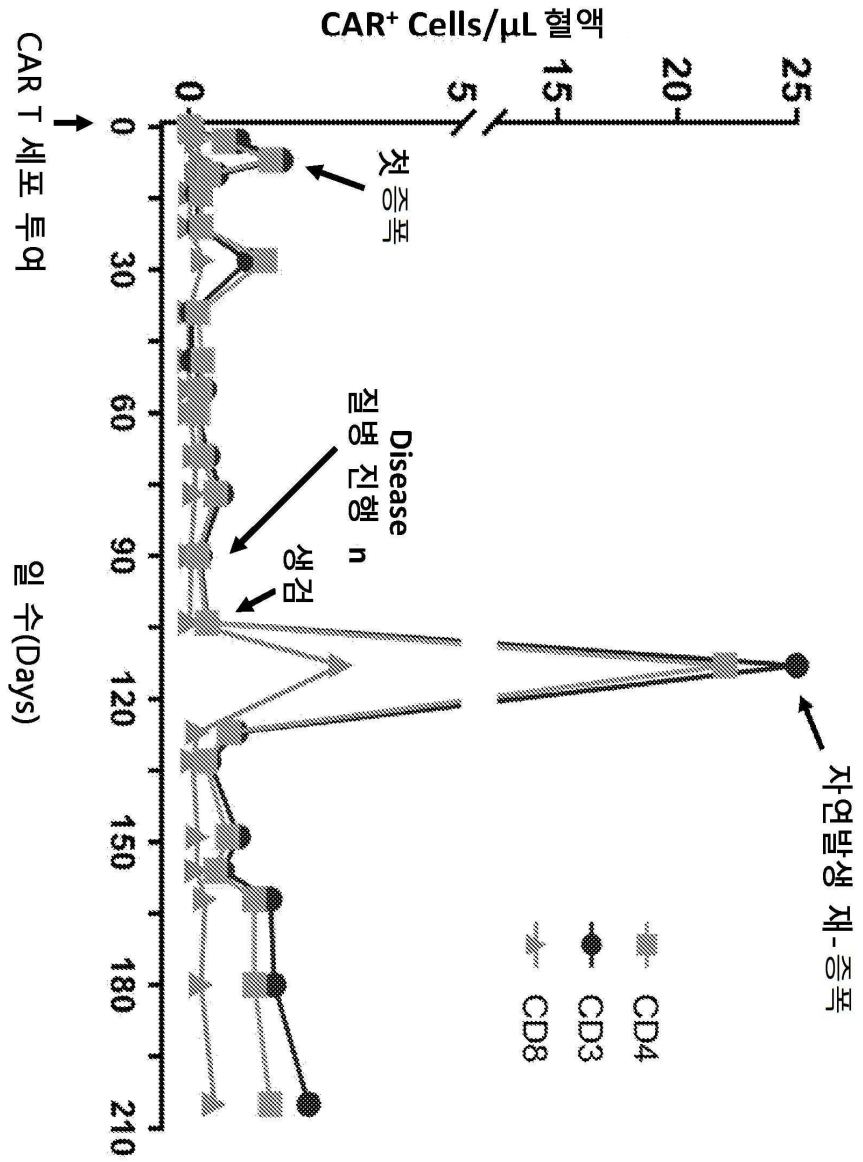
도면11


더 많은 증식,
더 낮은 MFI
CTV MFI
0
200
400
600
800
CD8
CD4
72hr
무자극
Veh CD3
Len CD3
Cell Trace Violet
염료 희석

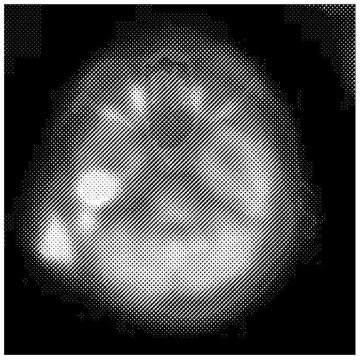
도면12


12a
CD3+/CAR+
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
주입 후 일 수
1
2
4
8
11
15
22
29
Month 2
Month 3
Month 6
PD
CR + PR
12b
CD3+/CAR+
0.001
0.01
0.1
1
10
100
주입 후 일 수
Month 2
Month 3
Month 6
PD
CR + PR
12c
CD4+/CAR+
0.001
0.01
0.1
1
10
100
주입 후 일 수
Month 2
Month 3
Month 6
PD
CR + PR
12d
CD8+/CAR+
0.001
0.01
0.1
1
10
100
주입 후 일 수
Month 2
Month 3
Month 6
PD
CR + PR

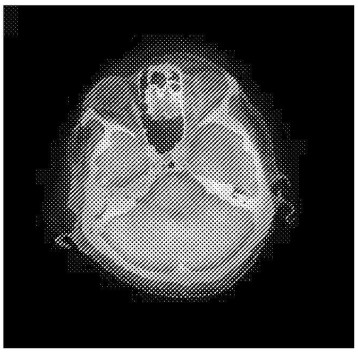
도면13a


CAR+ Cells/μL 혈액
0
5
15
20
25
CAR T 세포 투여
0
30
60
90
120
150
180
210
일 수(Days)
첫 증폭
Disease
질병 진행
n
생검
자연발생 재-증폭
CD4
CD3
CD8

도면13b



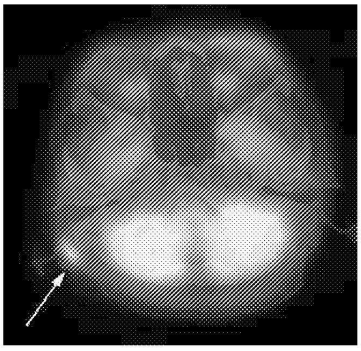
도면13c



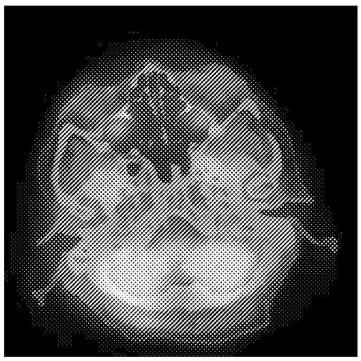
도면13d

도면13e

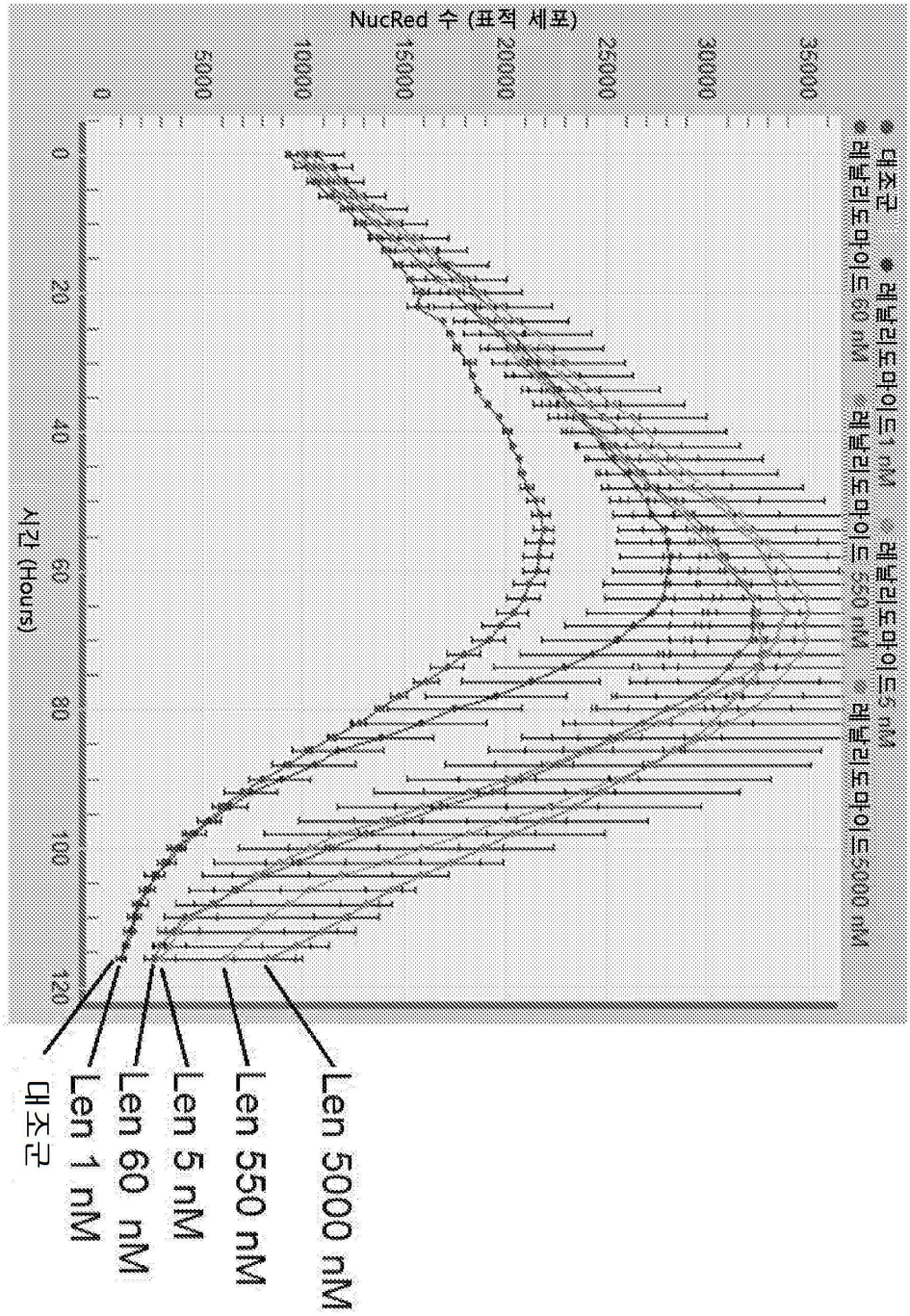
도면13f



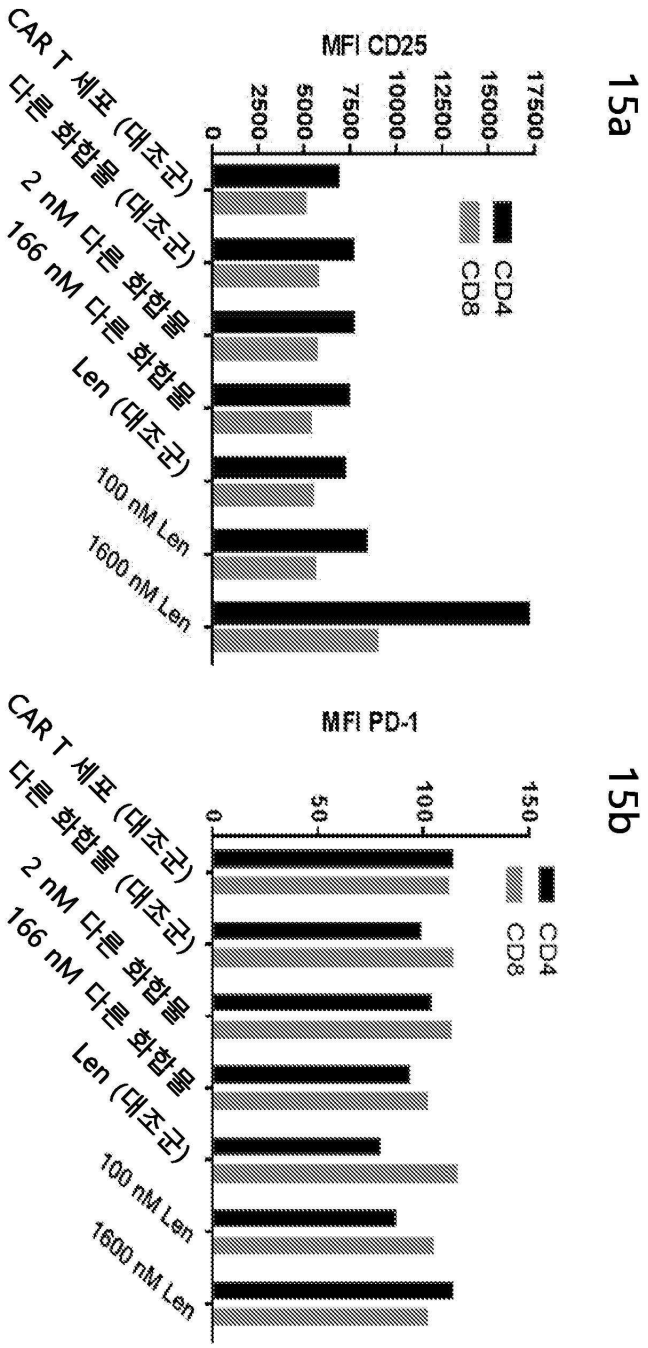
도면13g



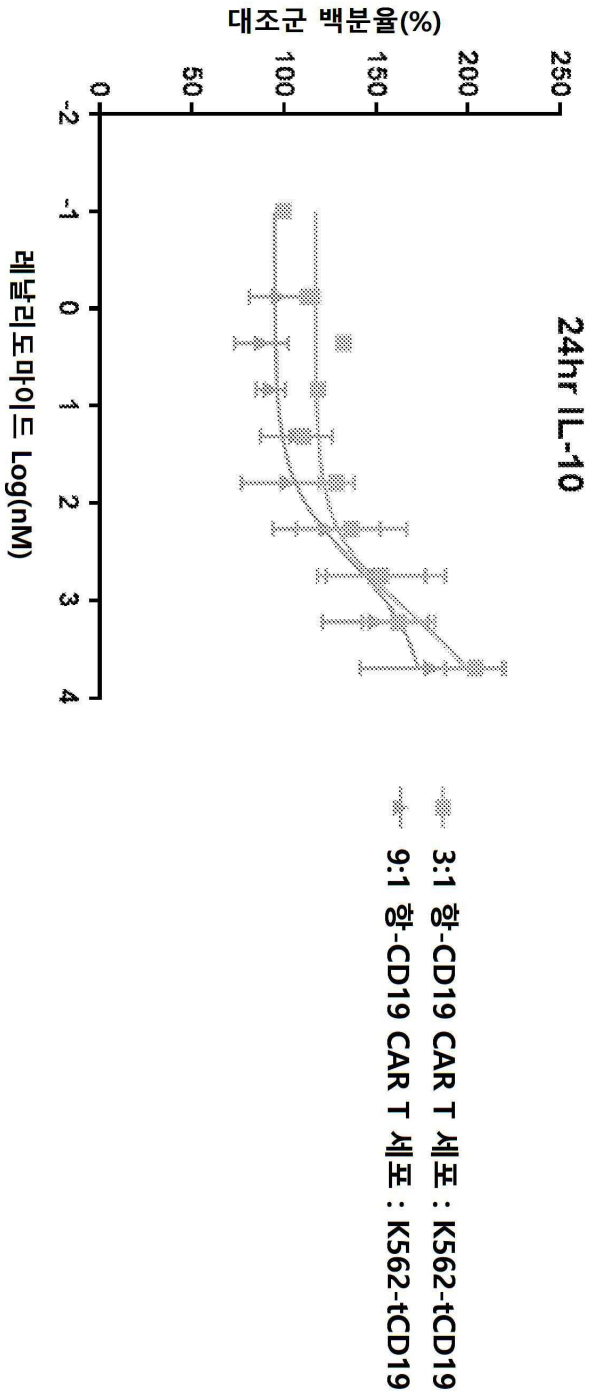
도면14


NucRed 수 (표적 세포)
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
35000
0
20
40
60
80
100
120
시간 (Hours)
대조군
레날리도마이드 1 nM
레날리도마이드 5 nM
레날리도마이드 60 nM
레날리도마이드 550 nM
레날리도마이드 5000 nM
대조군
Len 1 nM
Len 60 nM
Len 5 nM
Len 550 nM
Len 5000 nM

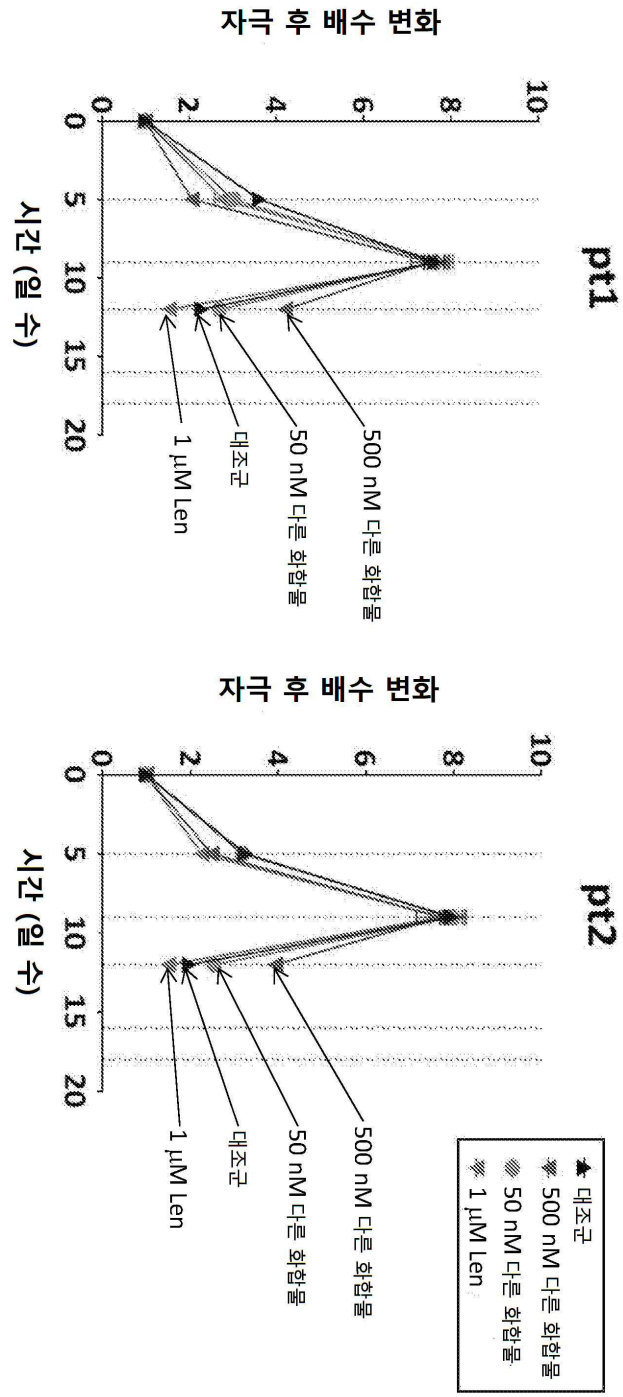
도면15


15a
MFI CD25
0
2500
5000
7500
10000
12500
15000
17500
CD4
CD8
CAR T 세포 (대조군)
다른 화합물 (대조군)
2 nM 다른 화합물
166 nM 다른 화합물
Len (대조군)
100 nM Len
1600 nM Len
15b
MFI PD-1
0
50
100
150
CD4
CD8
CAR T 세포 (대조군)
다른 화합물 (대조군)
2 nM 다른 화합물
166 nM 다른 화합물
Len (대조군)
100 nM Len
1600 nM Len

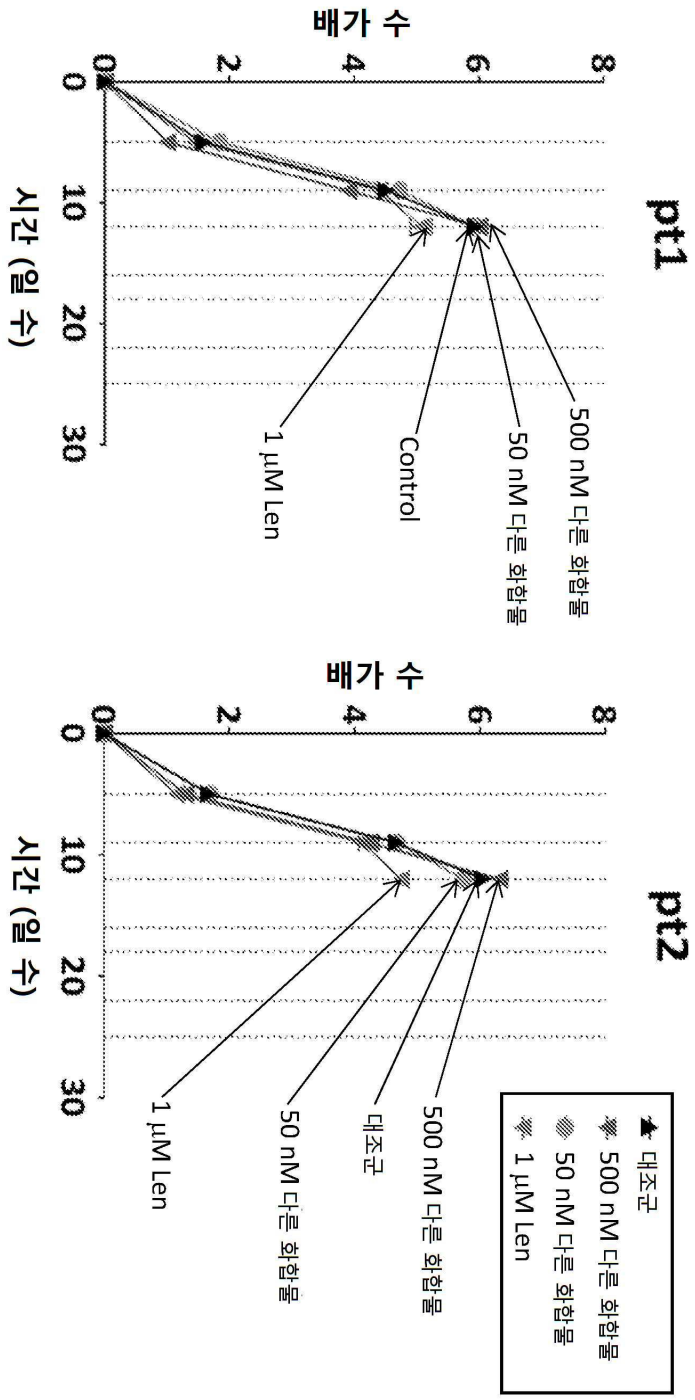
도면16


대조군 백분율(%)
250
200
150
100
50
0
-2
-1
0
1
2
3
4
레날리도마이드 Log(nM)
24hr IL-10
3:1 항-CD19 CAR T 세포 : K562-tCD19
9:1 항-CD19 CAR T 세포 : K562-tCD19

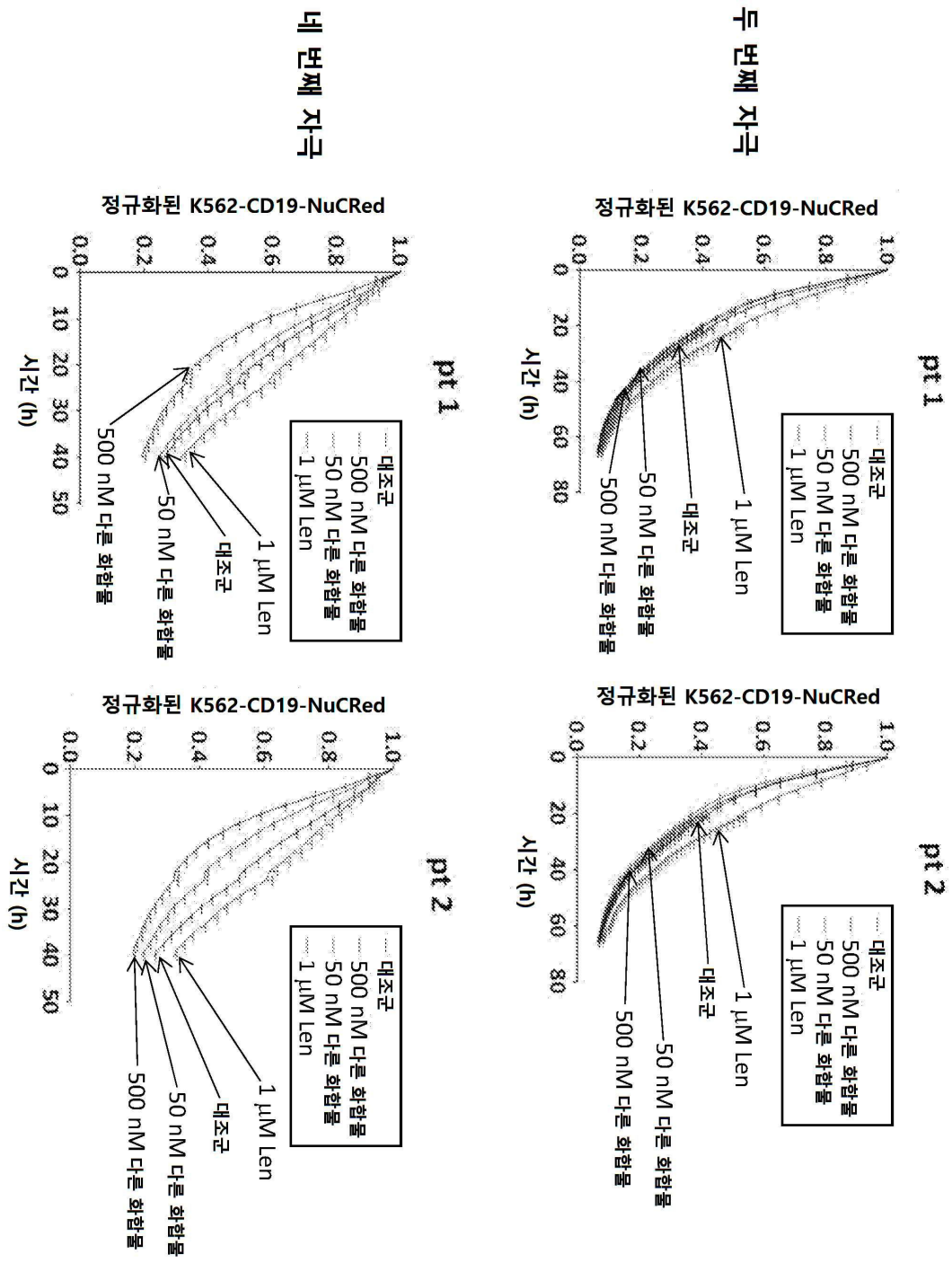
도면17a


자극 후 배수 변화
pt1
시간 (일 수)
0
5
10
15
20
0
2
4
6
8
10
1 μM Len
대조군
50 nM 다르 화합물
500 nM 다르 화합물
자극 후 배수 변화
pt2
시간 (일 수)
대조군
500 nM 다르 화합물
50 nM 다르 화합물
1 μM Len

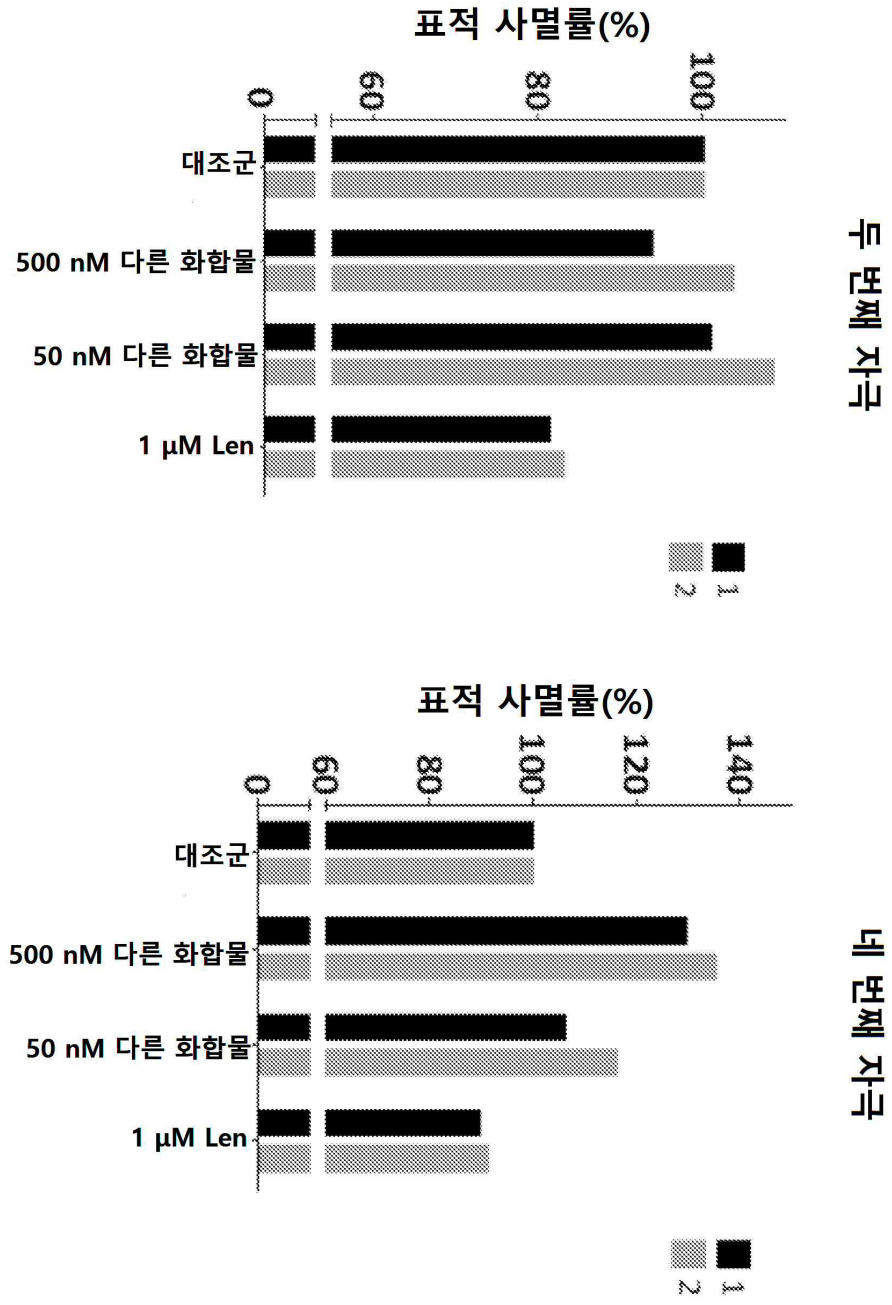
도면17b


pt1
배가 수
0
2
4
6
8
시간 (일 수)
0
10
20
30
1 μM Len
Control
50 nM 다른 화합물
500 nM 다른 화합물
pt2
배가 수
0
2
4
6
8
시간 (일 수)
0
10
20
30
1 μM Len
50 nM 다른 화합물
대조군
500 nM 다른 화합물
대조군
500 nM 다른 화합물
50 nM 다른 화합물
1 μM Len

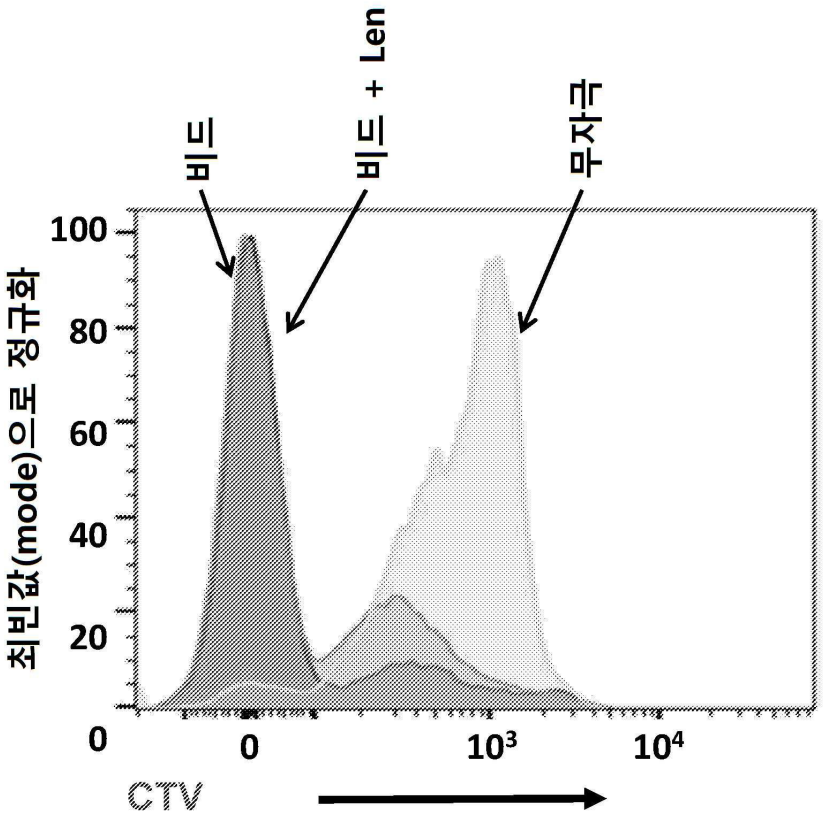
도면18a


두 번째 자극
네 번째 자극
pt 1
pt 2
정규화된 K562-CD19-NuCRed
시간 (h)
대조군
500 nM 다른 화합물
50 nM 다른 화합물
1 μM Len

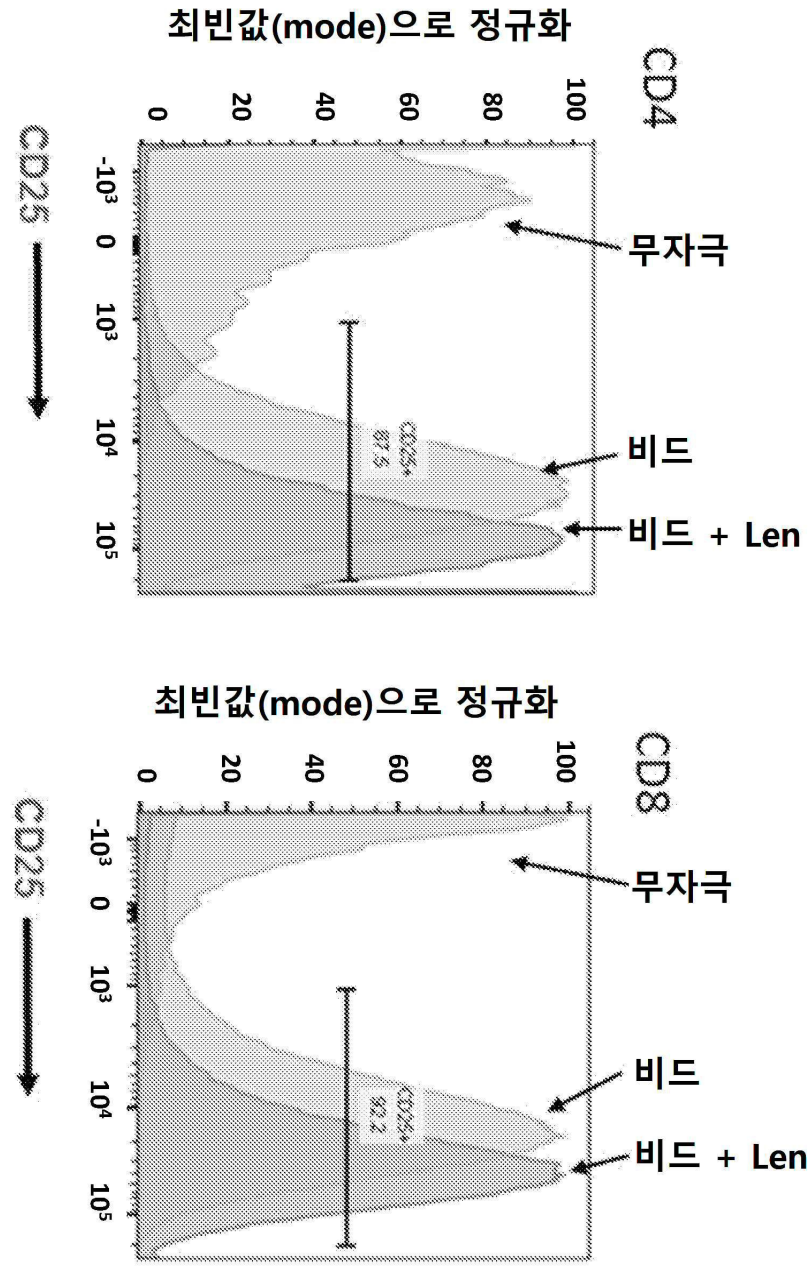
도면18b


표적 사멸률(%)
0
60
80
100
대조군
500 nM 다른 화합물
50 nM 다른 화합물
1 μM Len
2
1
두 번째 자극
표적 사멸률(%)
0
60
80
100
120
140
대조군
500 nM 다른 화합물
50 nM 다른 화합물
1 μM Len
2
1
네 번째 자극

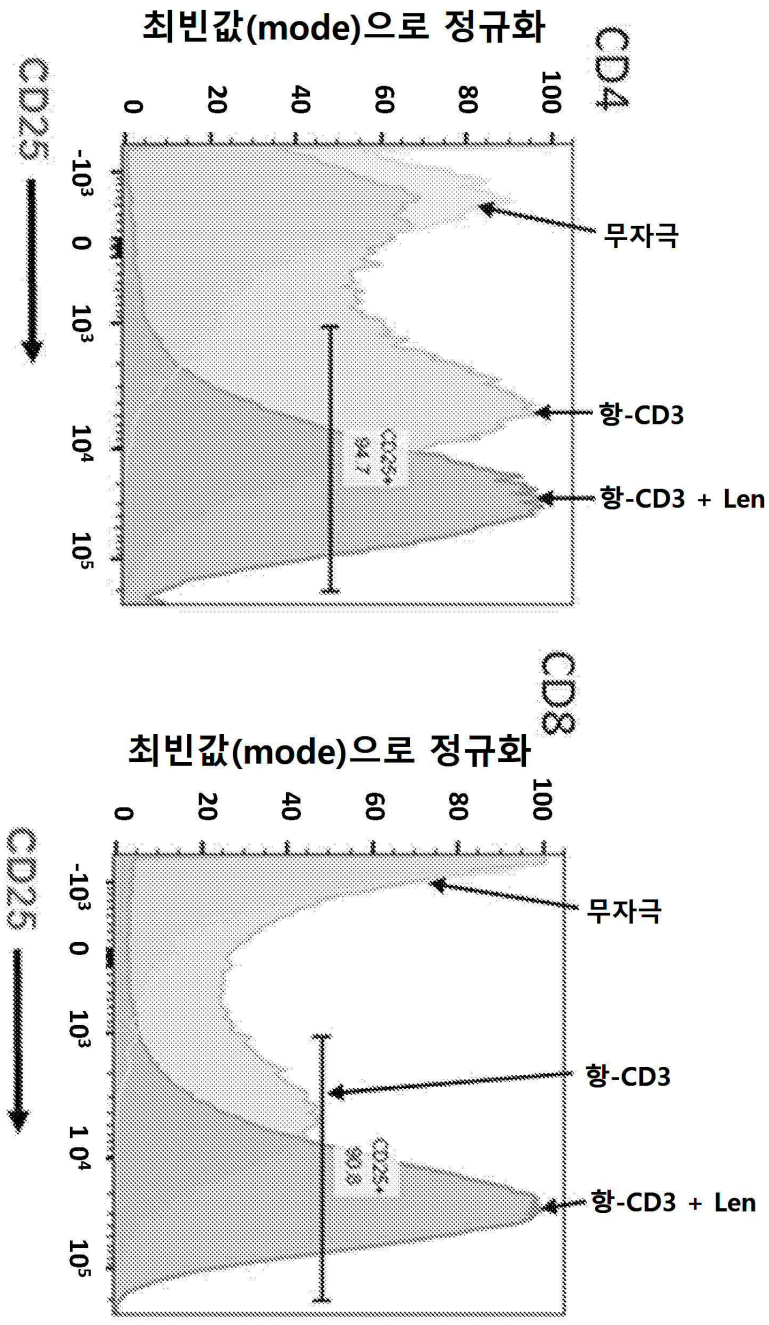
도면19a



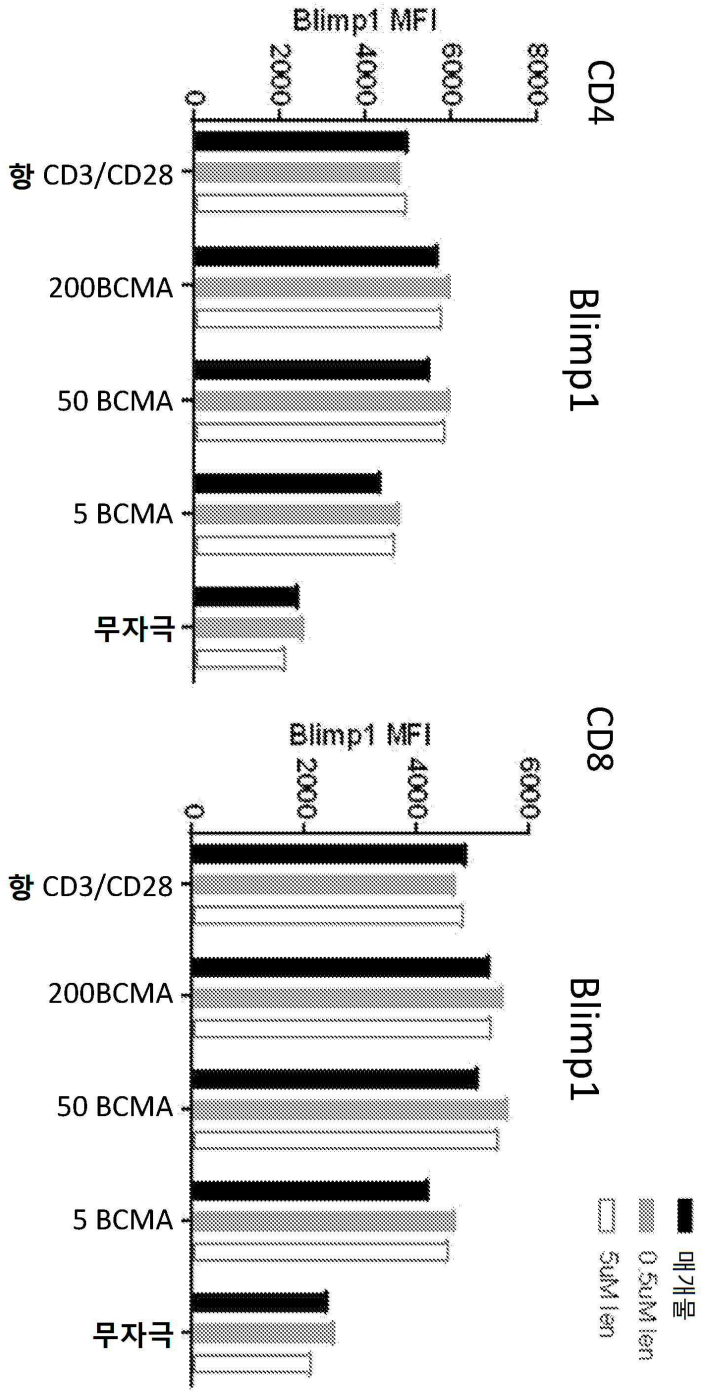
도면19b


최빈값(mode)으로 정규화
CD4
CD25
0
20
40
60
80
100
-10³
0
10³
10⁴
10⁵
무자극
비드
비드 + Len
최빈값(mode)으로 정규화
CD8
CD25
무자극
비드
비드 + Len

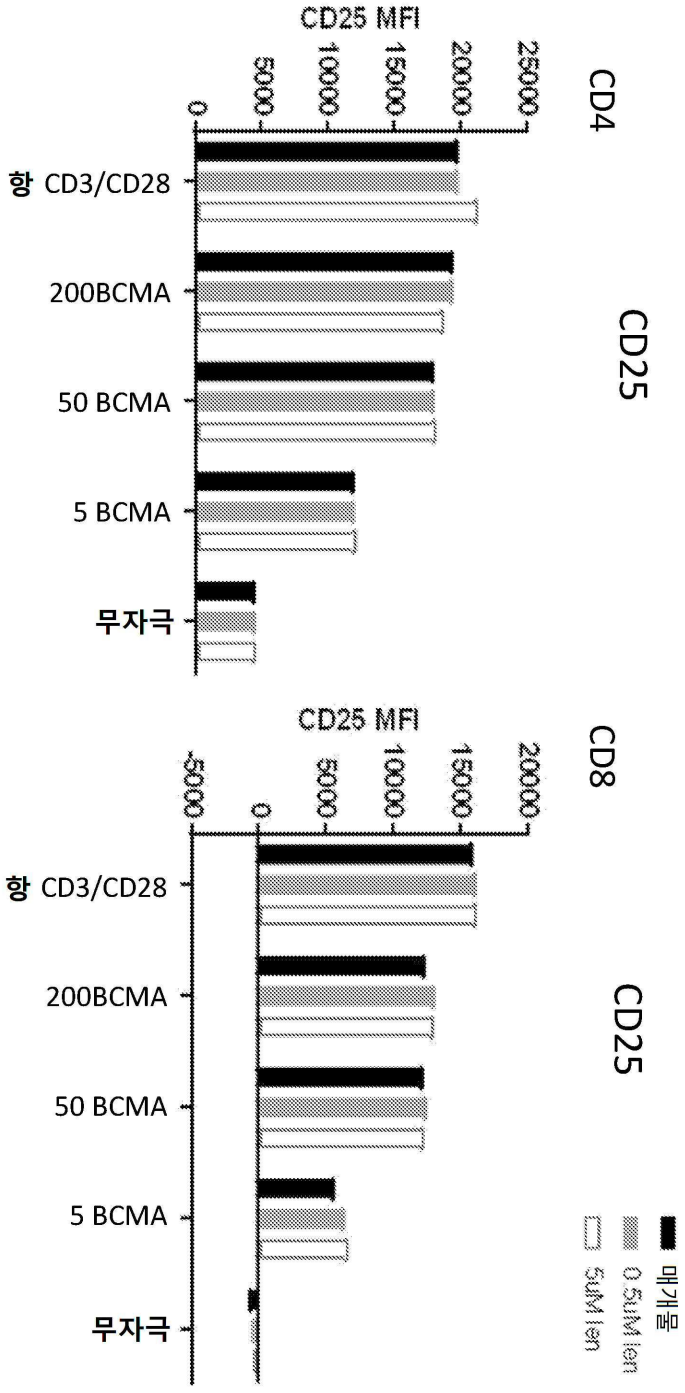
도면19c


최빈값(mode)으로 정규화
CD4
CD25
0
20
40
60
80
100
-10³
0
10³
10⁴
10⁵
무자극
항-CD3
항-CD3 + Len
CD25+
84.7
최빈값(mode)으로 정규화
CD8
CD25
0
20
40
60
80
100
-10³
0
10³
10⁴
10⁵
무자극
항-CD3
항-CD3 + Len
CD25+
69.8

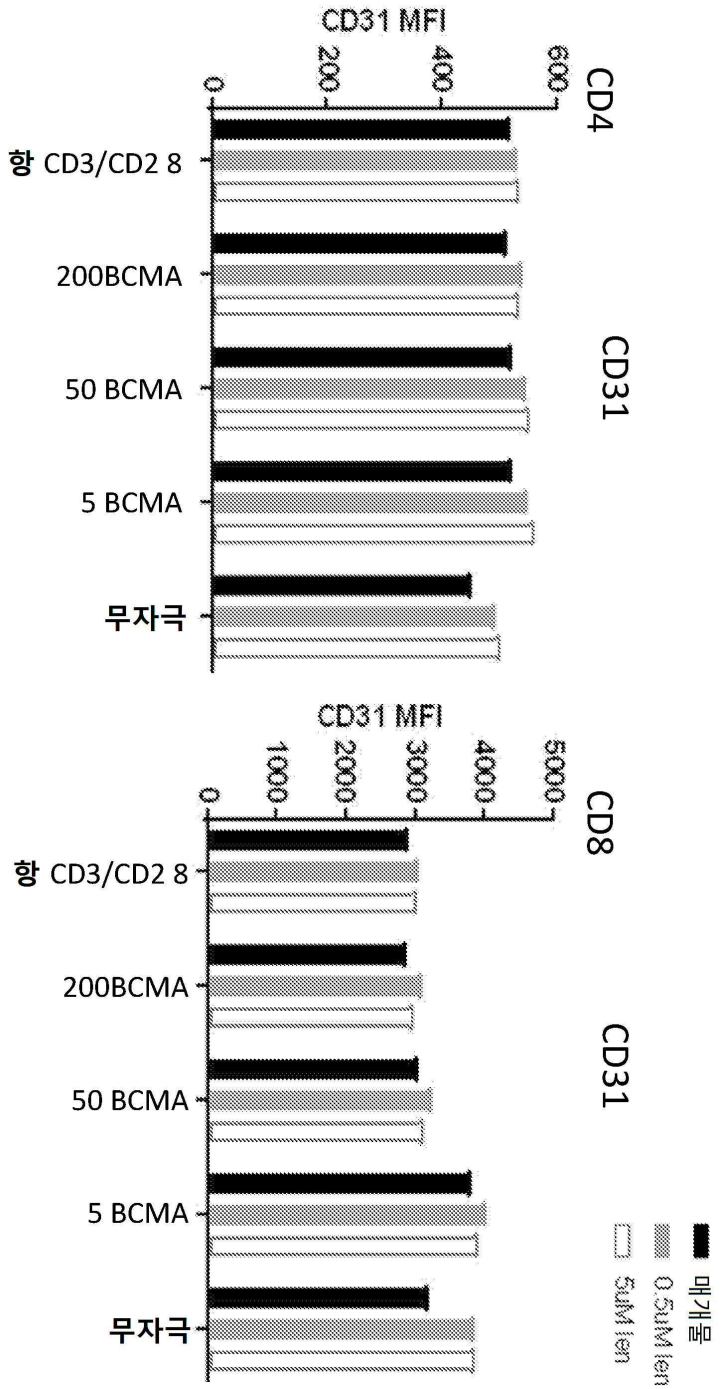
도면20a


Blimp1 MFI
0
2000
4000
6000
8000
CD4
Blimp1
항 CD3/CD28
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
Blimp1 MFI
0
2000
4000
6000
CD8
Blimp1
항 CD3/CD28
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
매개물
0.5uM len
5uM len

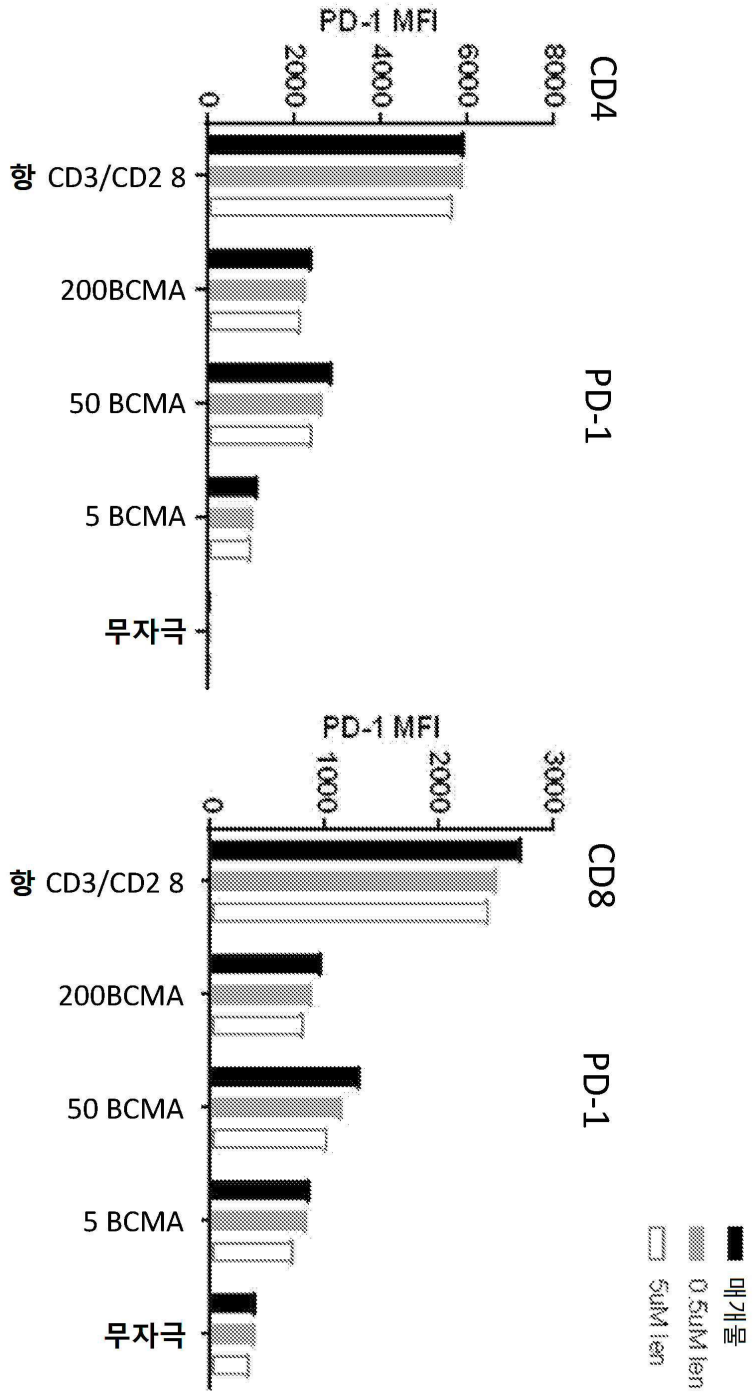
도면20b


CD25 MFI
0
5000
10000
15000
20000
25000
CD4
CD25
항 CD3/CD28
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
CD25 MFI
-5000
0
5000
10000
15000
20000
CD8
CD25
항 CD3/CD28
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
매개물
0.5uM len
5uM len

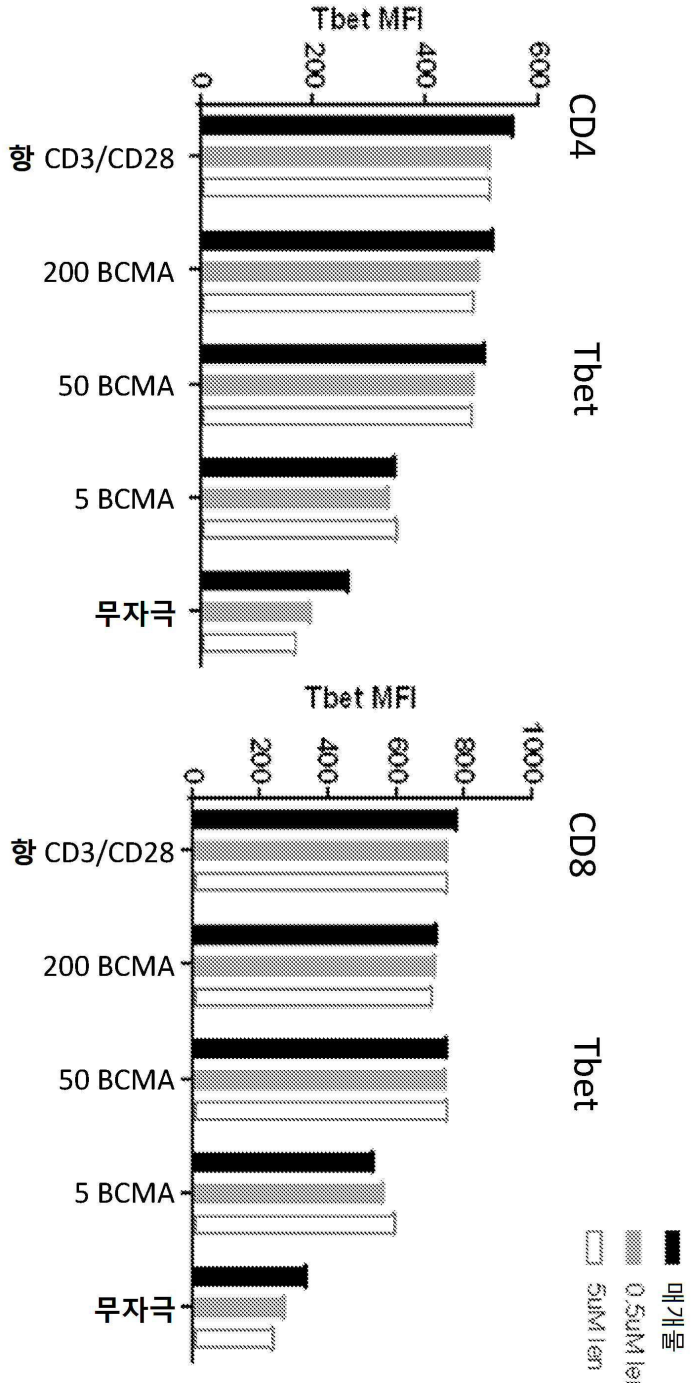
도면20c


CD31 MFI
0
200
400
600
CD4
CD31
항 CD3/CD2 8
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
CD31 MFI
0
1000
2000
3000
4000
5000
CD8
CD31
항 CD3/CD2 8
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
매개물
0.5uM len
5uM len

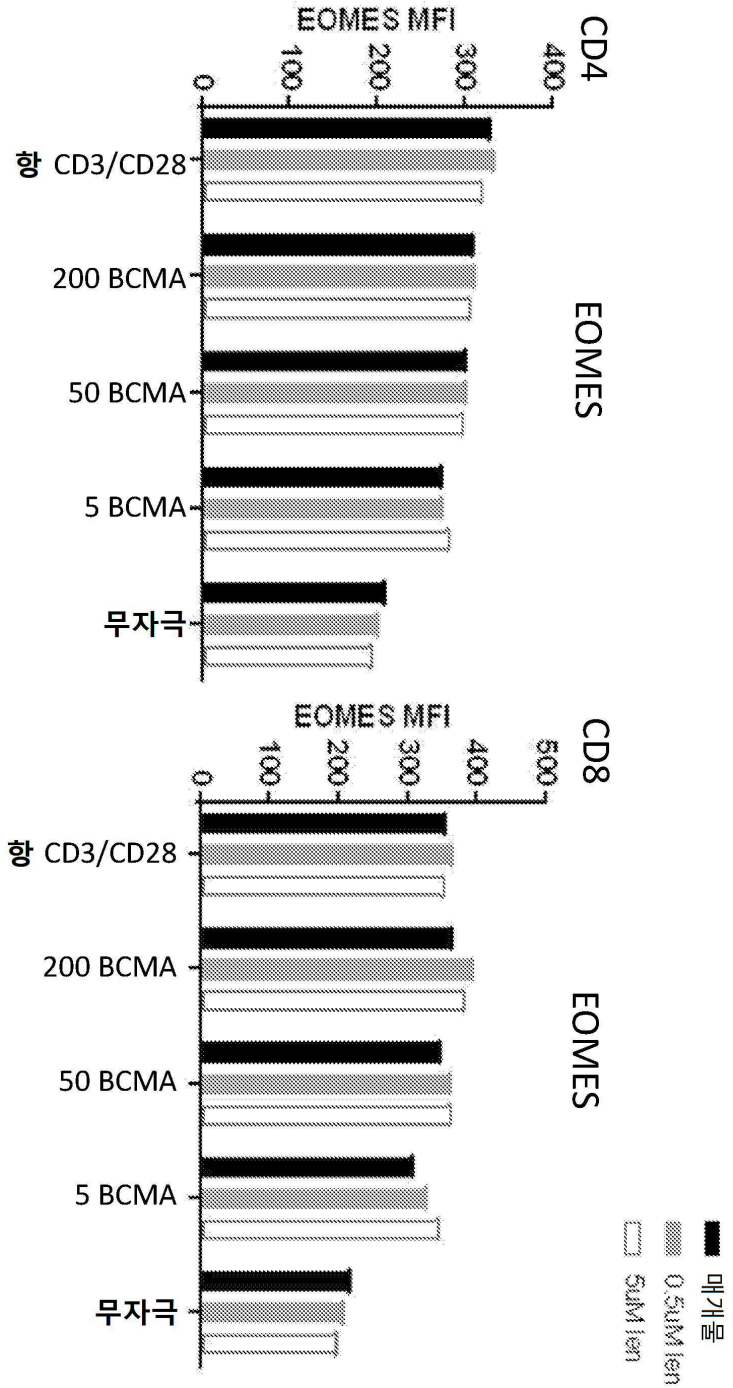
도면20d


PD-1 MFI
0
2000
4000
6000
8000
CD4
PD-1
항 CD3/CD2 8
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
PD-1 MFI
0
1000
2000
3000
CD8
PD-1
항 CD3/CD2 8
200BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
매개물
0.5uM ien
5uM ien

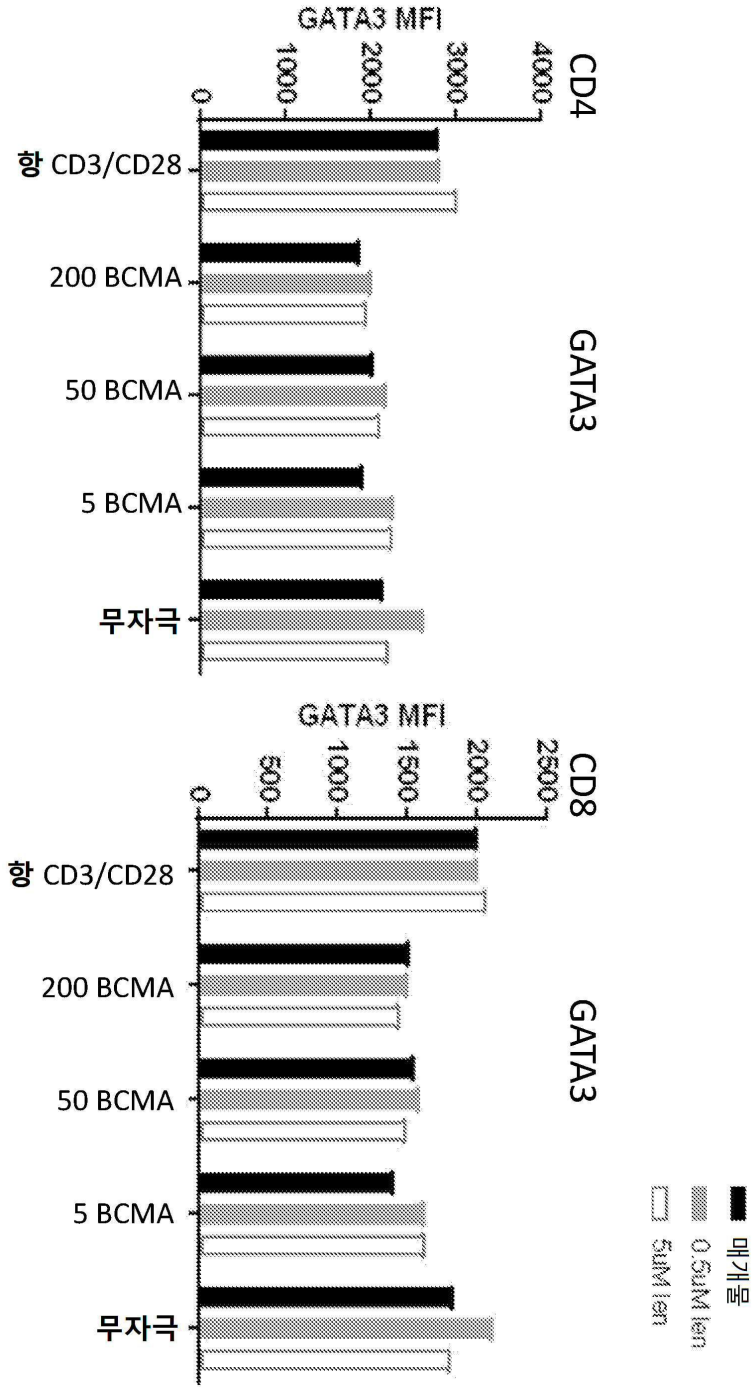
도면20e


Tbet MFI
0
200
400
600
CD4
Tbet
항 CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
Tbet MFI
0
200
400
600
800
1000
CD8
Tbet
항 CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
매개물
0.5uM len
5uM len

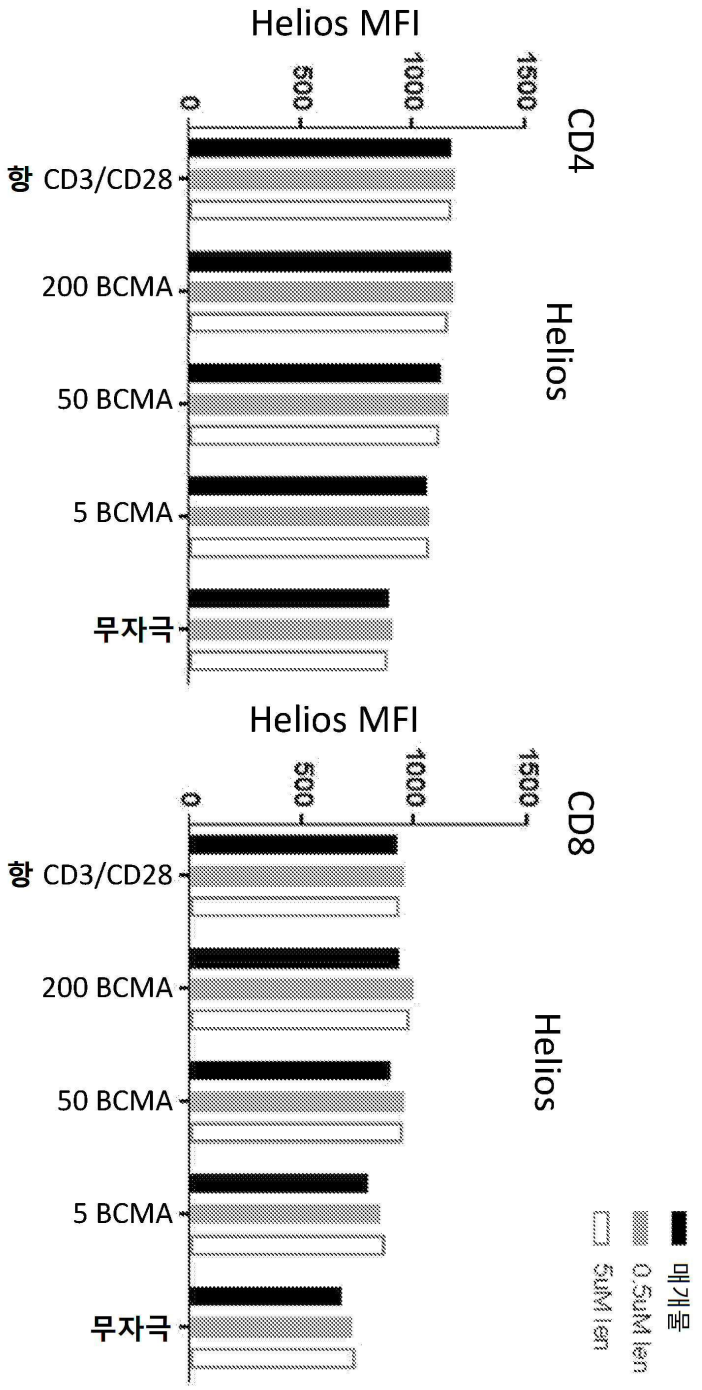
도면20f


CD4
EOMES
EOMES MFI
0
100
200
300
400
항 CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
CD8
EOMES
EOMES MFI
0
100
200
300
400
500
항 CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
매개물
0.5uM Ien
5uM Ien

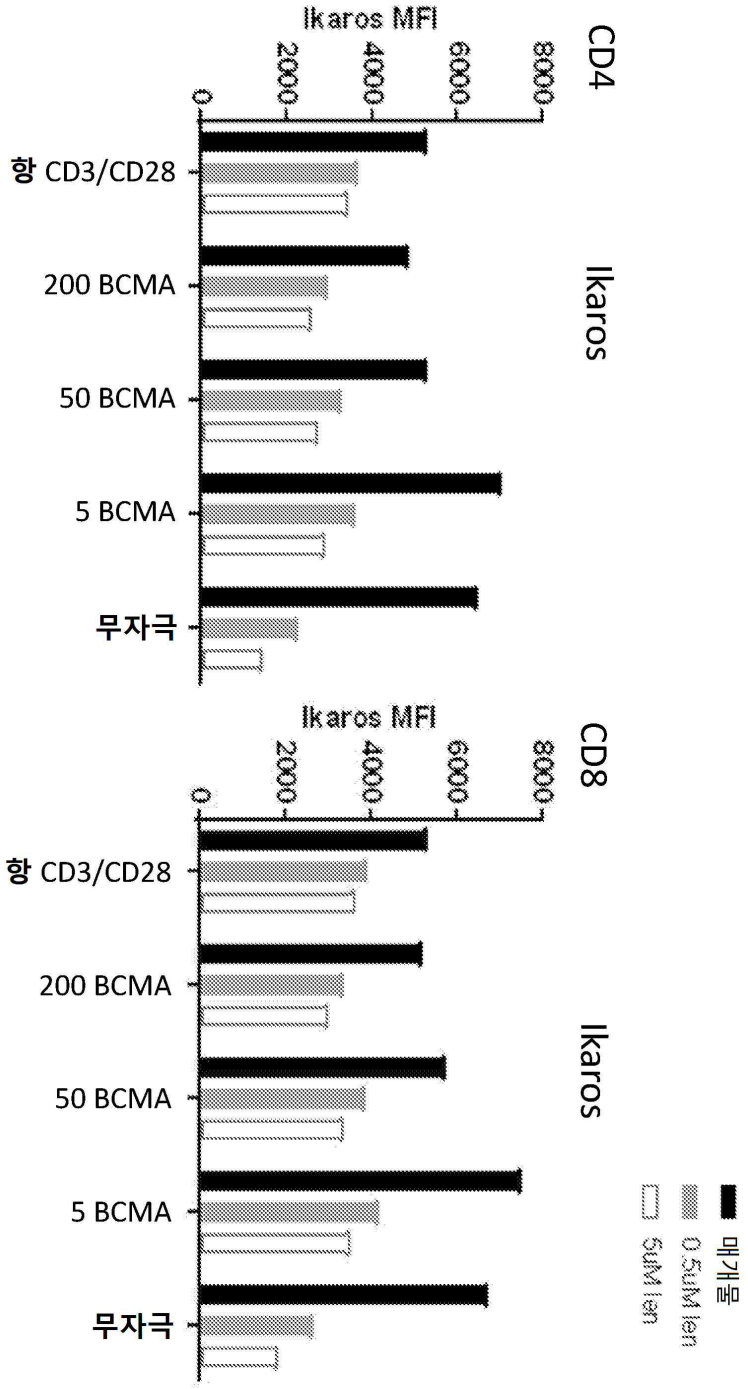
도면20g


GATA3 MFI
0
1000
2000
3000
4000
CD4
GATA3
항 CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
GATA3 MFI
0
500
1000
1500
2000
2500
CD8
GATA3
항 CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
매개물
0.5uM Ien
5uM Ien

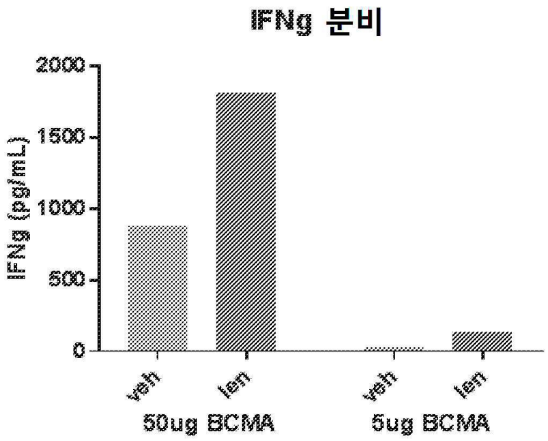
도면20h


Helios MFI
0
500
1000
1500
CD4
Helios
항 CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
Helios MFI
0
500
1000
1500
CD8
Helios
항 CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
매개물
0.5uM len
5uM len

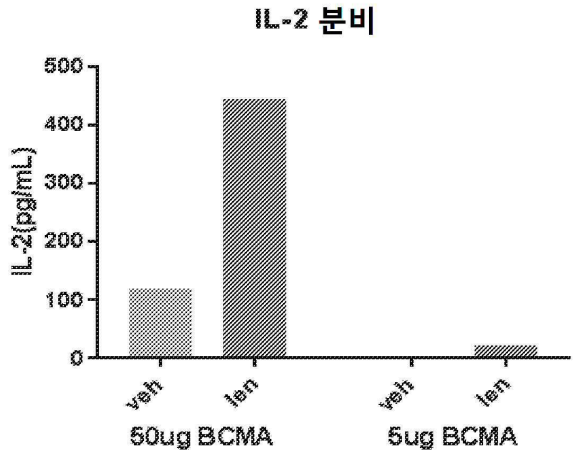
도면20i


Ikaros MFI
0
2000
4000
6000
8000
CD4
Ikaros
항 CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
Ikaros MFI
0
2000
4000
6000
8000
CD8
Ikaros
항 CD3/CD28
200 BCMA
50 BCMA
5 BCMA
무자극
매개물
0.5uM len
5uM len

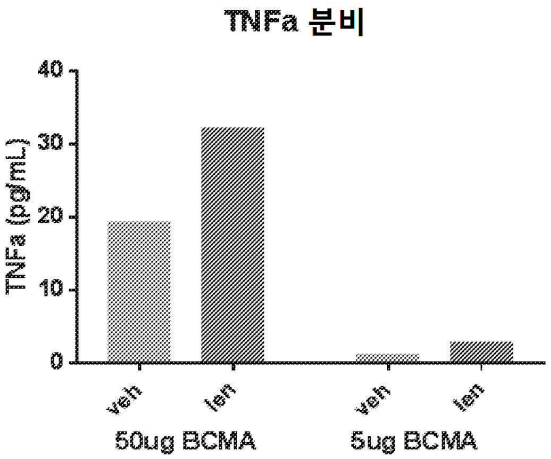
도면21a



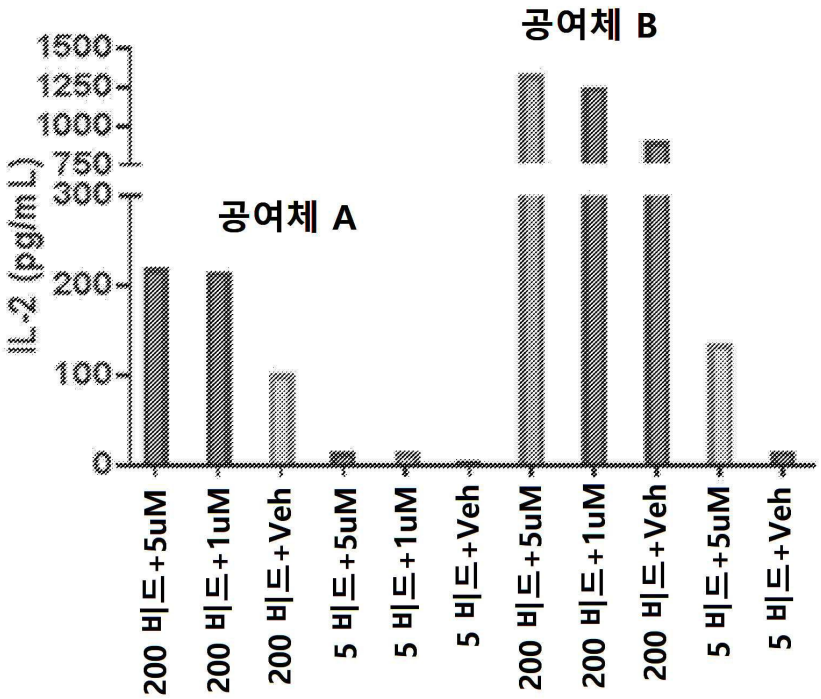
도면21b



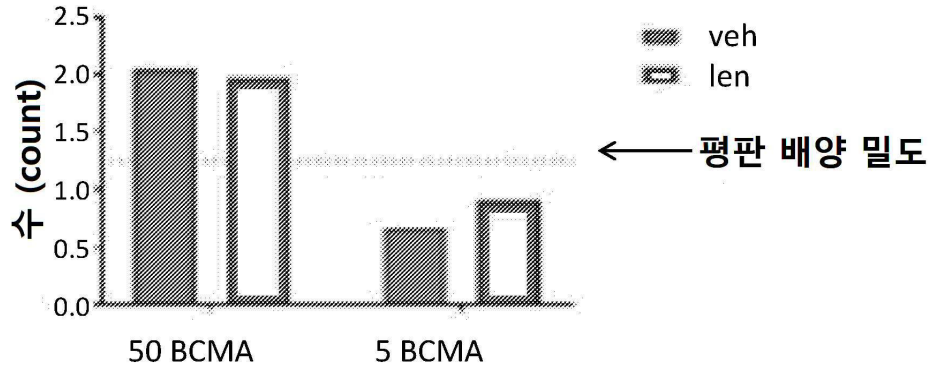
도면21c



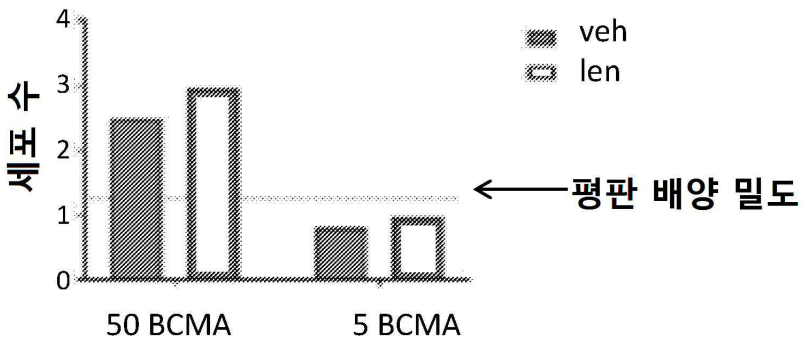
도면21d



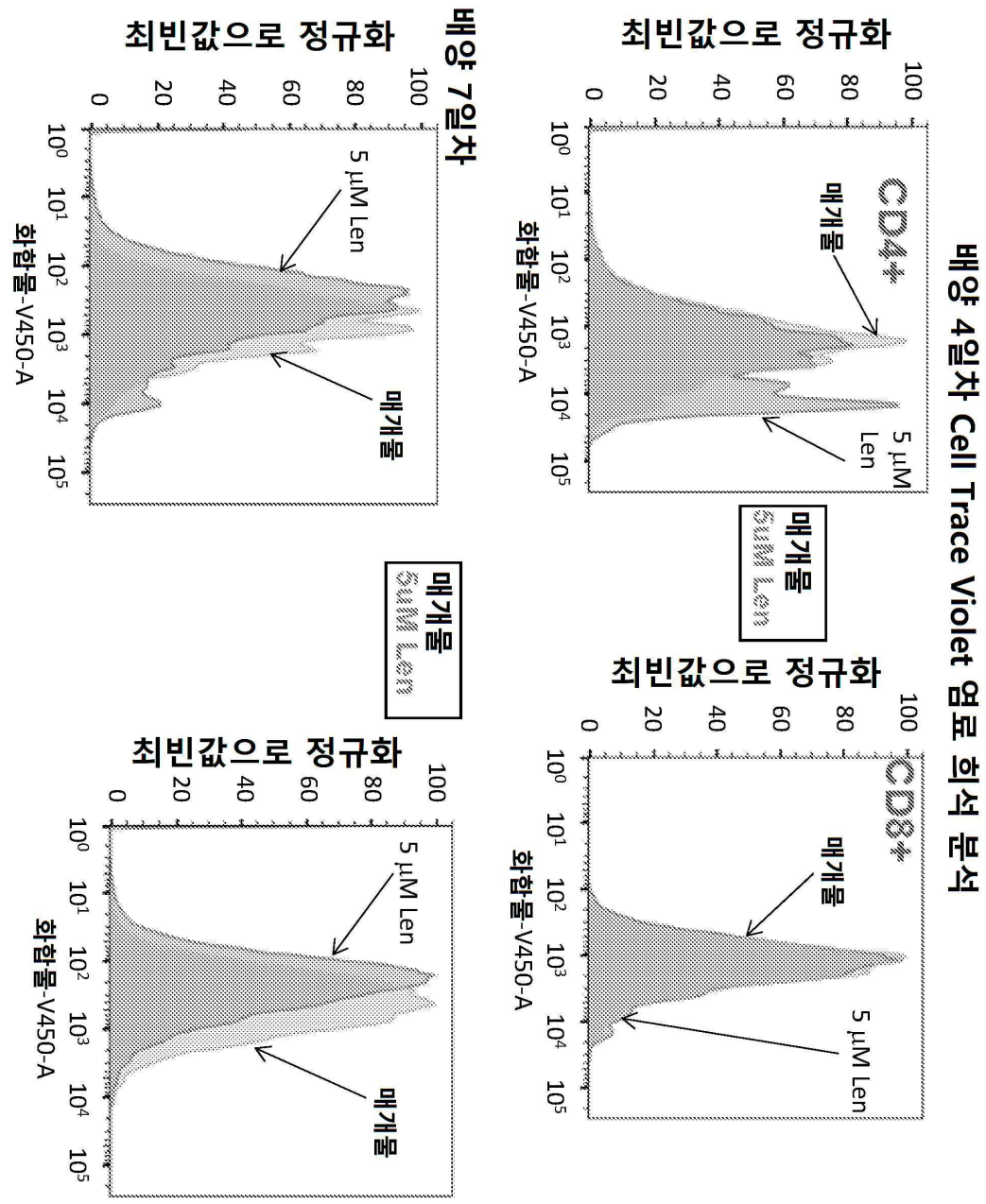
도면21e



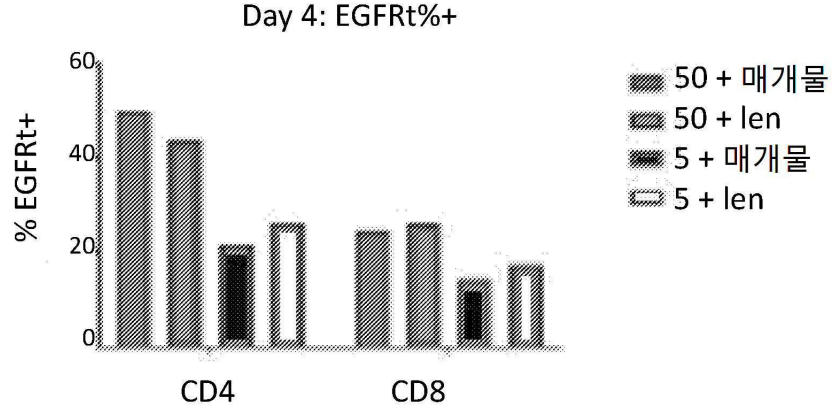
도면21f



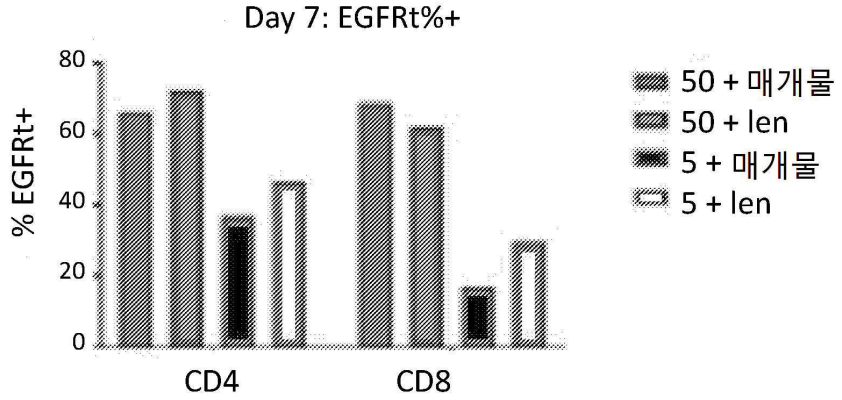
도면21g


배양 4일차 Cell Trace Violet 염료 희석 분석
CD4+
CD8+
최빈값으로 정규화
화합물-V450-A
매개물
5 μM Len
매개물 5uM Len
배양 7일차

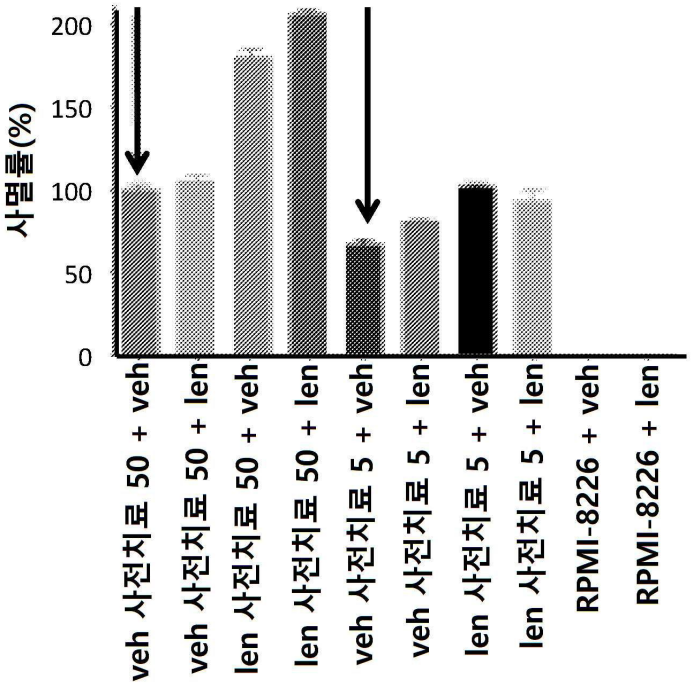
도면21h


Day 4: EGFRt%+
% EGFRt+
CD4
CD8
50 + 매개물
50 + len
5 + 매개물
5 + len

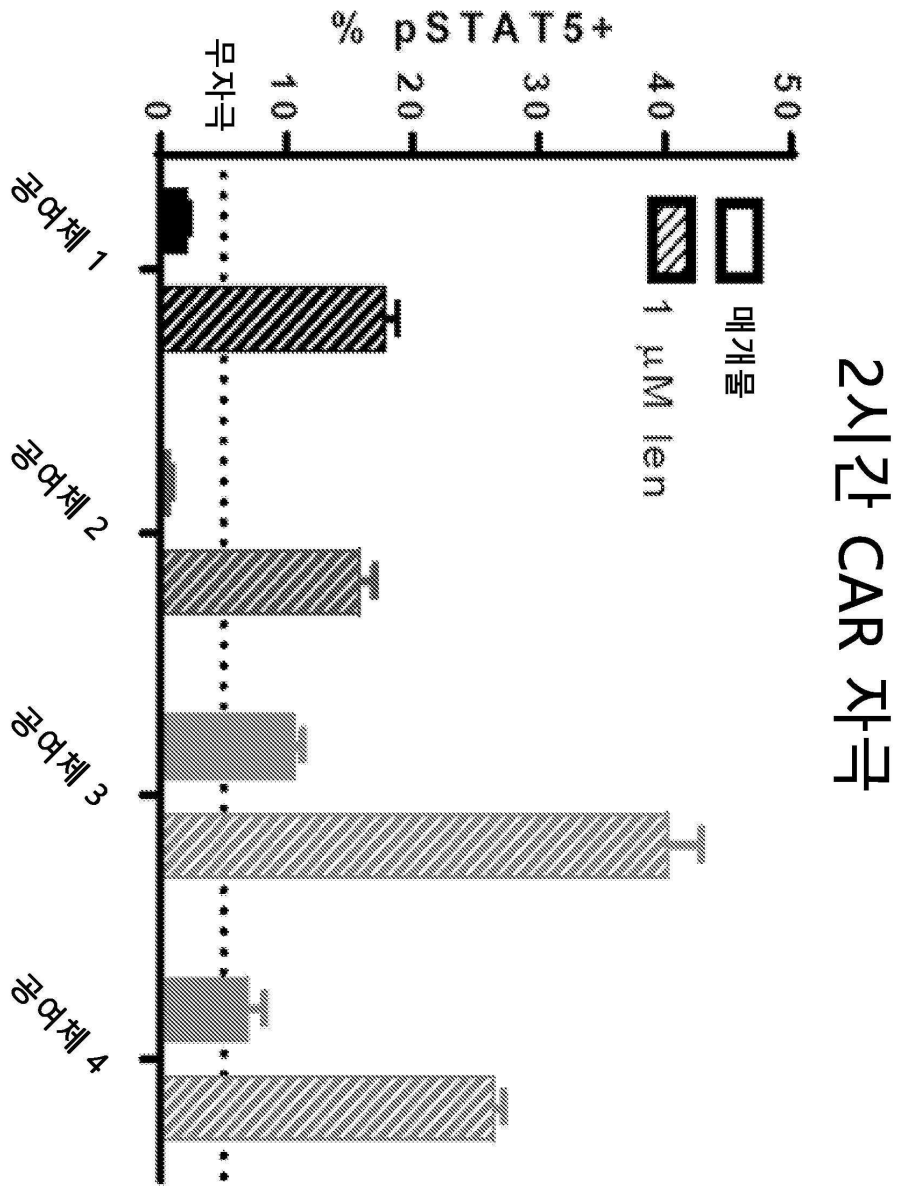
도면21i


Day 7: EGFRt%+
% EGFRt+
80
60
40
20
0
CD4
CD8
50 + 매개물
50 + len
5 + 매개물
5 + len

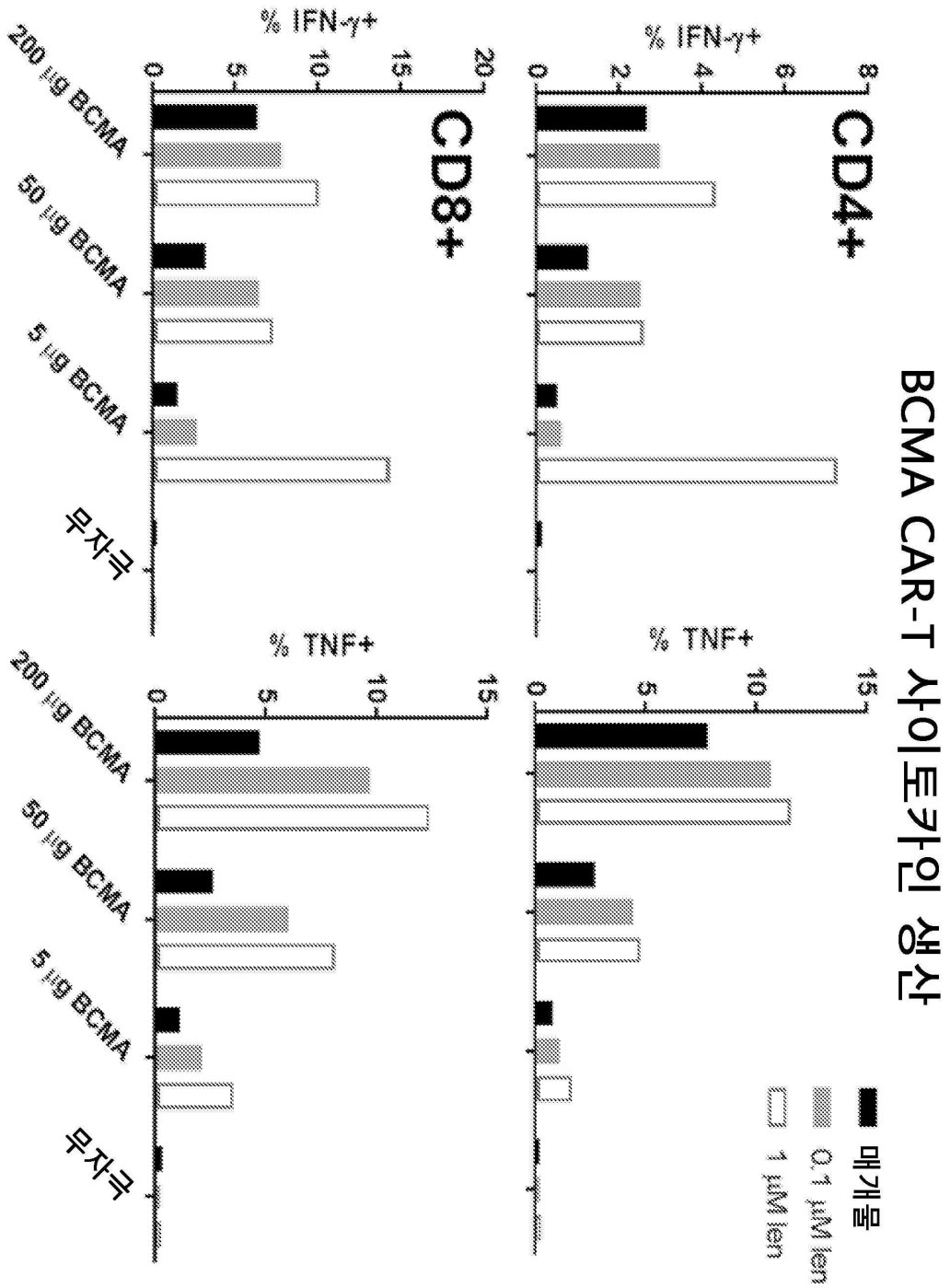
도면21j


사멸률(%)
200
150
100
50
0
veh 사전치료 50 + veh
veh 사전치료 50 + len
len 사전치료 50 + veh
len 사전치료 50 + len
veh 사전치료 5 + veh
veh 사전치료 5 + len
len 사전치료 5 + veh
len 사전치료 5 + len
RPMI-8226 + veh
RPMI-8226 + len

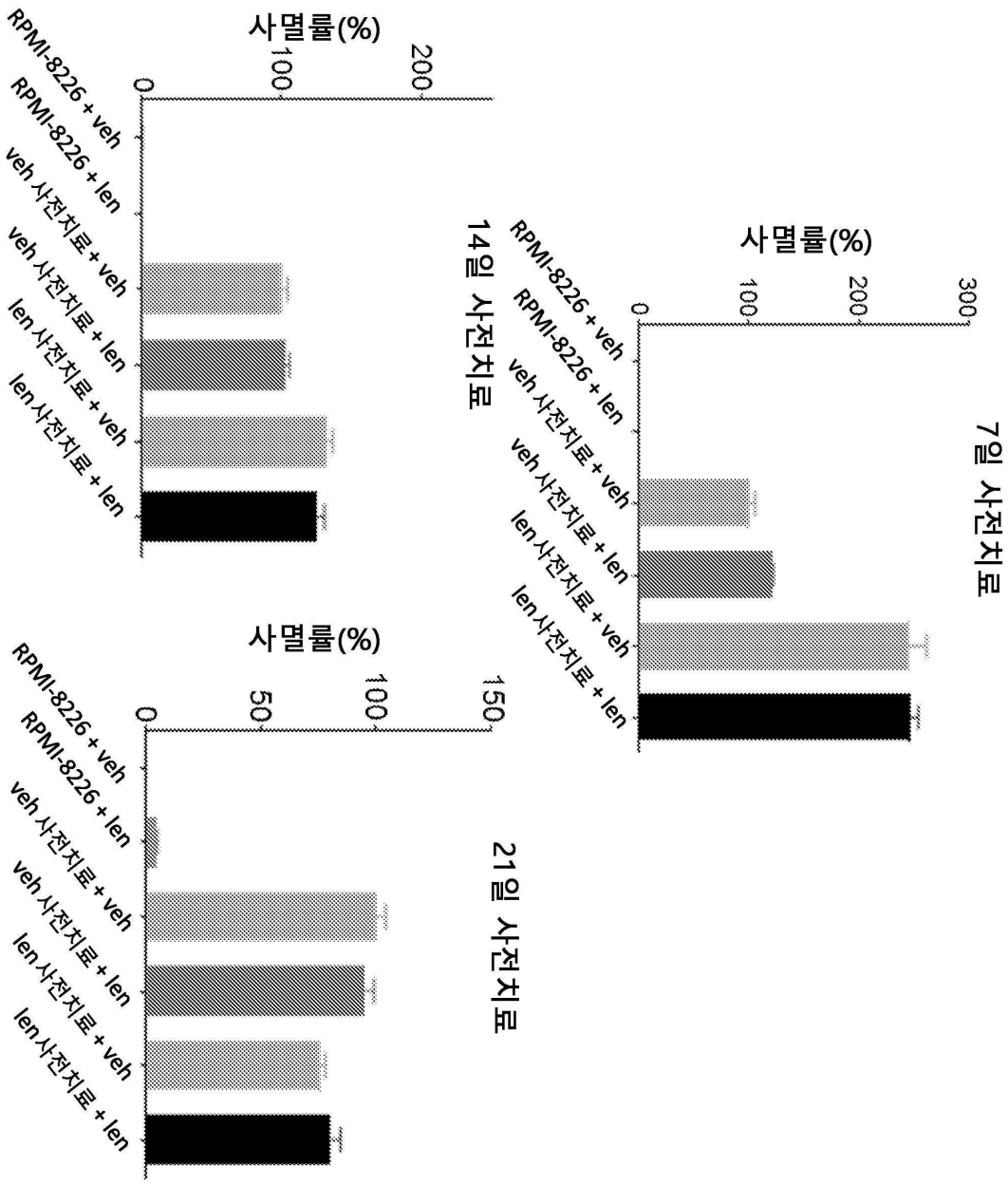
도면22a


2시간 CAR 자극
% pSTAT5+
0
10
20
30
40
50
무자극
매개물
1 μM len
공여체 1
공여체 2
공여체 3
공여체 4

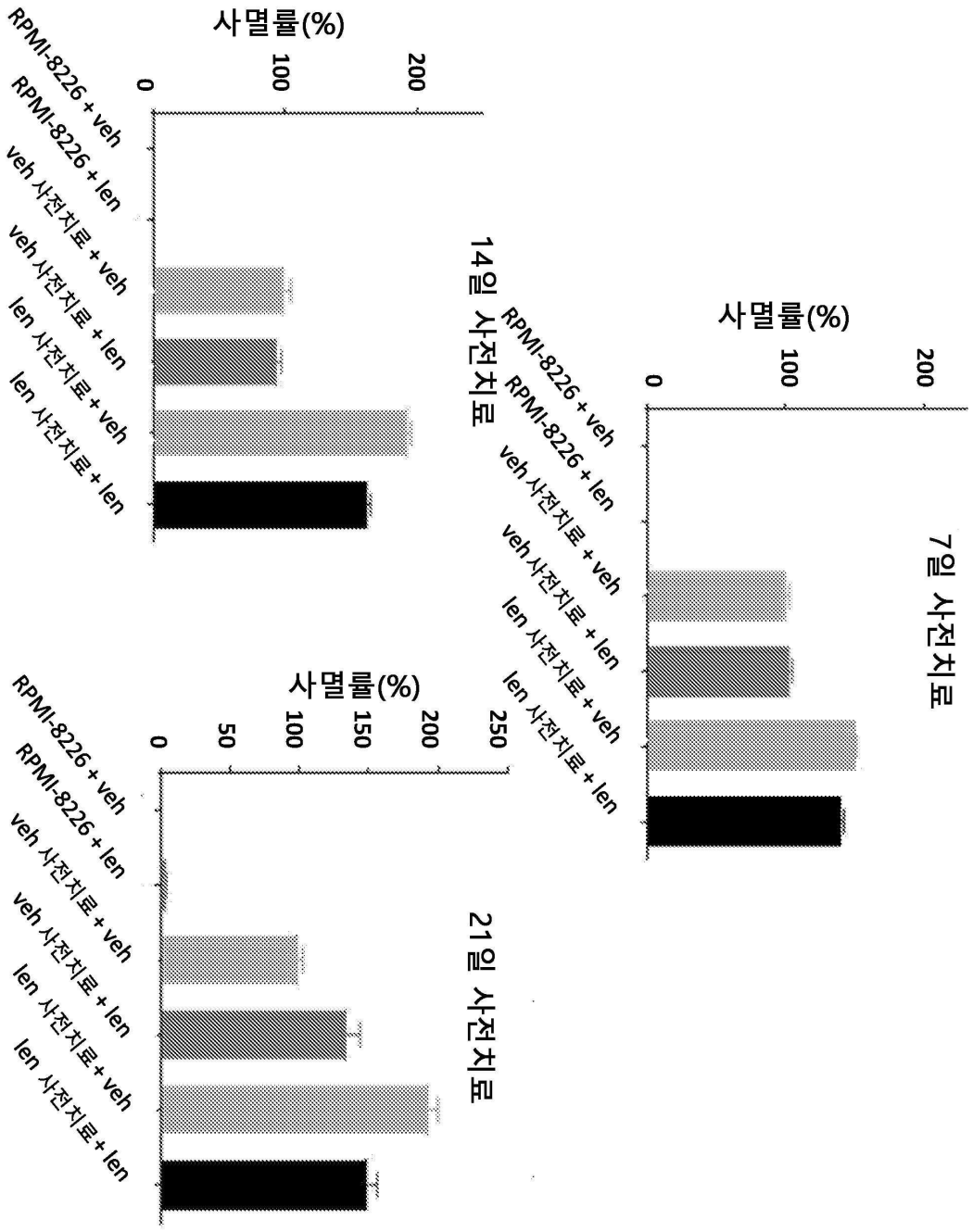
도면22b


BCMA CAR-T 사이토카인 생산
CD4+
CD8+
% IFN-γ+
% TNF+
200 μg BCMA
50 μg BCMA
5 μg BCMA
무자극
매개물
0.1 μM len
1 μM len

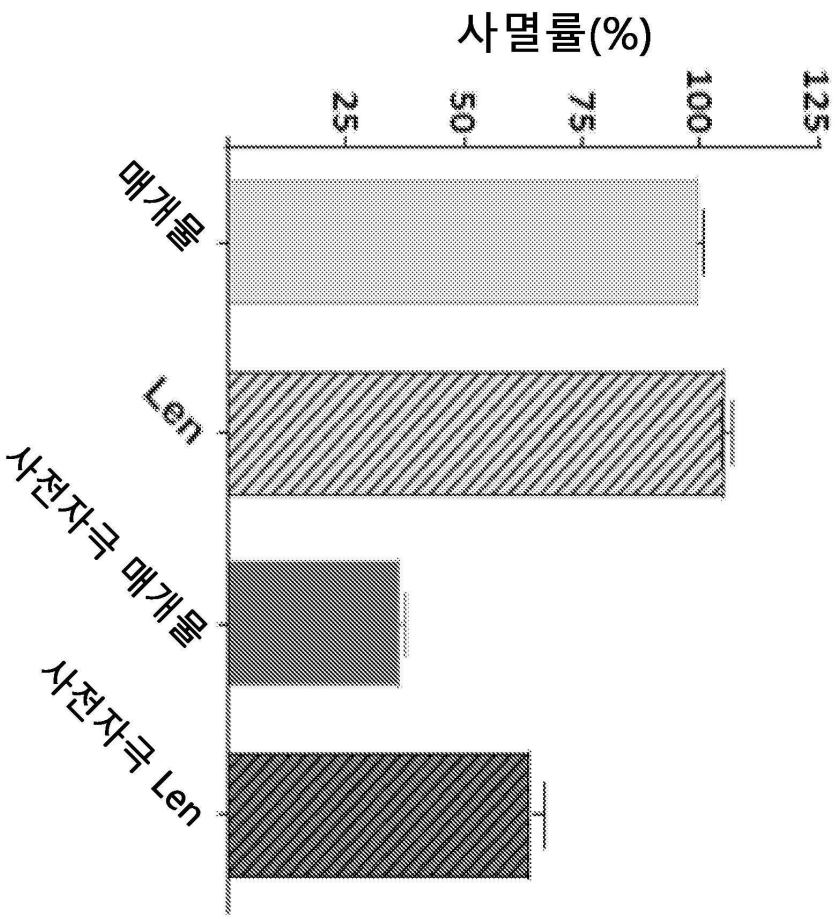
도면23a


7일 사전치료
14일 사전치료
21일 사전치료
사멸률(%)
0
100
200
300
50
150
RPMI-8226 + veh
RPMI-8226 + len
veh 사전치료 + veh
veh 사전치료 + len
len 사전치료 + veh
len 사전치료 + len

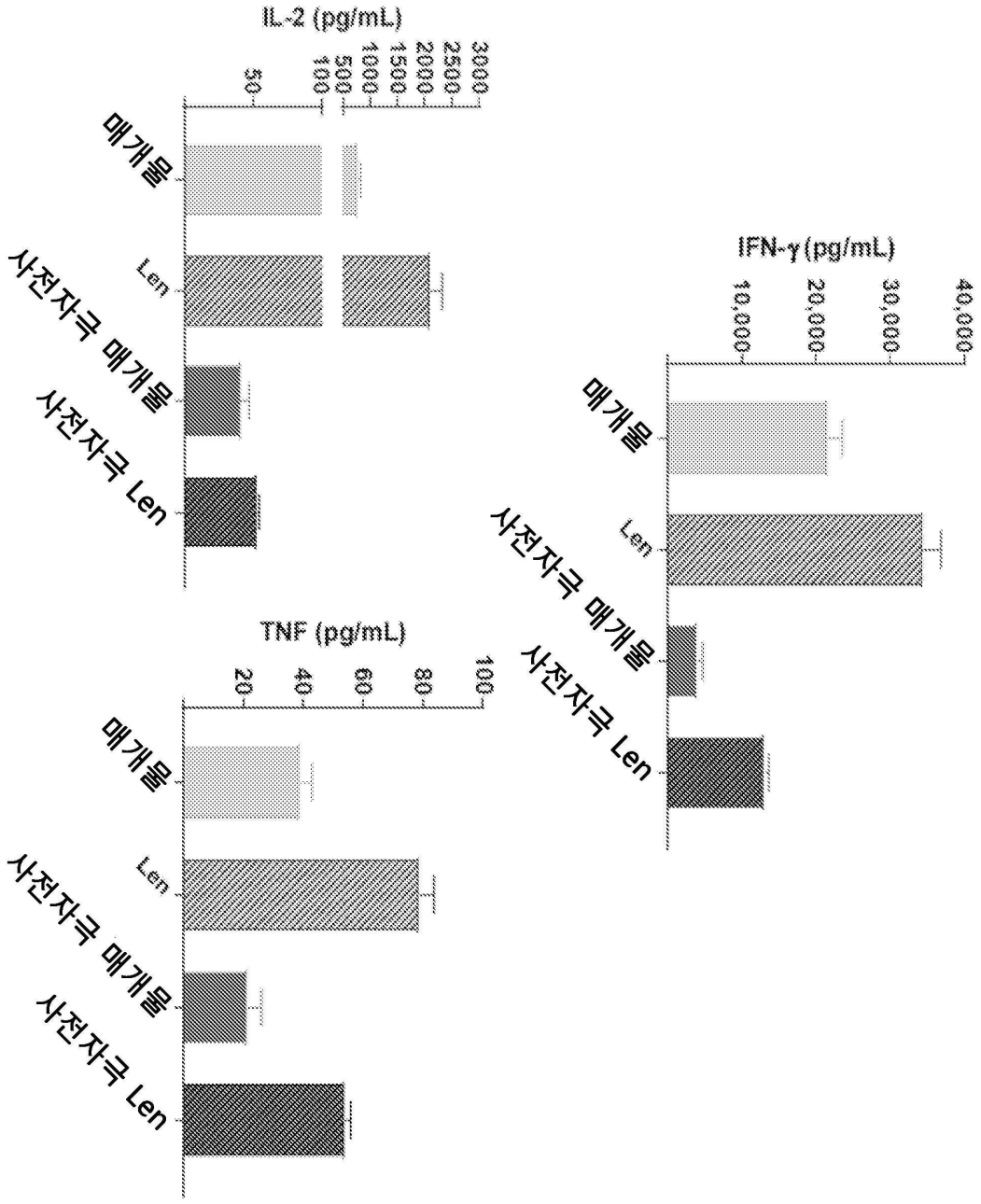
도면23b


7일 사전치료
14일 사전치료
21일 사전치료
사멸률(%)
0
100
200
50
150
250
RPMI-8226 + veh
RPMI-8226 + len
veh 사전치료 + veh
veh 사전치료 + len
len 사전치료 + veh
len 사전치료 + len

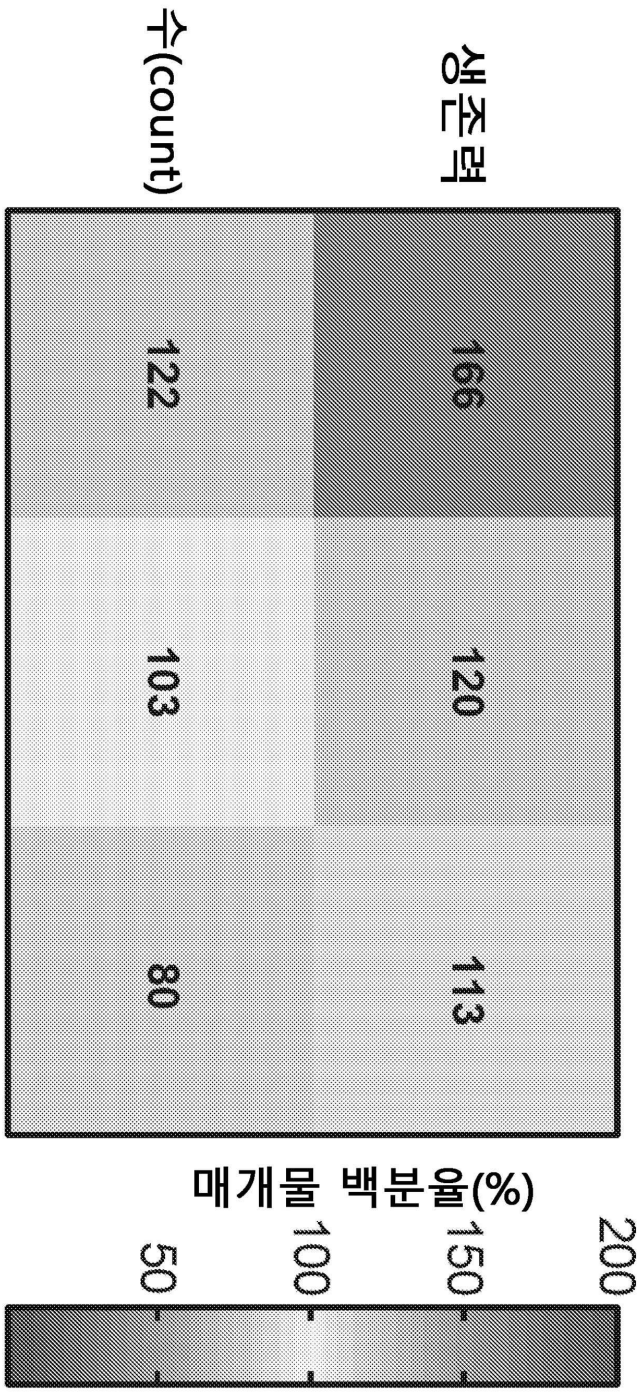
도면24a



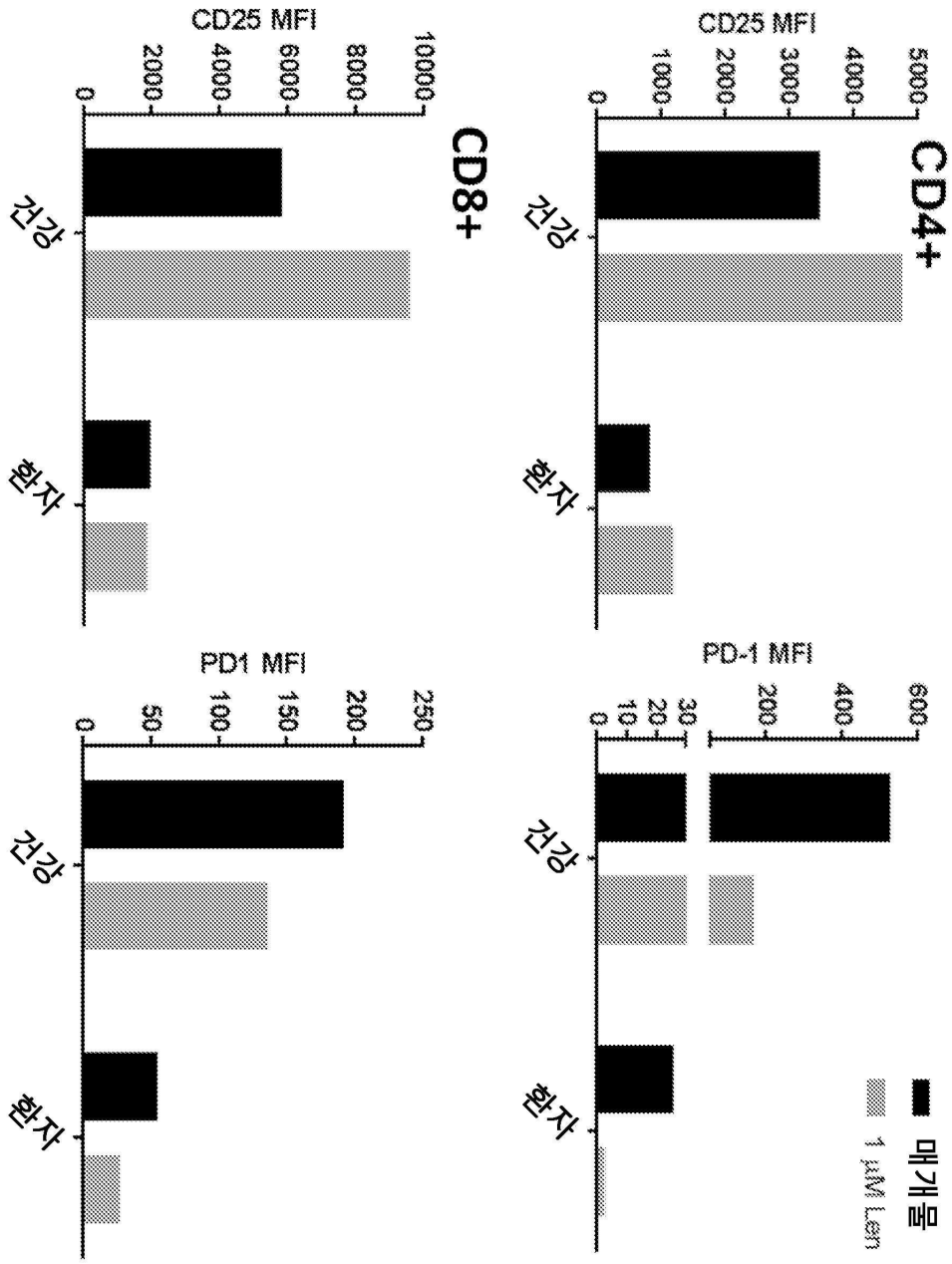
도면24b


IL-2 (pg/mL)
30
100
500
1000
1500
2000
2500
3000
매개물
Len
사전자극 매개물
사전자극 Len
IFN-γ (pg/mL)
10,000
20,000
30,000
40,000
매개물
Len
사전자극 매개물
사전자극 Len
TNF (pg/mL)
20
40
60
80
100
매개물
Len
사전자극 매개물
사전자극 Len

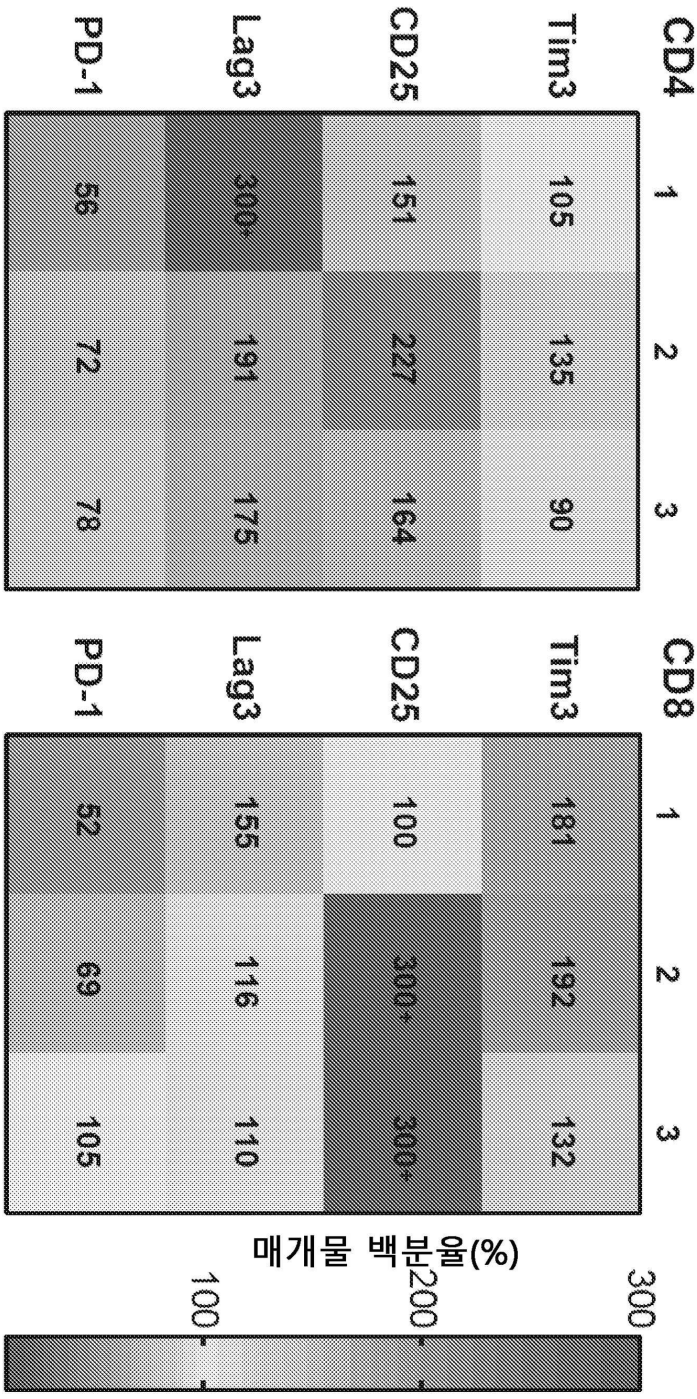
도면24c


생존력
수(count)
건강 1
건강 2
건강 3
166
122
120
103
113
80
매개물 백분율(%)
50
100
150
200

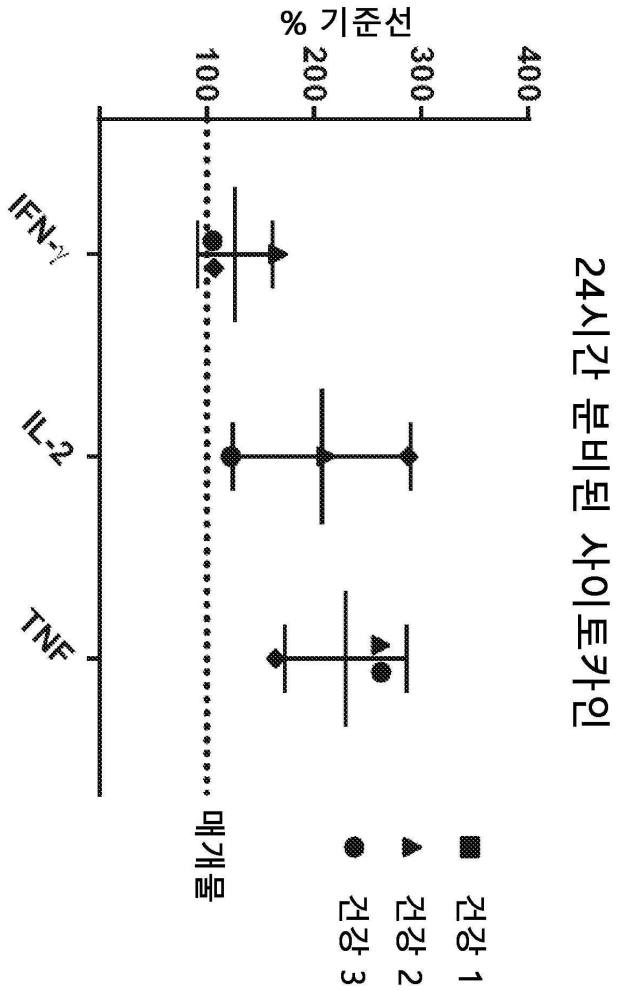
도면24d


CD25 MFI
0
2000
4000
6000
8000
10000
CD8+
건강
환자
CD25 MFI
0
1000
2000
3000
4000
5000
CD4+
건강
환자
PD1 MFI
0
50
100
150
200
250
건강
환자
PD-1 MFI
0
10
20
30
200
400
600
건강
환자
매개물
1 μM Len

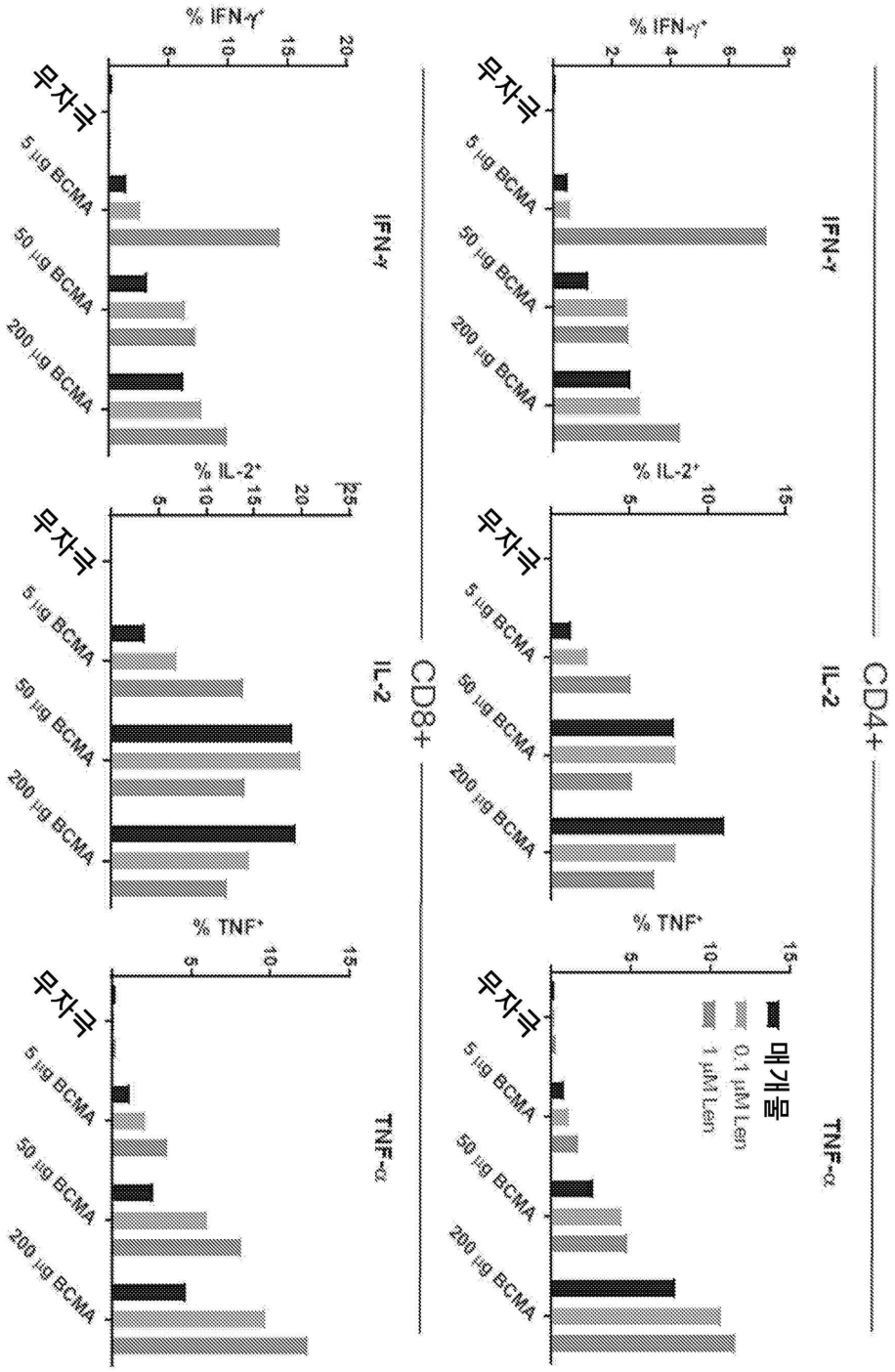
도면24e


CD4
Tim3
CD25
Lag3
PD-1
1
2
3
105
135
90
151
227
164
300+
191
175
56
72
78
CD8
Tim3
CD25
Lag3
PD-1
1
2
3
181
192
132
100
300+
300+
155
116
110
52
69
105
매개물 백분율(%)
300
200
100

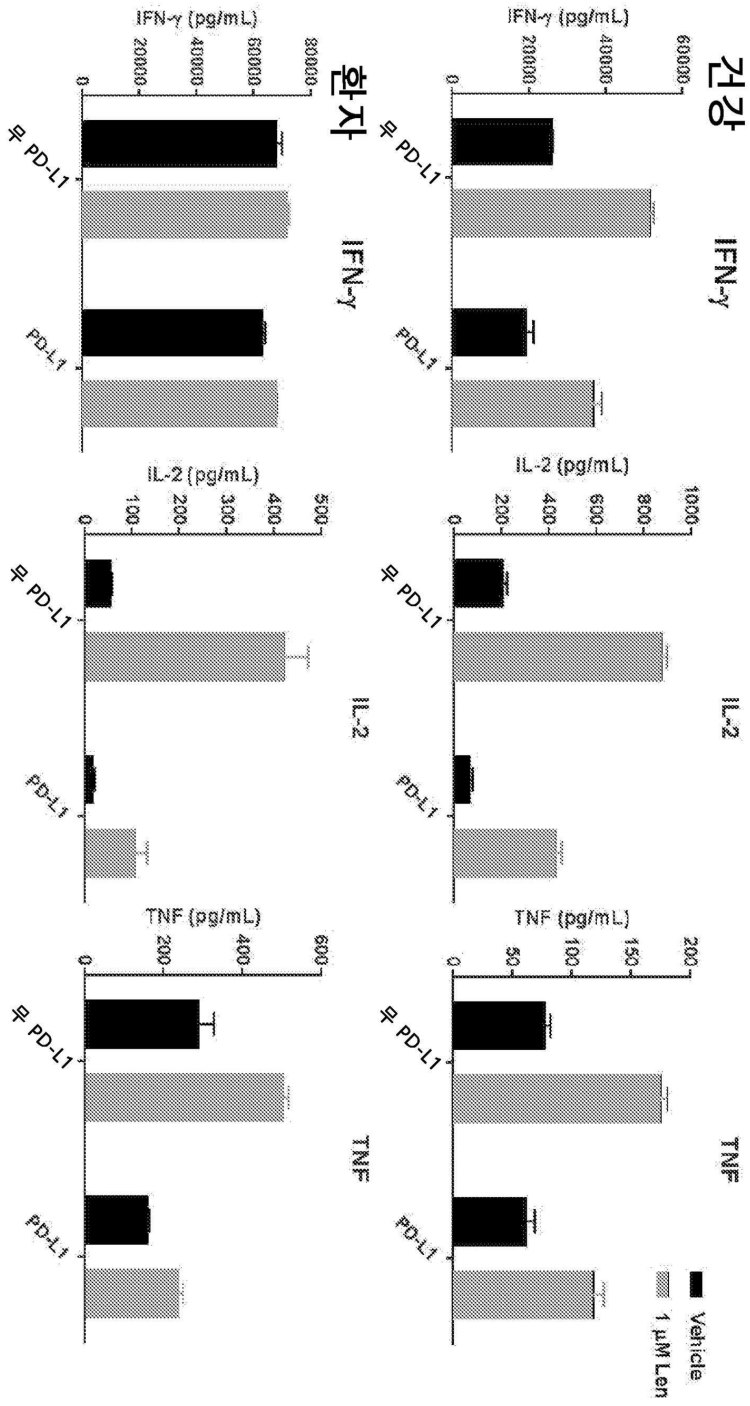
도면25a



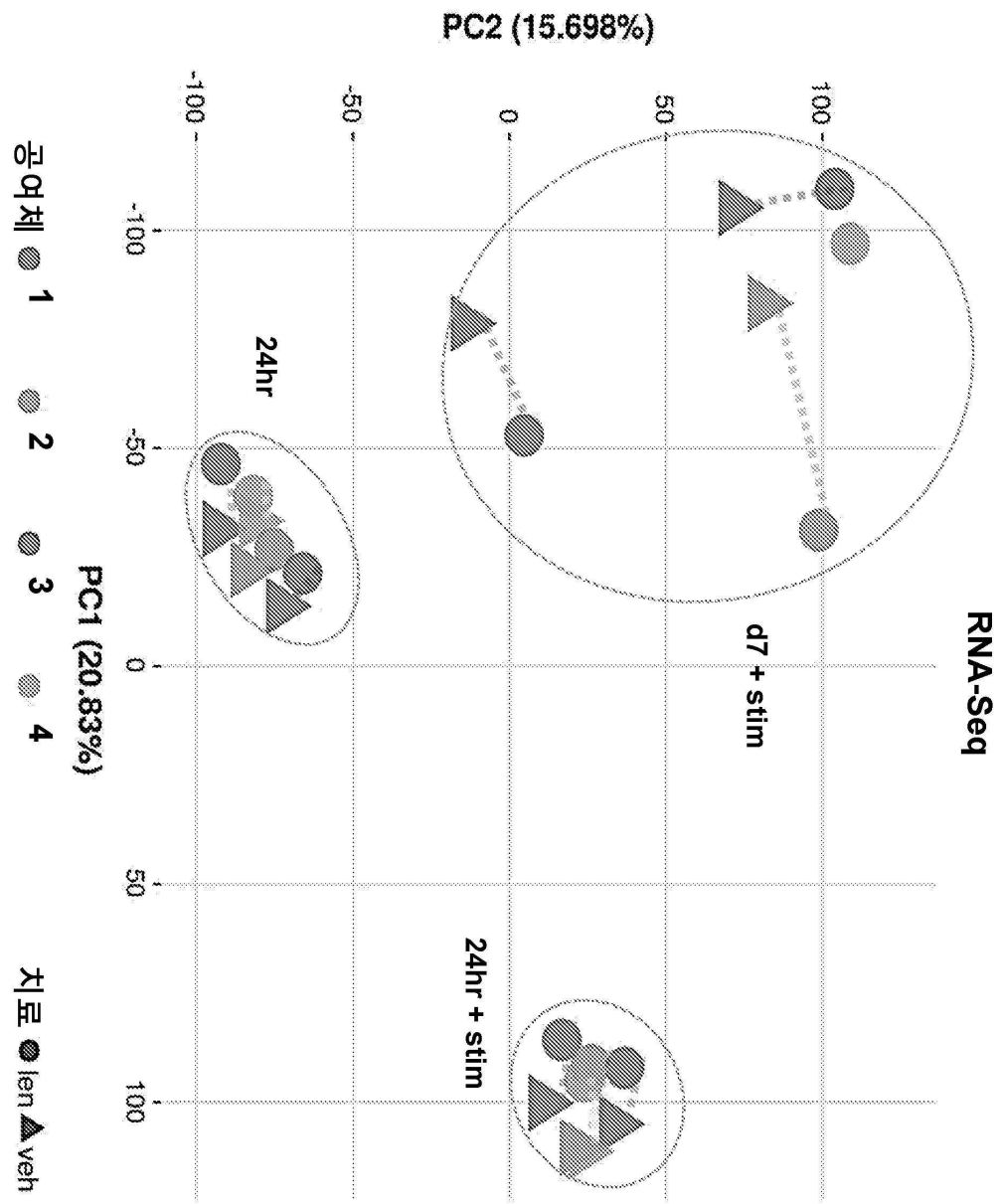
도면25b


CD4+
CD8+
IFN-γ
IL-2
TNF-α
% IFN-γ+
% IL-2+
% TNF+
무자극
5 μg BCMA
50 μg BCMA
200 μg BCMA
매개물
0.1 μM Len
1 μM Len

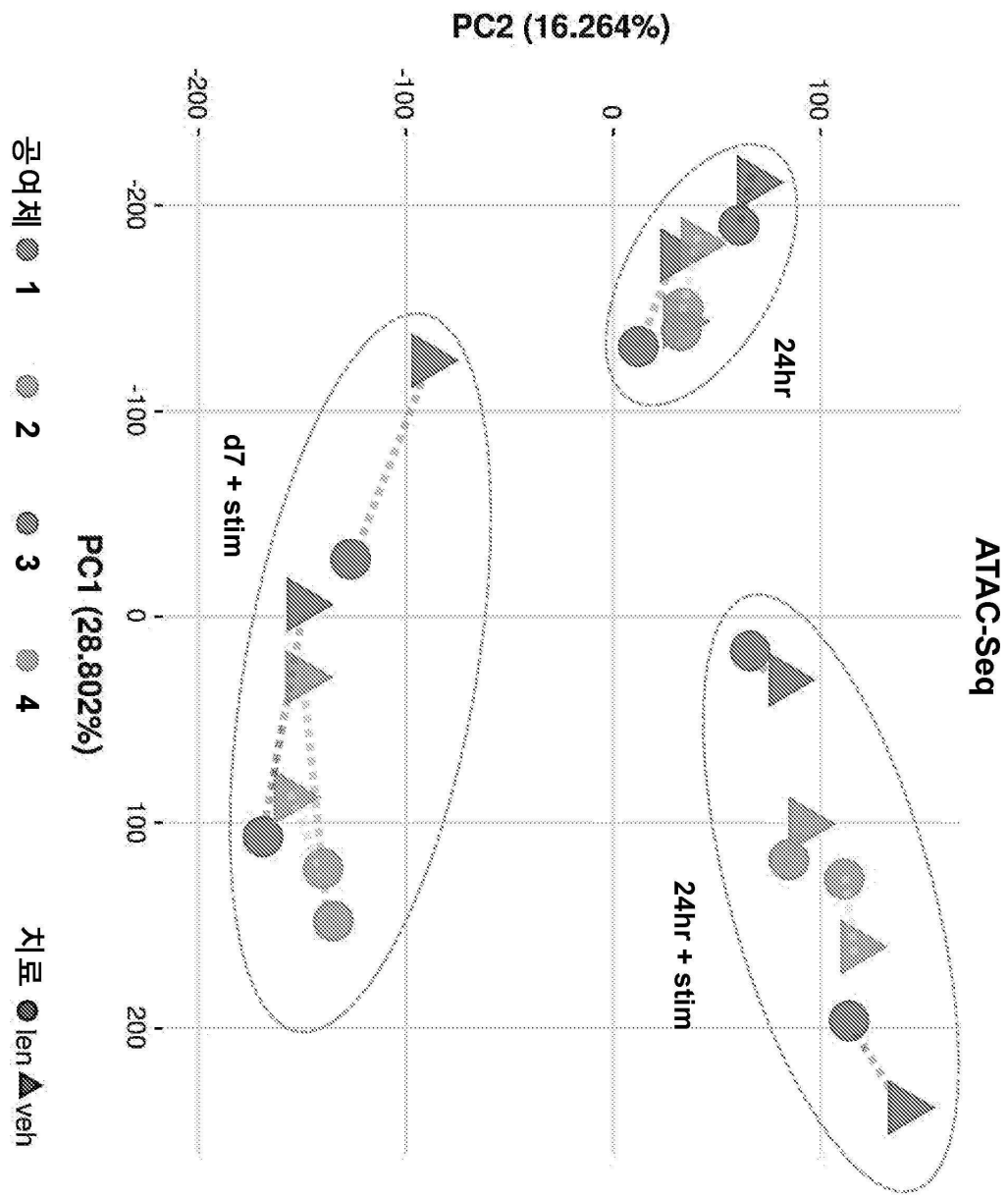
도면25c


건강
환자
IFN-γ
IL-2
TNF
IFN-γ (pg/mL)
IL-2 (pg/mL)
TNF (pg/mL)
무 PD-L1
PD-L1
Vehicle
1 μM Len

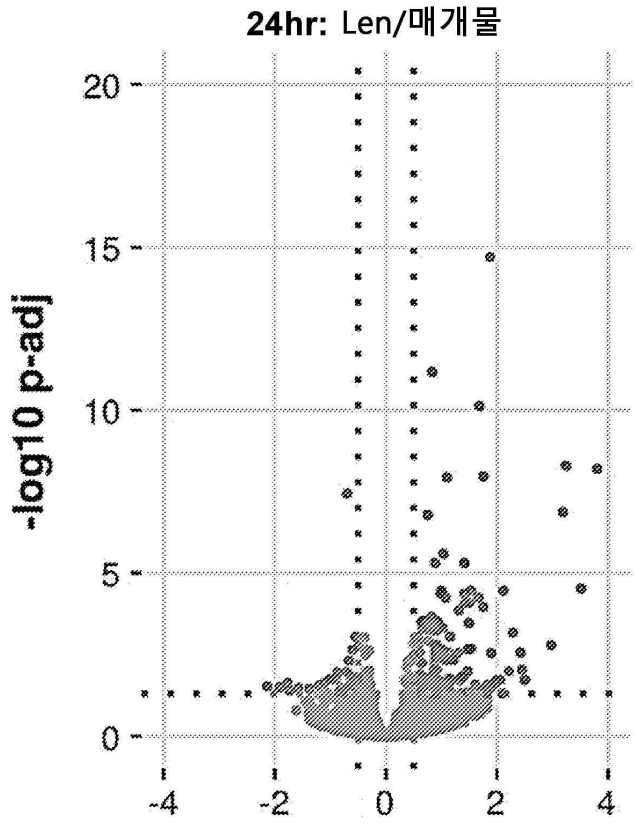
도면26a


RNA-Seq
PC2 (15.698%)
PC1 (20.83%)
-100
-50
0
50
100
24hr
d7 + stim
24hr + stim
공여체 1 2 3 4
치료 len veh

도면26b

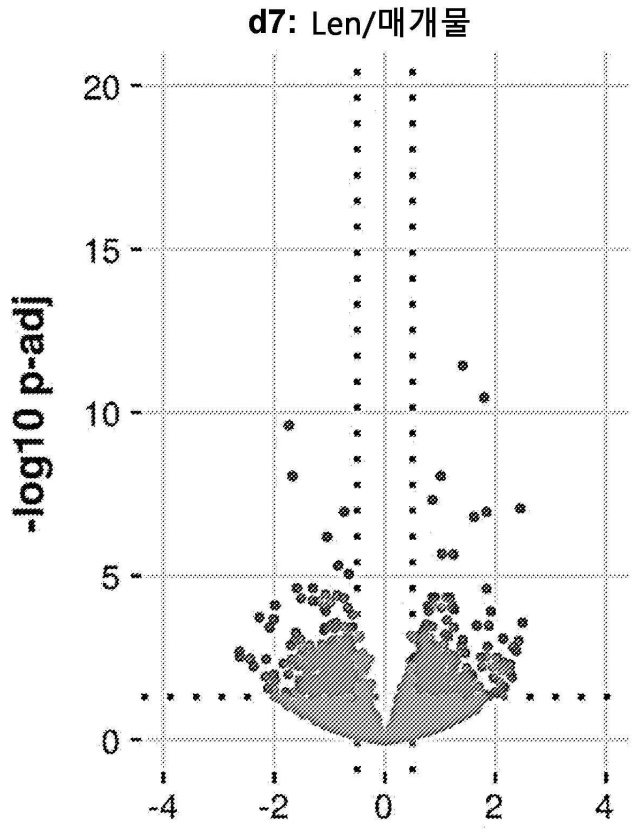

ATAC-Seq
PC2 (16.264%)
PC1 (28.802%)
24hr
24hr + stim
d7 + stim
공여체 1 2 3 4
처료 len veh

도면27a



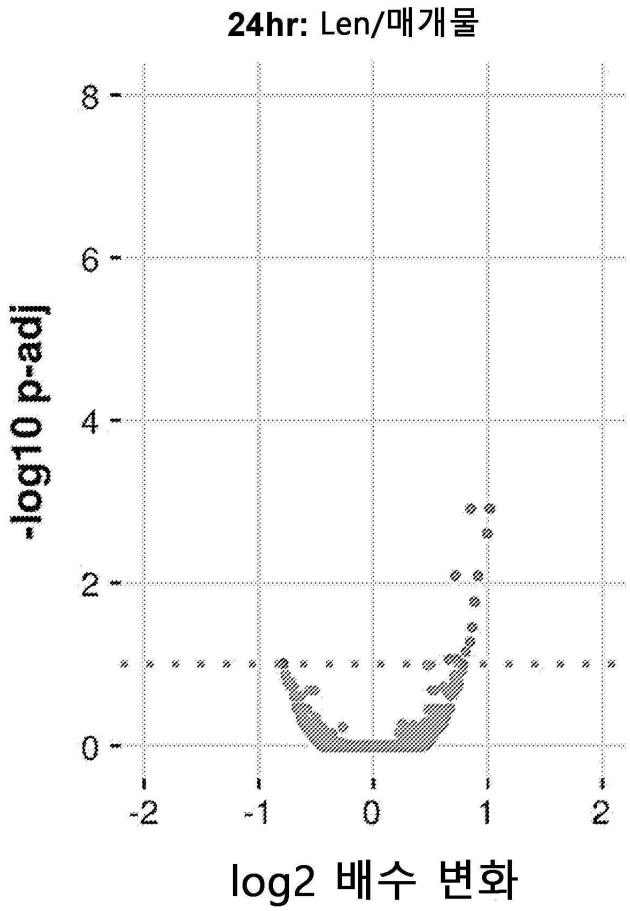
하향	상향	총계
37	177	**214**

도면27b



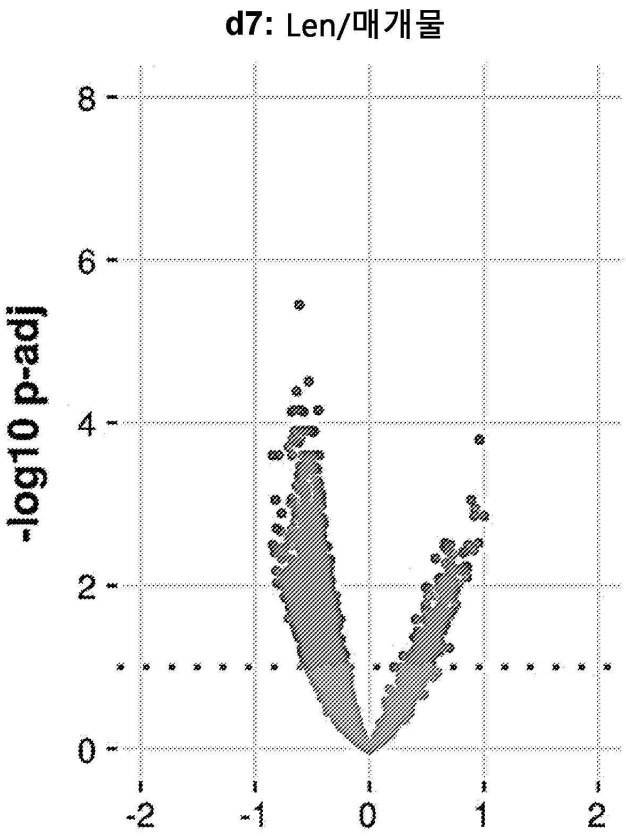
하향	상향	총계
255	328	**583**

도면27c



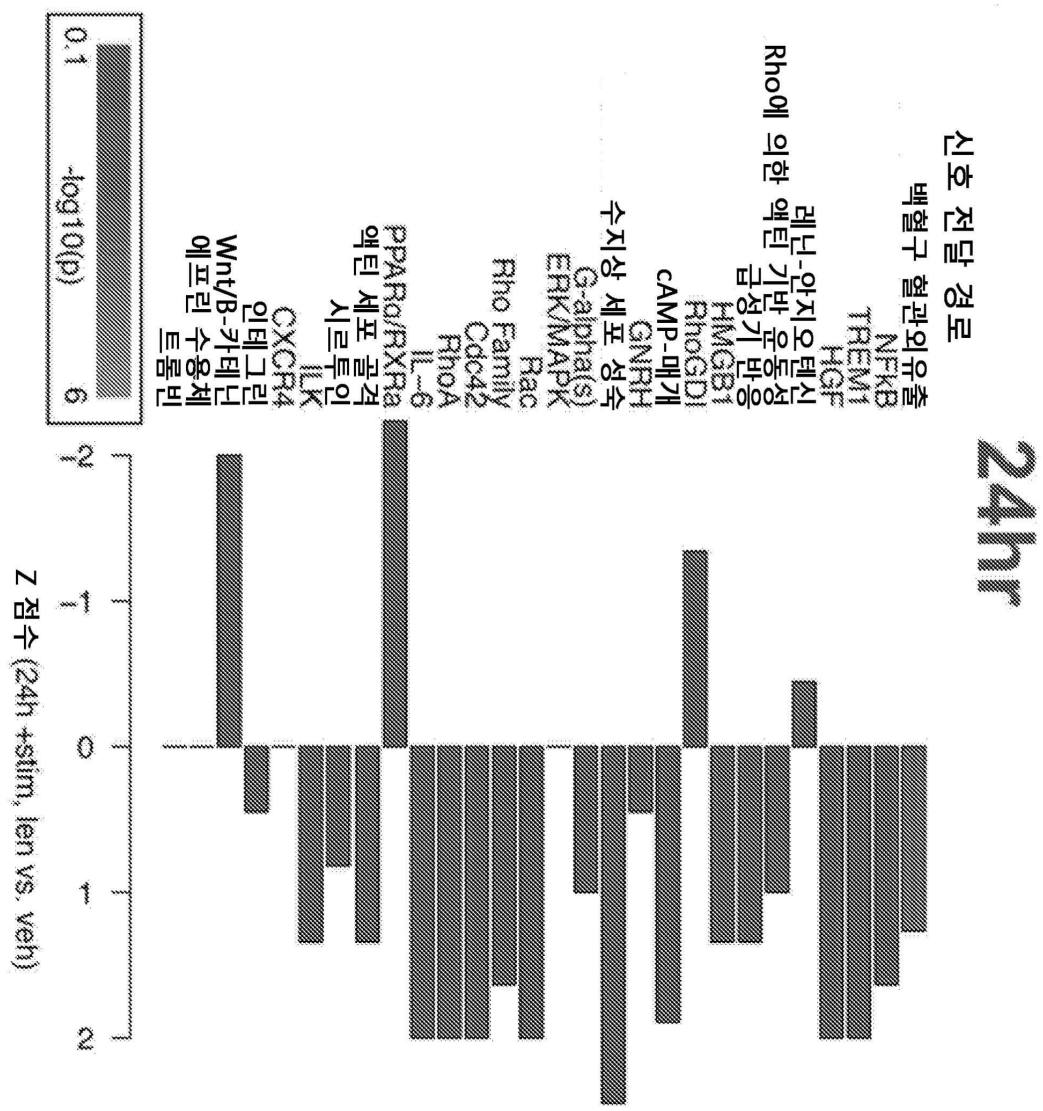
하향	상향	총계
2	13	**15**

도면27d

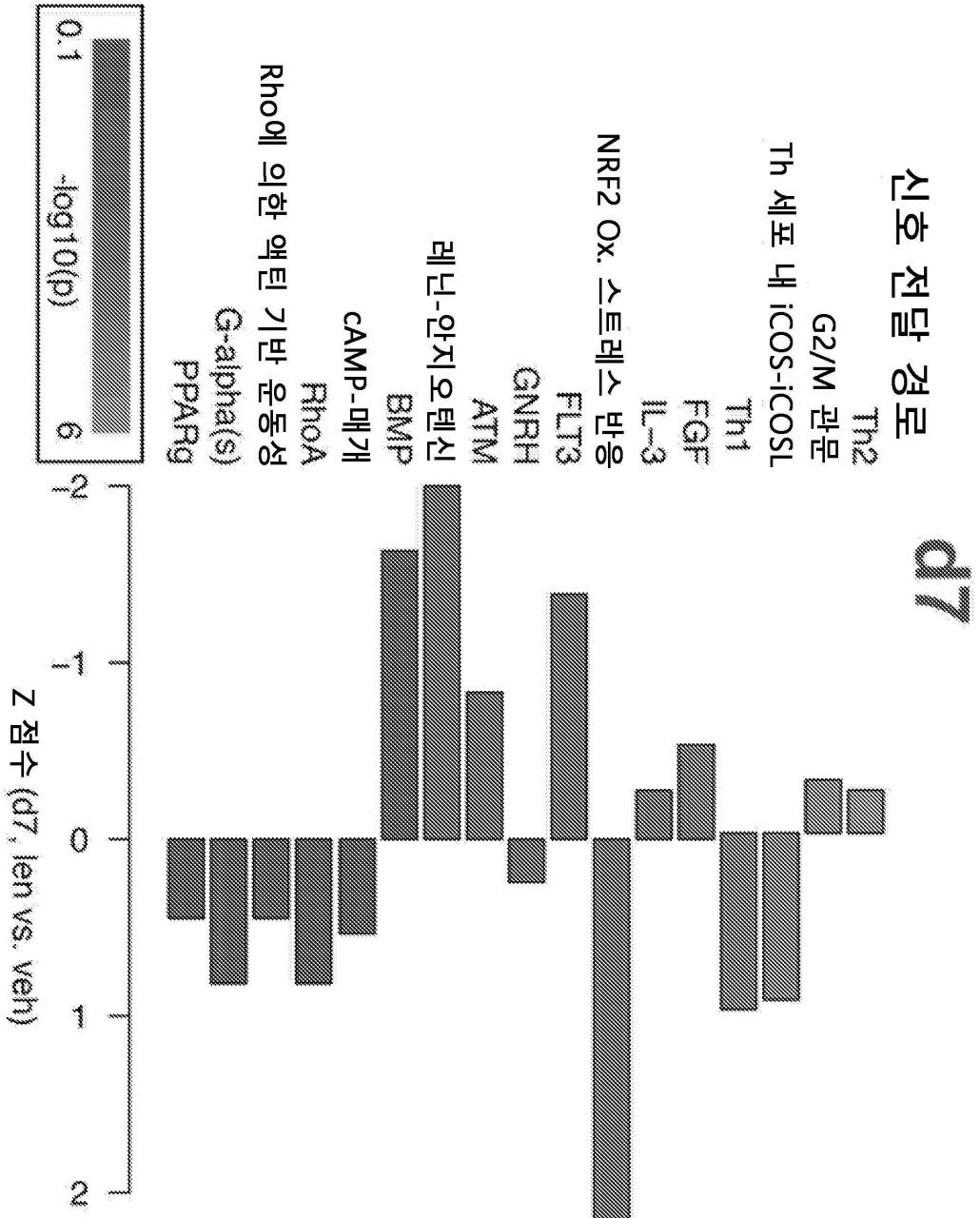


하향	상향	총계
2510	294	**2804**

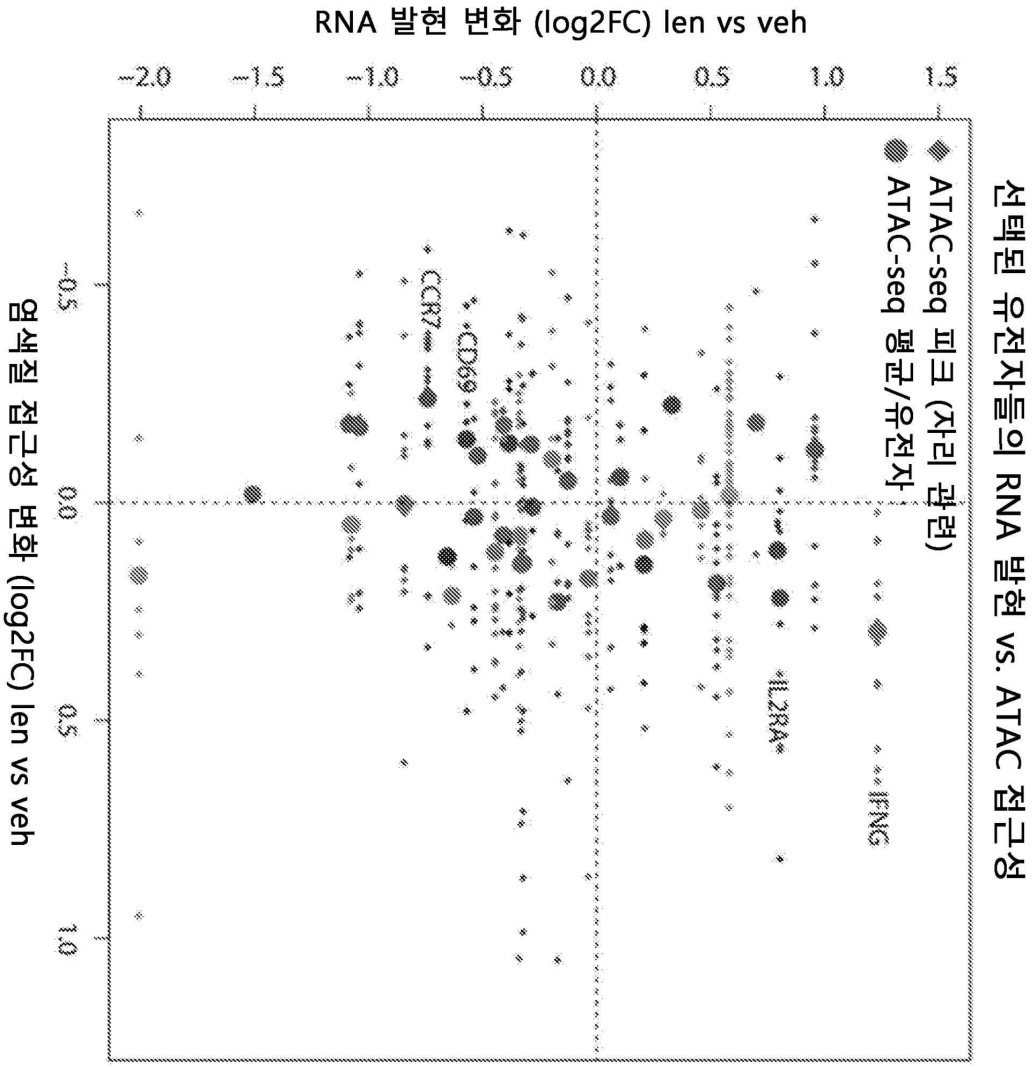
도면28a


24hr
신호 전달 경로
백혈구 혈관외유출
NFkB
TREM1
HGF
레닌-안지오텐신
Rho에 의한 액틴 기반 운동성
급성기 반응
HMGB1
RhoGDI
cAMP-매개
GNRH
수지상 세포 성숙
G-alpha(s)
ERK/MAPK
Rac
Rho Family
Cdc42
RhoA
IL-6
PPARα/RXRα
액틴 세포 골격
시르투인
ILK
CXCR4
인테그린
Wnt/β-카테닌
에프린 수용체
트롬빈
-log10(p)
0.1
6
Z 점수 (24h +stim, len vs. veh)
-2
-1
0
1
2

도면28b


d7
신호 전달 경로
Th2
G2/M 관문
Th 세포 내 iCOS-iCOSL
Th1
FGF
IL-3
NRF2 Ox. 스트레스 반응
FLT3
GNRH
ATM
레닌-안지오텐신
BMP
cAMP-매개
RhoA
Rho에 의한 액틴 기반 운동성
G-alpha(s)
PPARg
-log10(p)
0.1
6
Z 점수 (d7, len vs. veh)
-2
-1
0
1
2

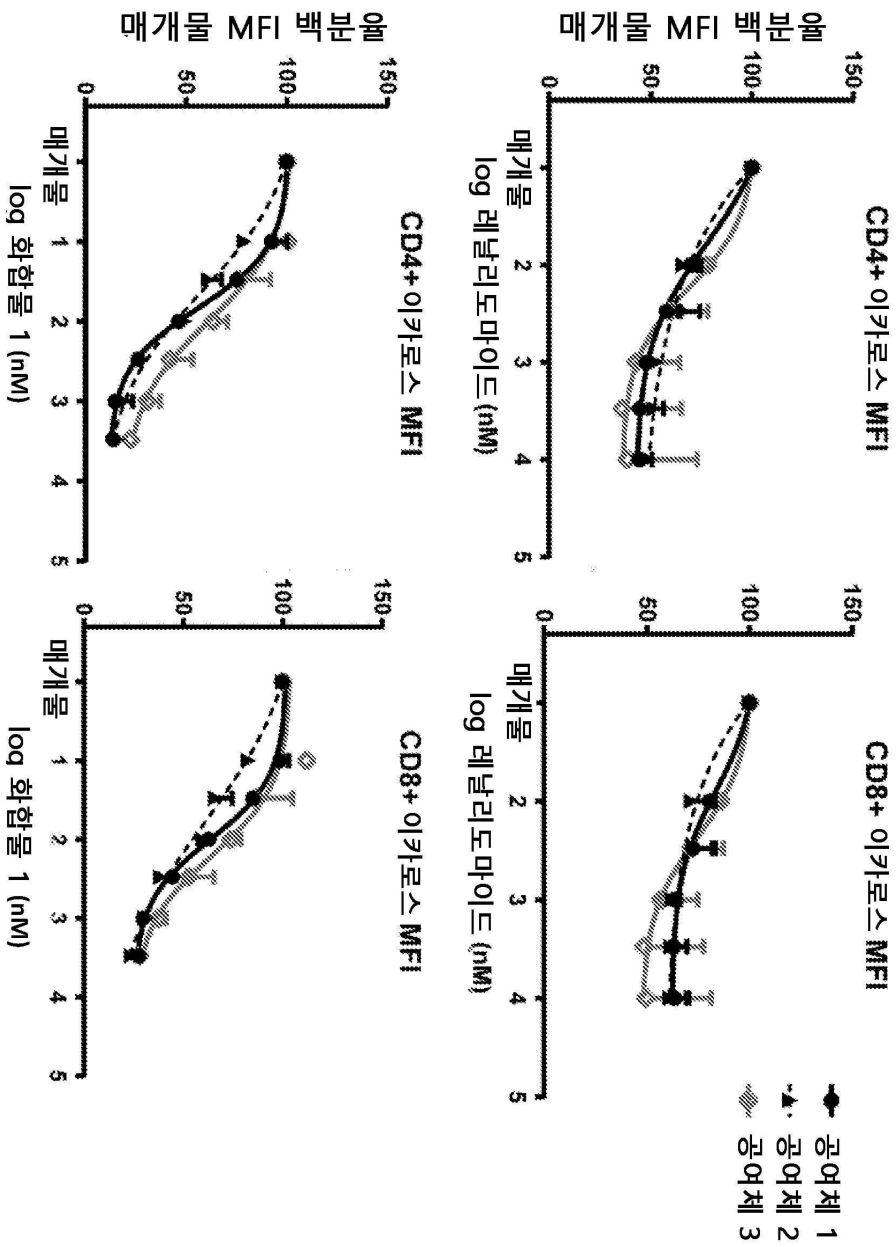
도면29


선택된 유전자들의 RNA 발현 vs. ATAC 접근성
ATAC-seq 피크 (자리 관련)
ATAC-seq 평균/유전자
RNA 발현 변화 (log2FC) len vs veh
염색질 접근성 변화 (log2FC) len vs veh
CCR7
CD69
IL2RA
IFNG

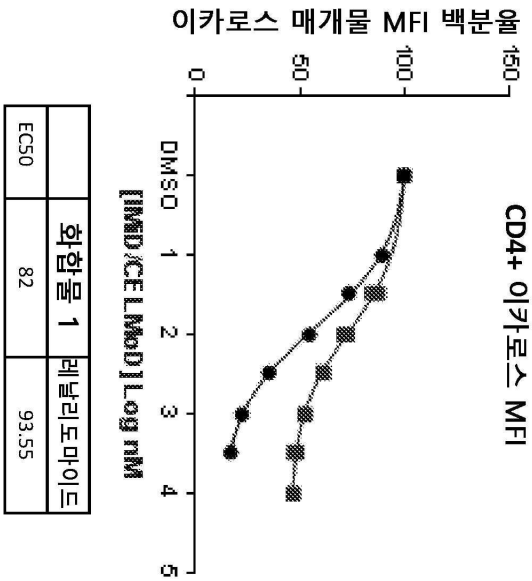
도면30

모티프 이름	모티프	Log P-값	모티프가 있는 표적 서열의 %
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)/DendriticCells-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%

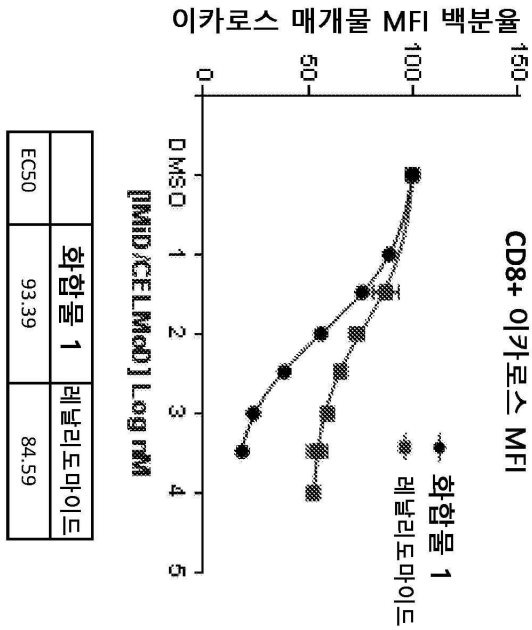
도면31a


매개물 MFI 백분율
CD4+ 이카로스 MFI
CD8+ 이카로스 MFI
매개물 log 레날리도마이드 (nM)
공여체 1
공여체 2
공여체 3

도면31b

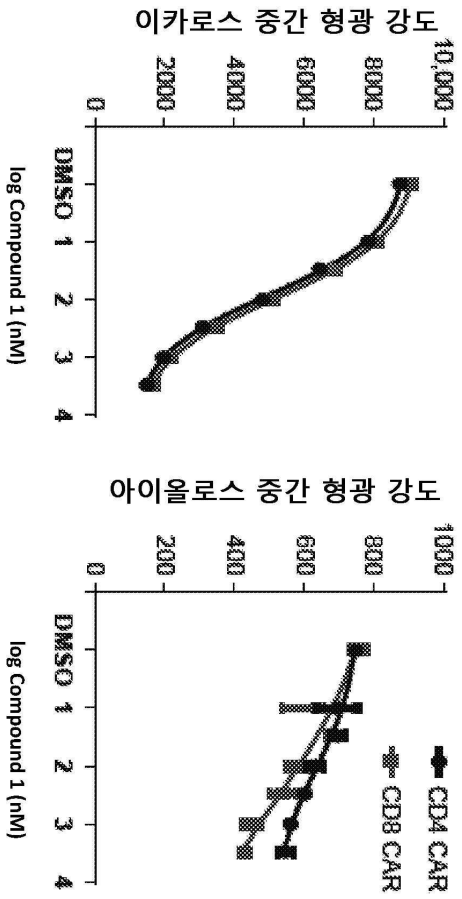


	화합물 1	레날리도마이드
EC50	82	93.55

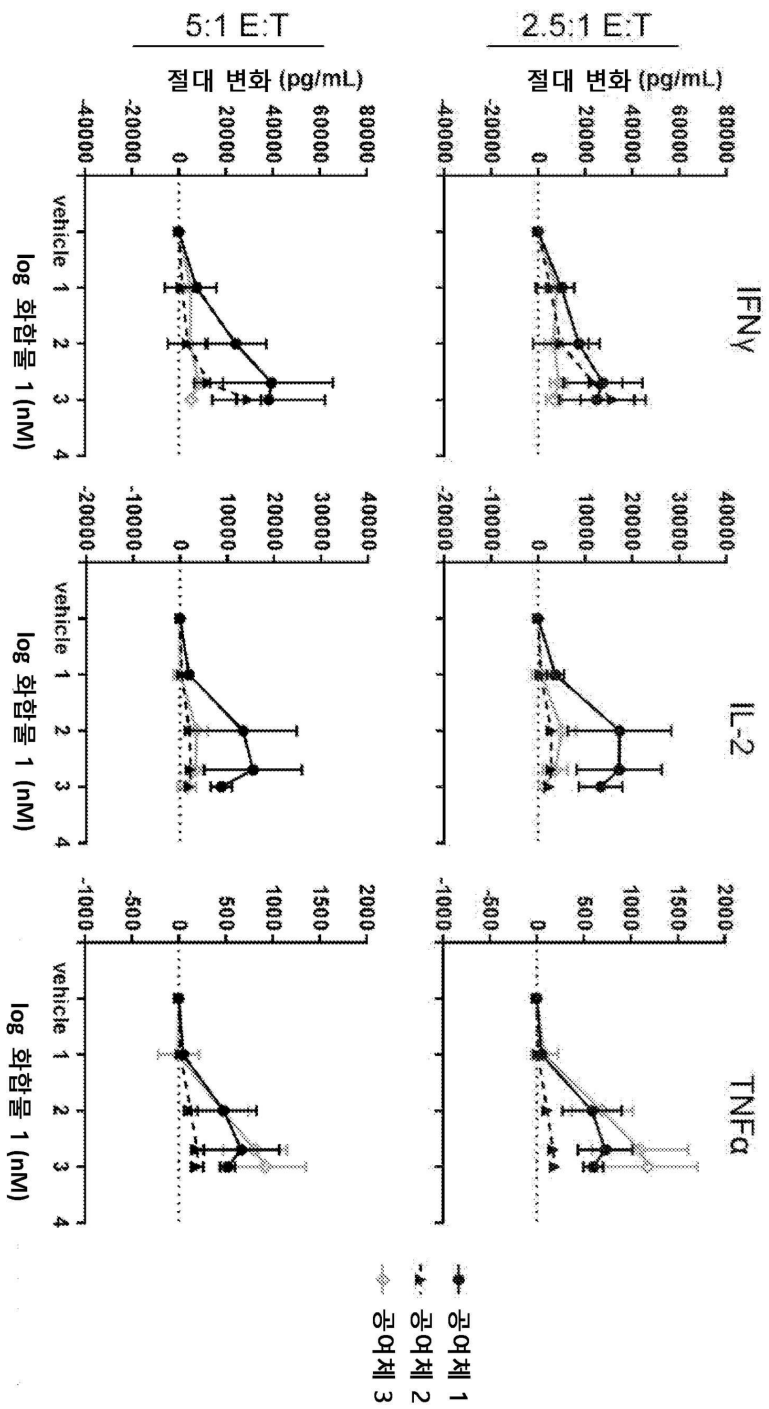


	화합물 1	레날리도마이드
EC50	93.39	84.59

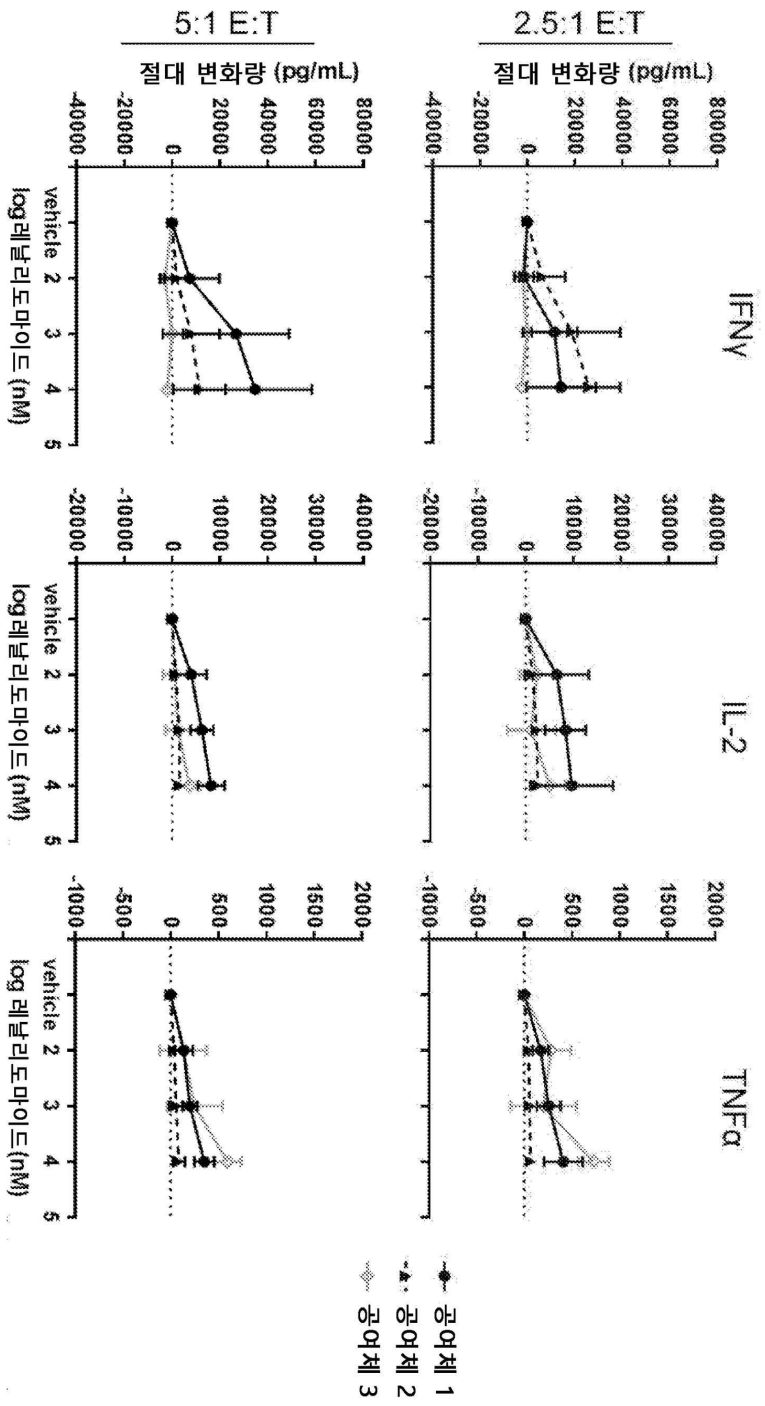
도면31c


이카로스 중간 형광 강도
0
2000
4000
6000
8000
10,000
DMSO
1
2
3
4
log Compound 1 (nM)
아이올로스 중간 형광 강도
0
200
400
600
800
1000
DMSO
1
2
3
4
log Compound 1 (nM)
CD8 CAR
CD4 CAR

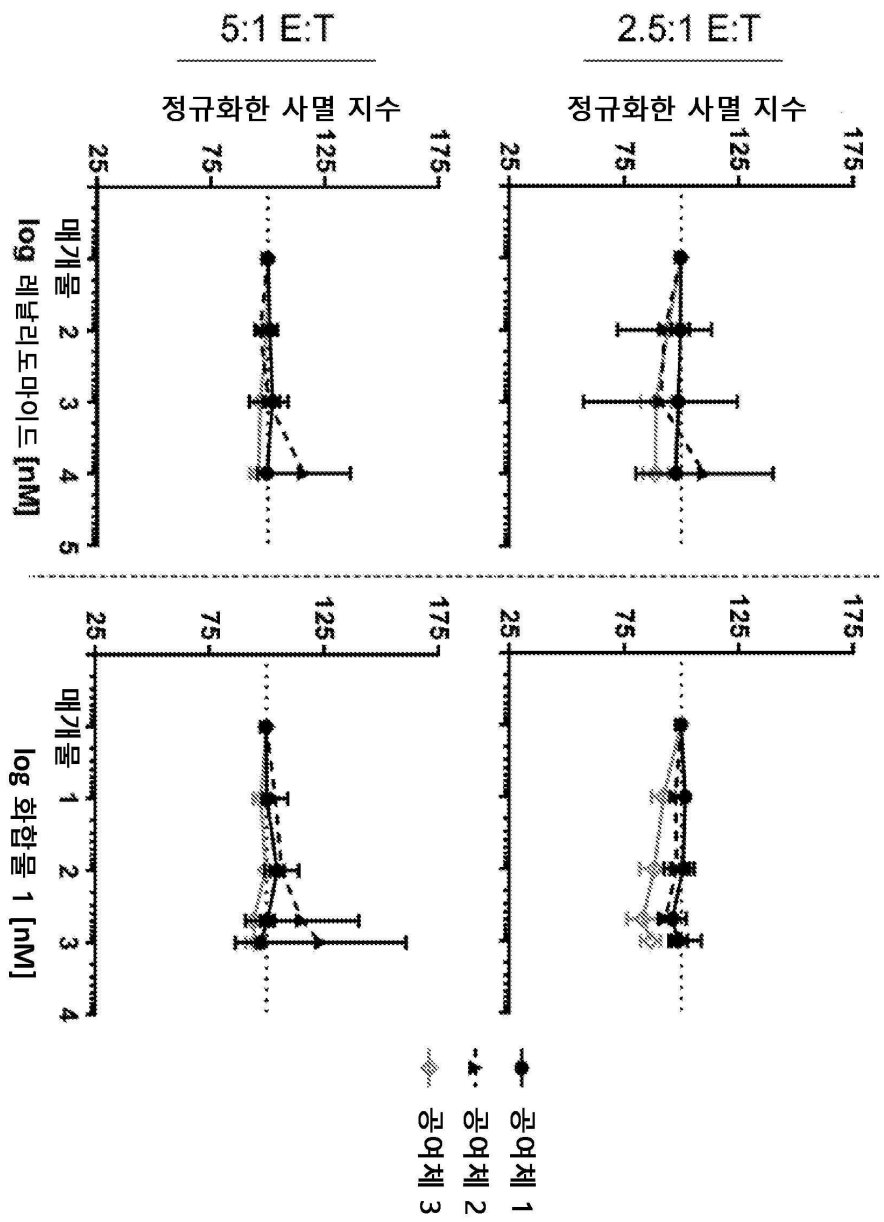
도면32a


5:1 E:T
2.5:1 E:T
절대 변화 (pg/mL)
IFNγ
IL-2
TNFα
log 화합물 1 (nM)
vehicle
공여체 1
공여체 2
공여체 3

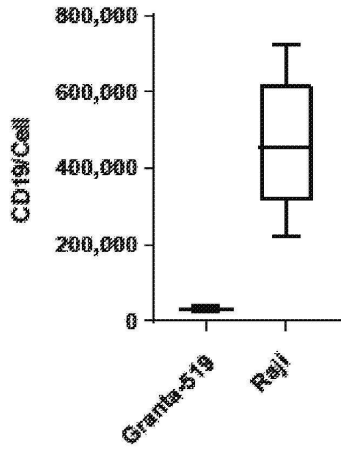
도면32b


5:1 E:T
2.5:1 E:T
절대 변화량 (pg/mL)
IFNγ
IL-2
TNFα
log레날리도마이드 (nM)
vehicle
공여체 1
공여체 2
공여체 3

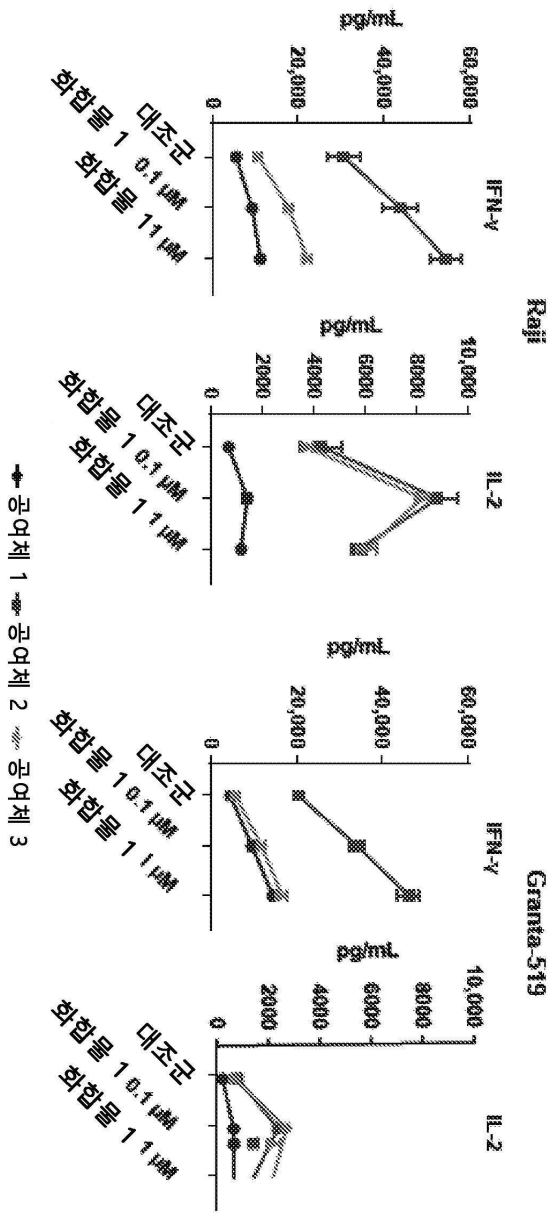
도면33a


5:1 E:T
2.5:1 E:T
정규화한 사멸 지수
25
75
125
175
log 레날리도마이드 [nM]
매개물
1
2
3
4
5
log 화합물 1 [nM]
공여체 1
공여체 2
공여체 3

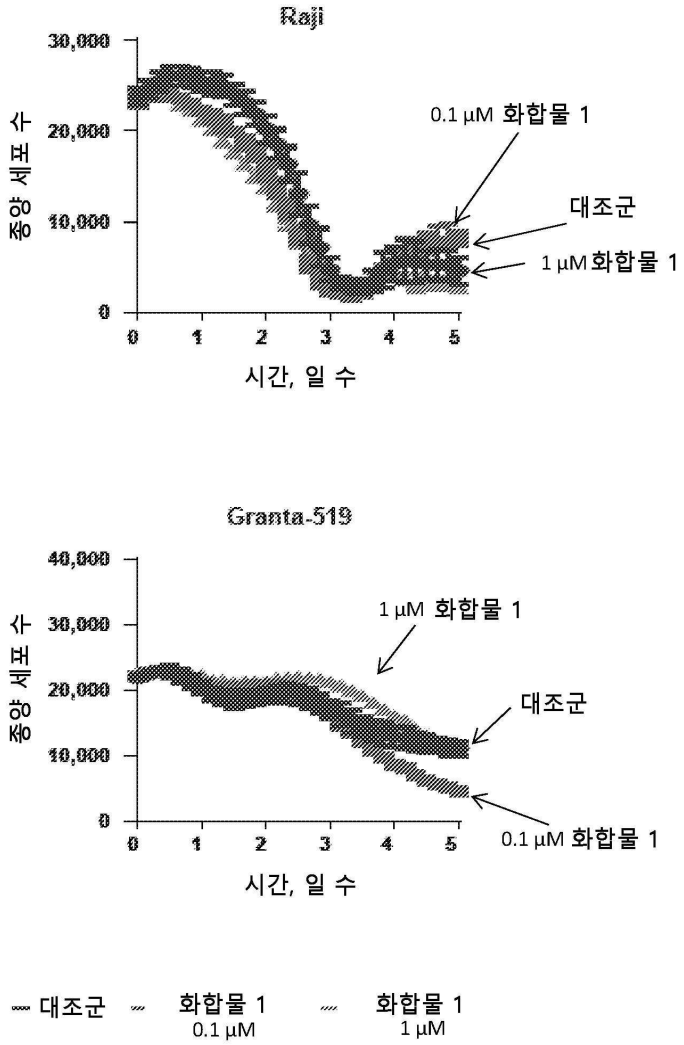
도면33b


800,000
600,000
400,000
200,000
0
CD19+ Cells
Granta-519
Raji

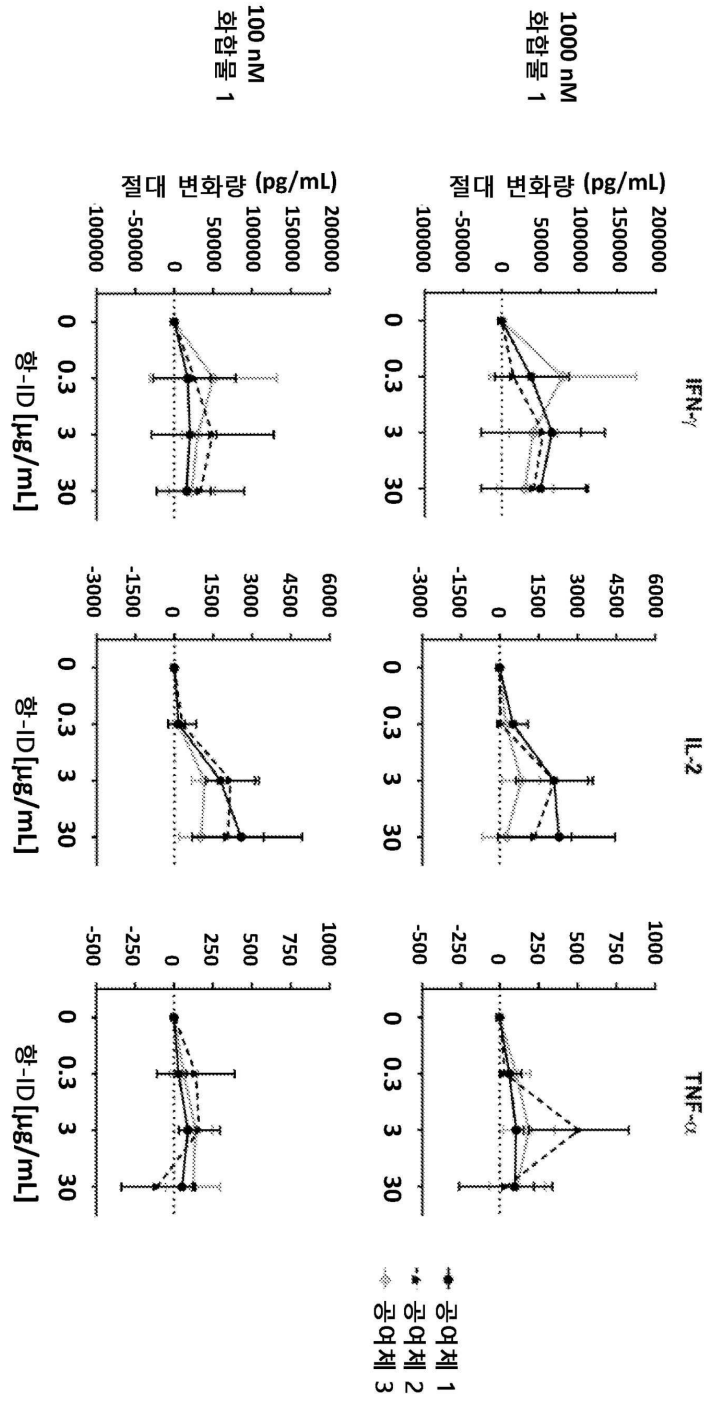
도면33c


Raji
Granta-519
IFN-γ
IL-2
pg/mL
0
20,000
40,000
60,000
2000
4000
6000
8000
10,000
대조군
화합물 1 0.1 μM
화합물 1 1 μM
공여체 1
공여체 2
공여체 3

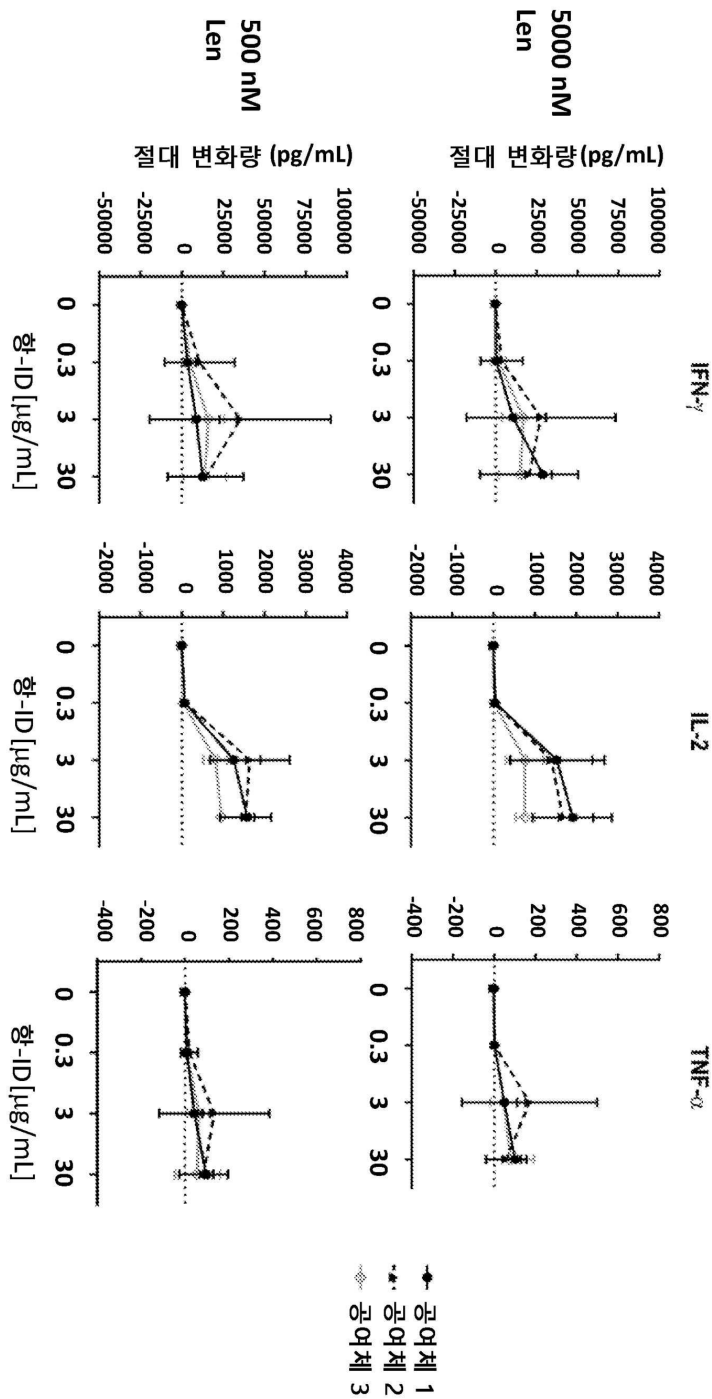
도면33d


Raji
30,000
20,000
10,000
0
중양 세포 수
0.1 μM 화합물 1
대조군
1 μM 화합물 1
0
1
2
3
4
5
시간, 일 수
Granta-519
40,000
30,000
20,000
10,000
0
중양 세포 수
1 μM 화합물 1
대조군
0.1 μM 화합물 1
0
1
2
3
4
5
시간, 일 수
대조군
화합물 1
0.1 μM
화합물 1
1 μM

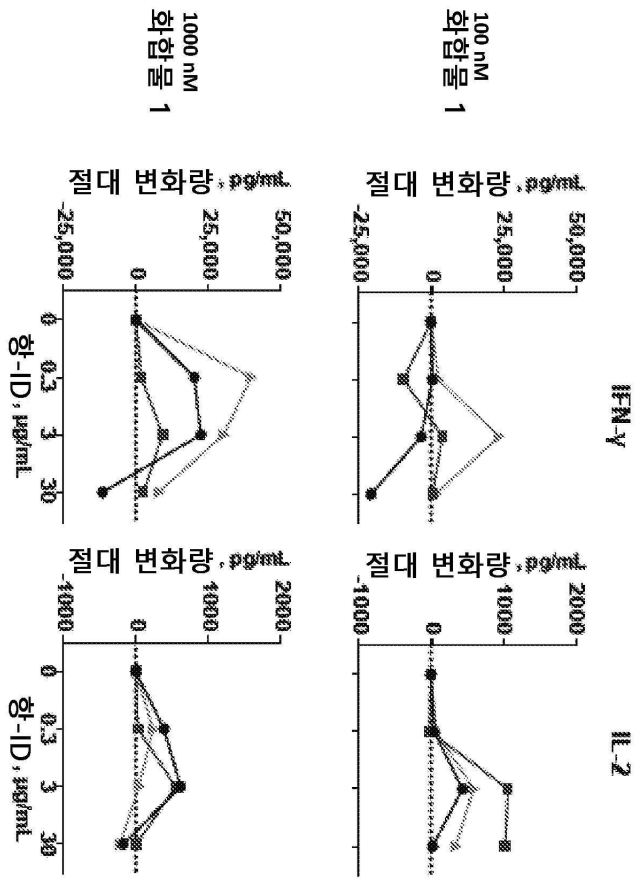
도면34a


IFN-γ
IL-2
TNF-α
1000 nM 화합물 1
100 nM 화합물 1
절대 변화량 (pg/mL)
항-ID [μg/mL]
0
0.3
3
30
공여체 1
공여체 2
공여체 3

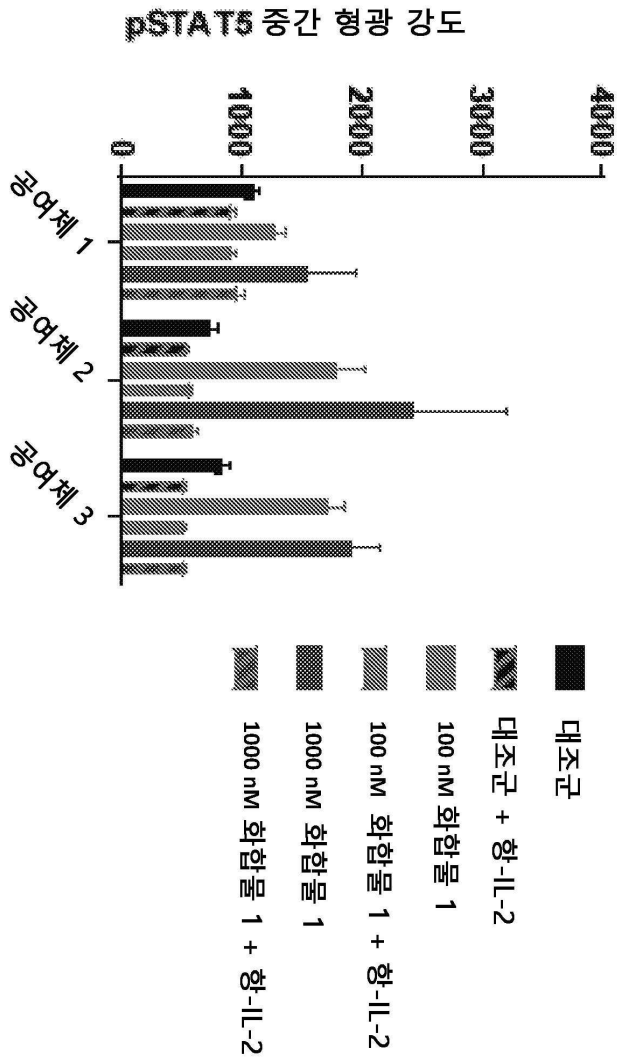
도면34b


5000 nM Len
500 nM Len
IFN-γ
IL-2
TNF-α
절대 변화량(pg/mL)
절대 변화량 (pg/mL)
항-ID [μg/mL]
0
0.3
3
30
공여체 1
공여체 2
공여체 3

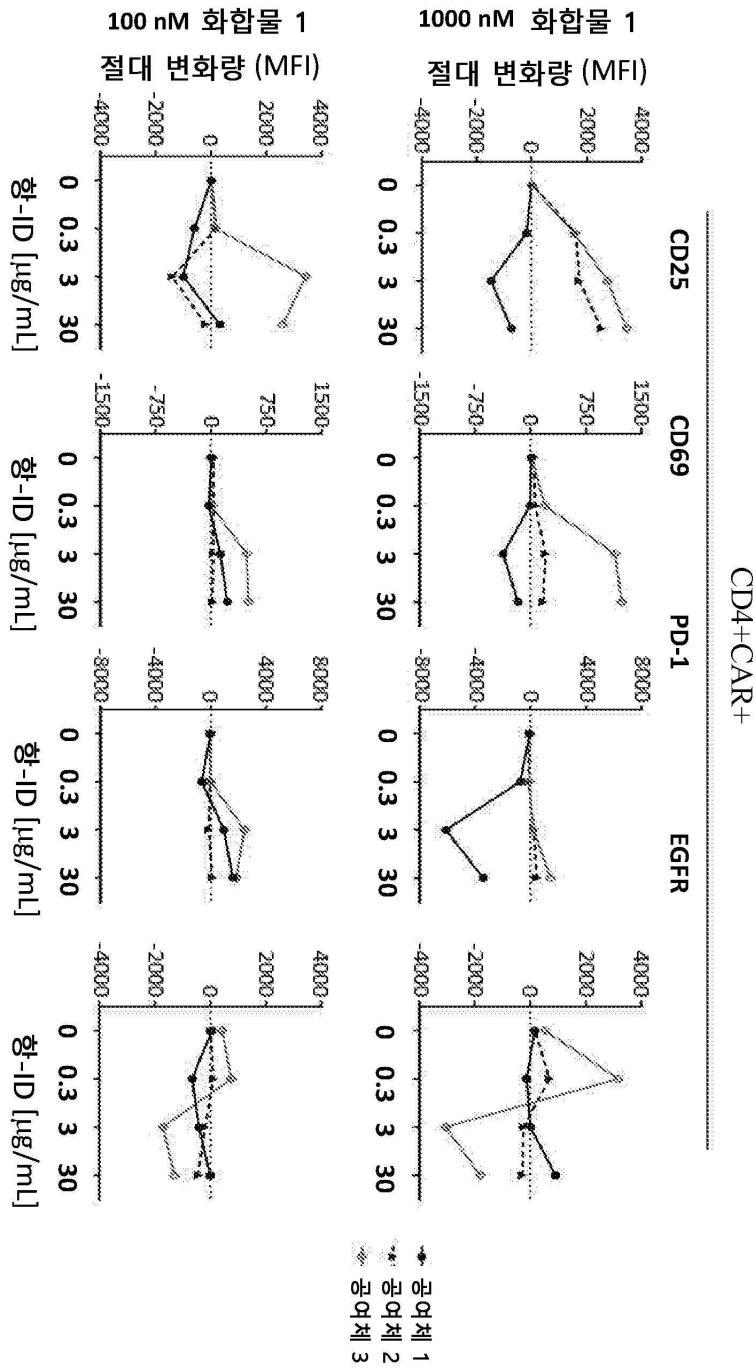
도면34c


100 nM 화합물 1
1000 nM 화합물 1
IFN-γ
IL-2
절대 변화량, pg/mL
화-ID, μg/mL
0
0.3
3
30
-25,000
0
25,000
50,000
-1000
1000
2000

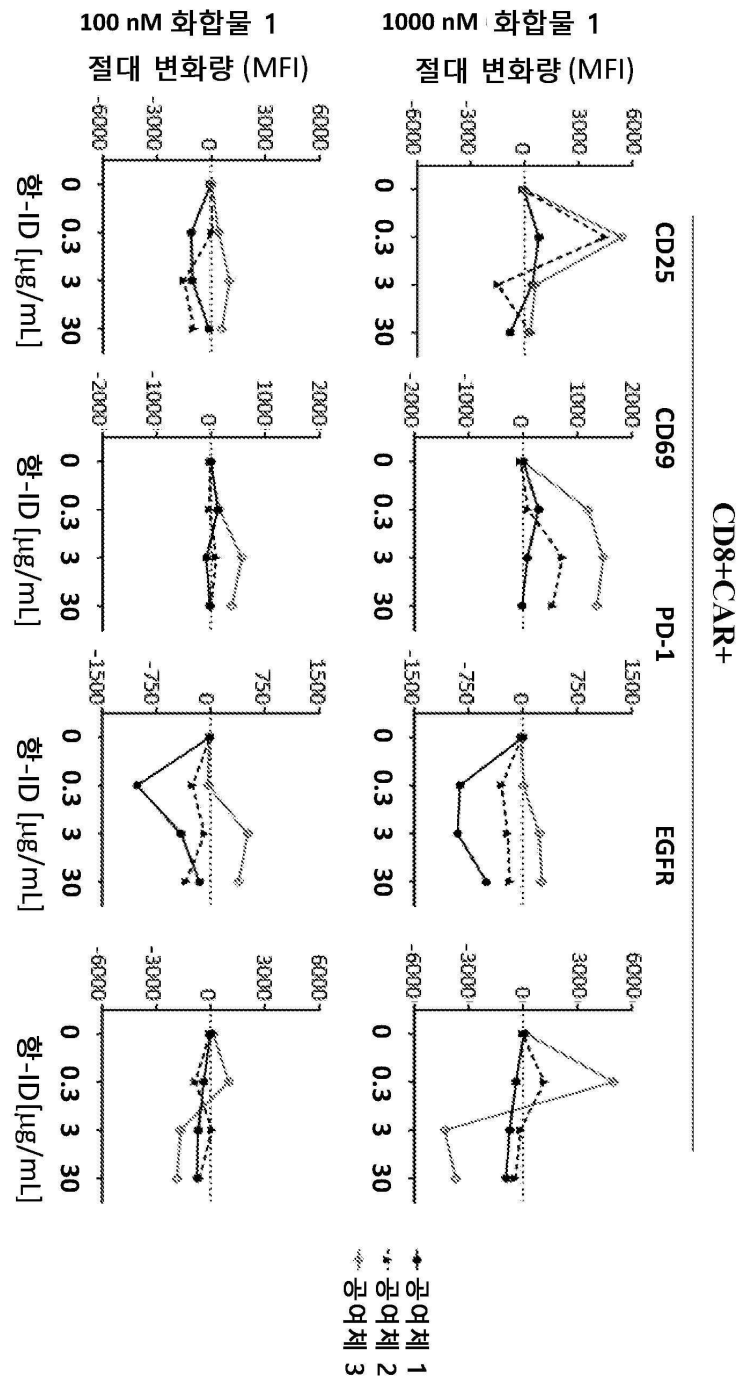
도면34d


pSTAT5 중간 형광 강도
0
1000
2000
3000
4000
공여체 1
공여체 2
공여체 3
대조군
대조군 + 항-IL-2
100 nM 화합물 1
100 nM 화합물 1 + 항-IL-2
1000 nM 화합물 1
1000 nM 화합물 1 + 항-IL-2

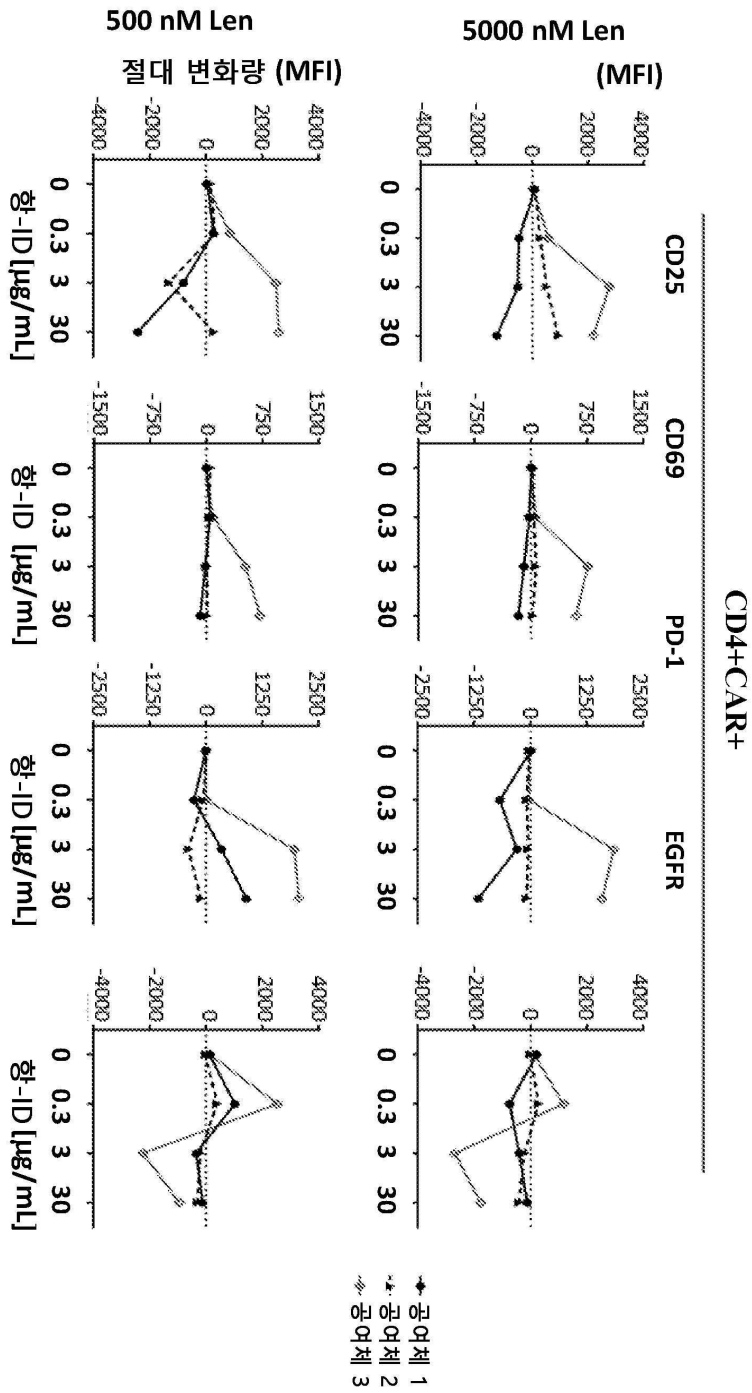
도면35a


CD4+CAR+
1000 nM 화합물 1
100 nM 화합물 1
절대 변화량 (MFI)
CD25
CD69
PD-1
EGFR
화-ID [μg/mL]
0 0.3 3 30
공여체 1
공여체 2
공여체 3

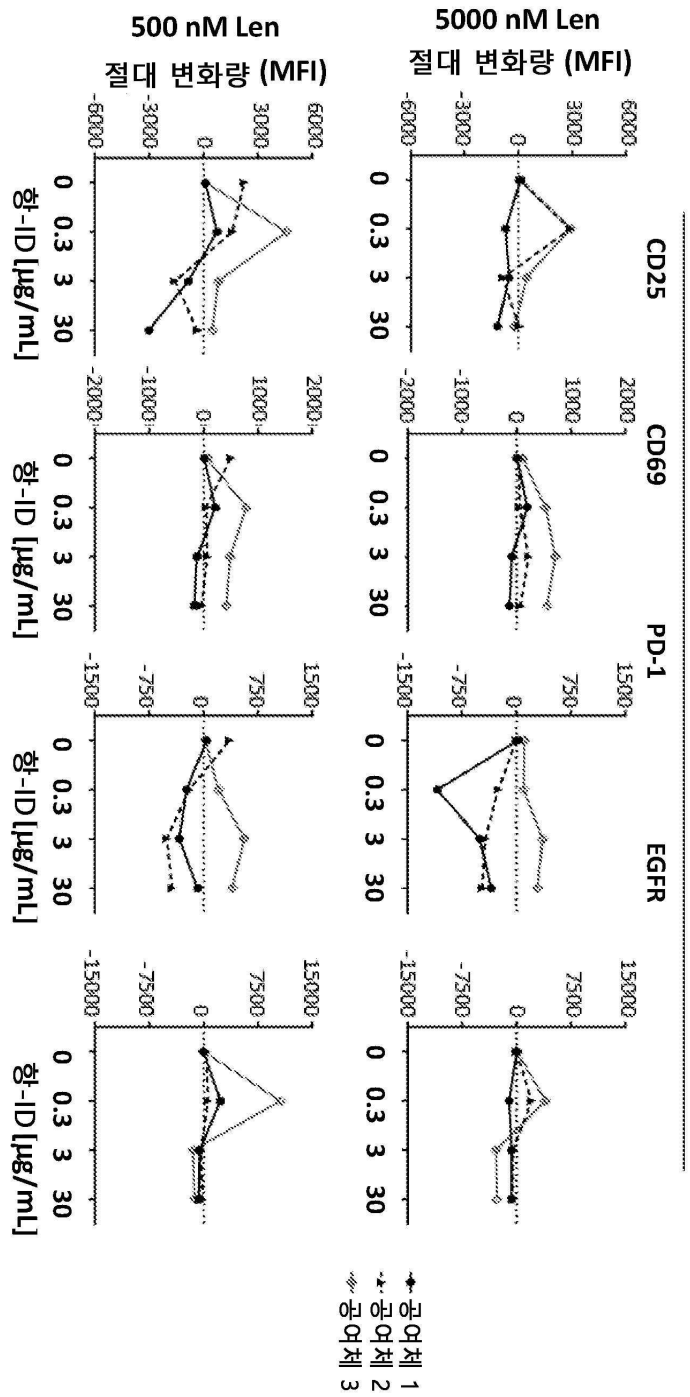
도면35b


CD8+CAR+
1000 nM 화합물 1
100 nM 화합물 1
절대 변화량 (MFI)
CD25
CD69
PD-1
EGFR
화-ID [μg/mL]
0 0.3 3 30
공여체 1
공여체 2
공여체 3

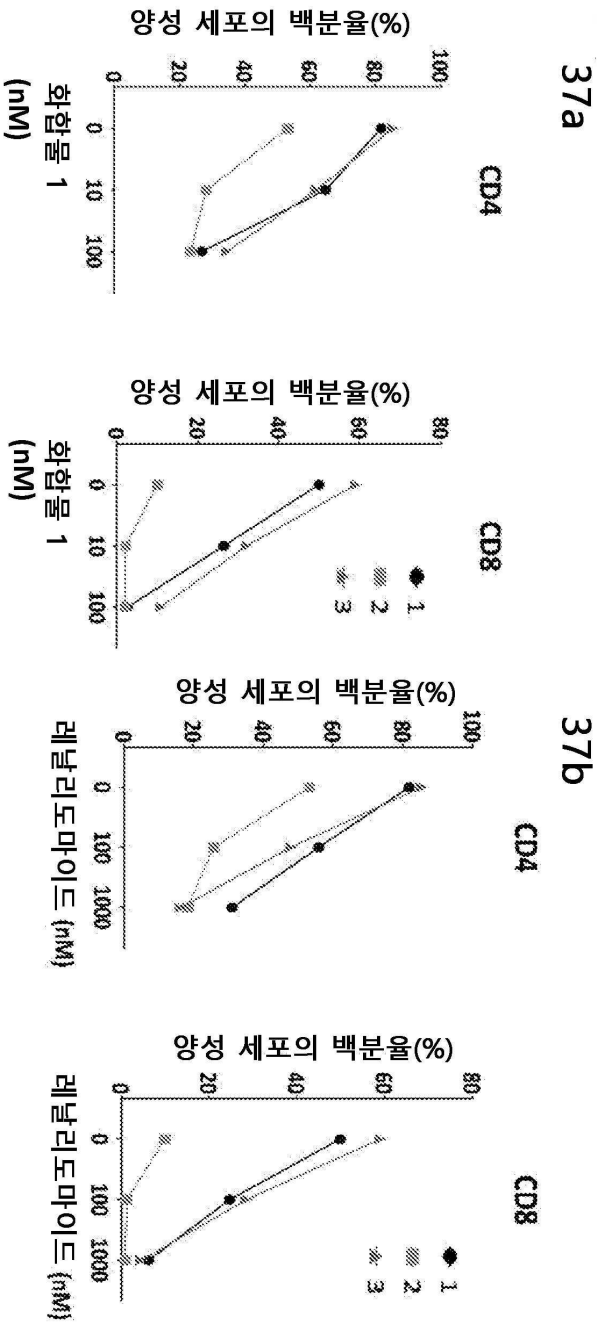
도면36a


CD4+CAR+
5000 nM Len
(MFI)
500 nM Len
절대 변화량 (MFI)
CD25
CD69
PD-1
EGFR
화-ID [μg/mL]
0 0.3 3 30
공여체 1
공여체 2
공여체 3

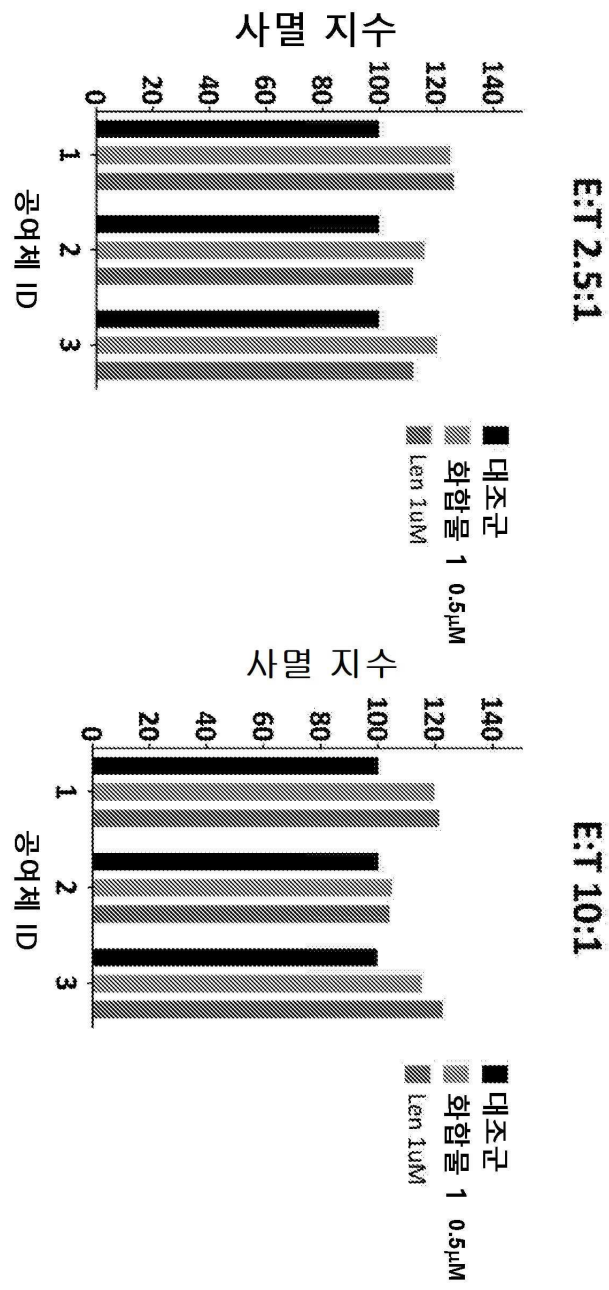
도면36b


CD8+CAR+
5000 nM Len
500 nM Len
절대 변화량 (MFI)
CD25
CD69
PD-1
EGFR
화-ID [μg/mL]
0 0.3 3 30
공여체 1
공여체 2
공여체 3

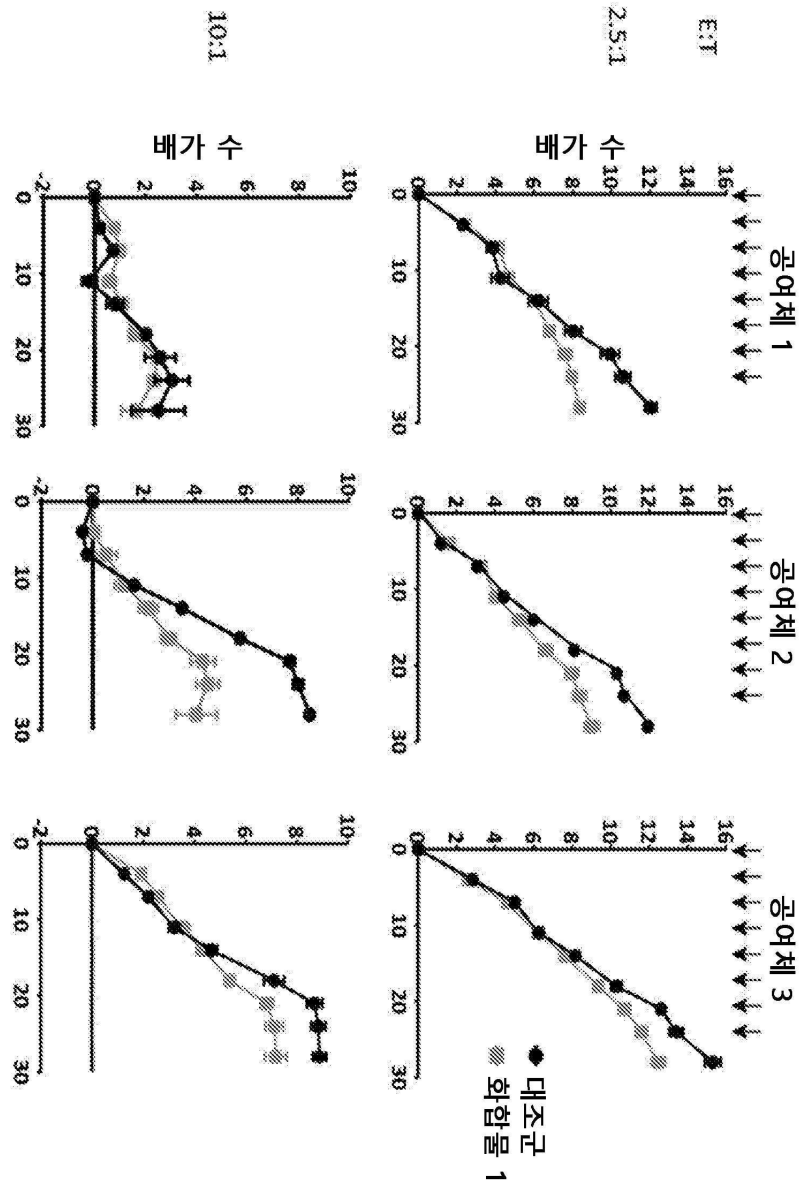
도면37



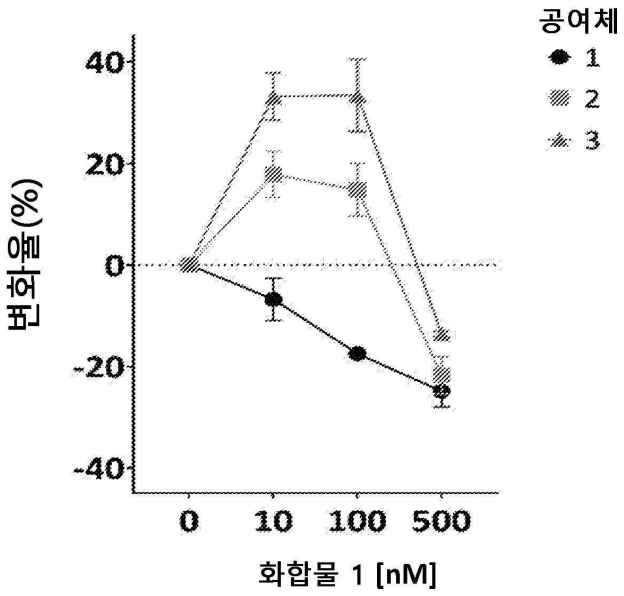
도면38


사멸 지수
0
20
40
60
80
100
120
140
1
2
3
공여체 ID
E:T 2.5:1
대조군
화합물 1 0.5μM
Len 1uM
사멸 지수
0
20
40
60
80
100
120
140
1
2
3
공여체 ID
E:T 10:1
대조군
화합물 1 0.5μM
Len 1uM

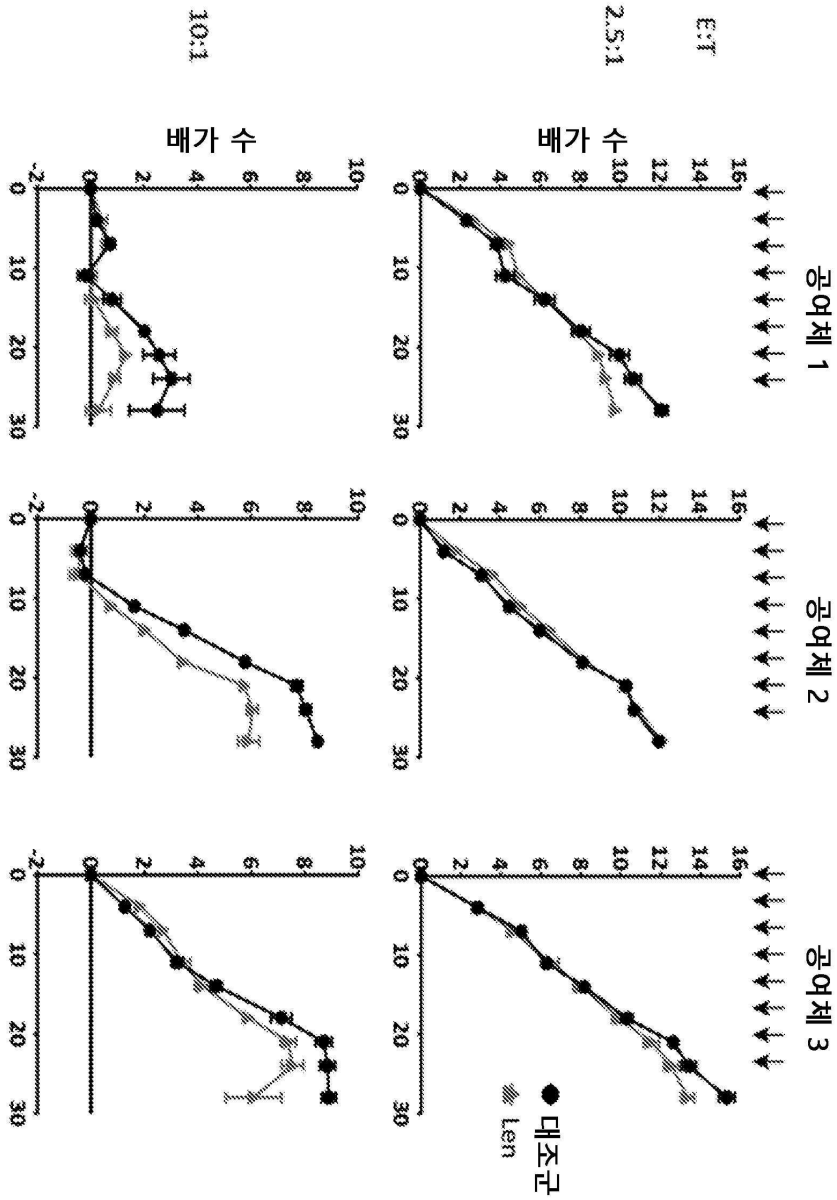
도면39a



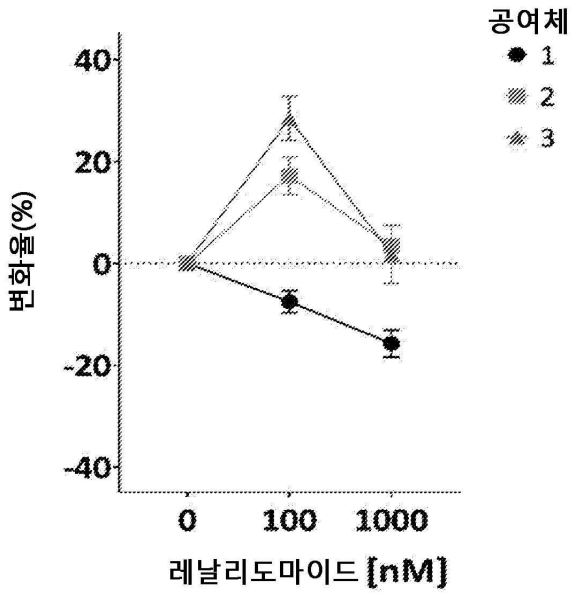
도면39b



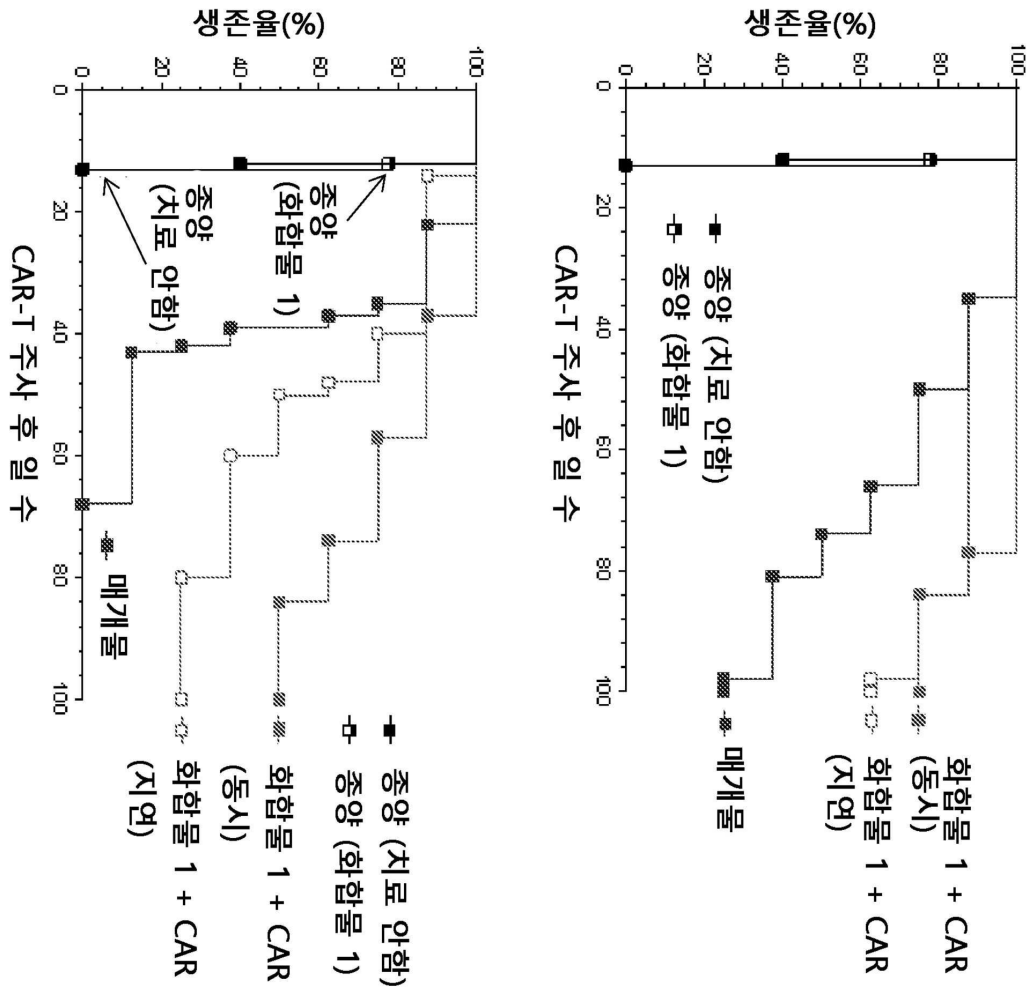
도면40a



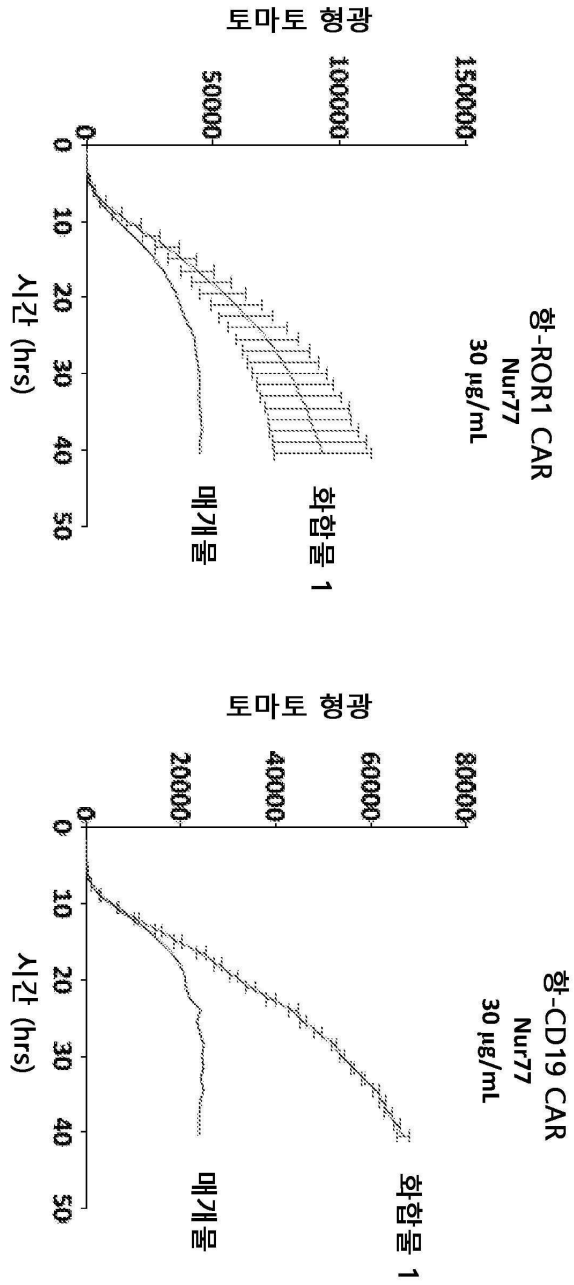
도면40b


공여체
1
2
3
40
20
0
-20
-40
변화율(%)
0
100
1000
레날리도마이드 [nM]

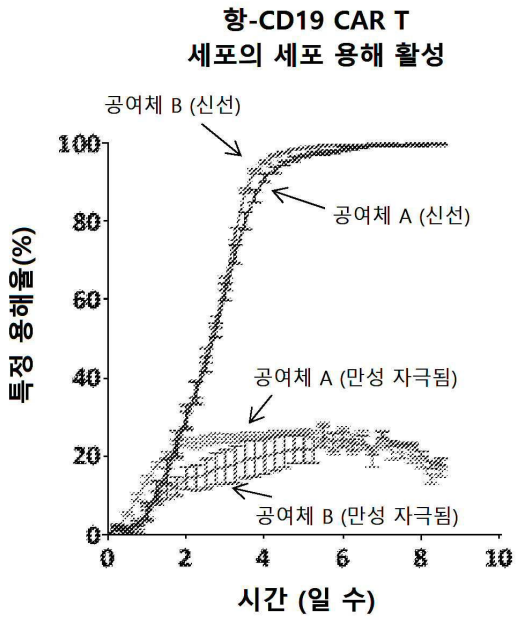
도면41


생존율(%)
0
20
40
60
80
100
CAR-T 주사 후 일 수
종양 (치료 안함)
종양 (화합물 1)
매개물
화합물 1 + CAR (동시)
화합물 1 + CAR (지연)
생존율(%)
0
20
40
60
80
100
CAR-T 주사 후 일 수
종양 (화합물 1)
종양 (치료 안함)
매개물
화합물 1 + CAR (동시)
화합물 1 + CAR (지연)

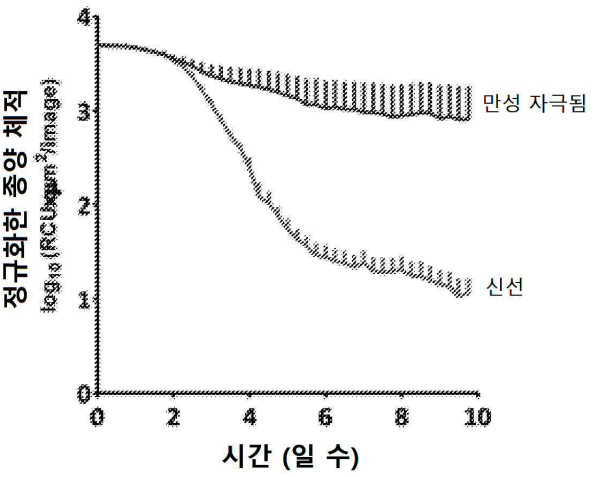
도면42


토마토 형광
0
50000
100000
150000
0
10
20
30
40
50
시간 (hrs)
항-ROR1 CAR
Nur77
30 μg/mL
매개물
화합물 1
토마토 형광
0
20000
40000
60000
80000
0
10
20
30
40
50
시간 (hrs)
항-CD19 CAR
Nur77
30 μg/mL
매개물
화합물 1

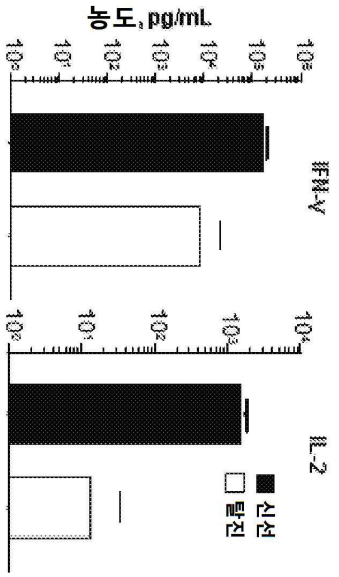
도면43a

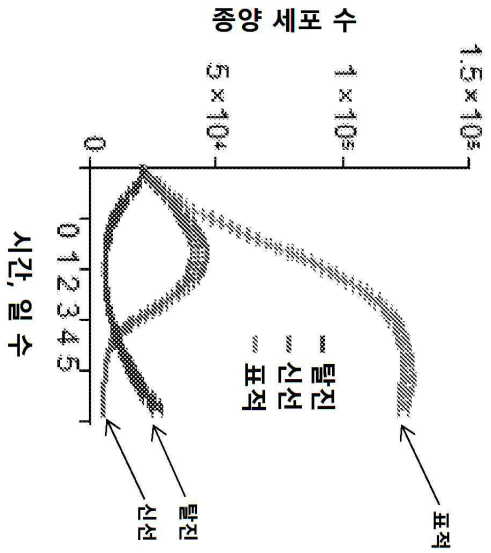

항-CD19 CAR T
세포의 세포 용해 활성
공여체 B (신선)
공여체 A (신선)
공여체 A (만성 자극됨)
공여체 B (만성 자극됨)
특정 용해율(%)
시간 (일 수)

도면43b

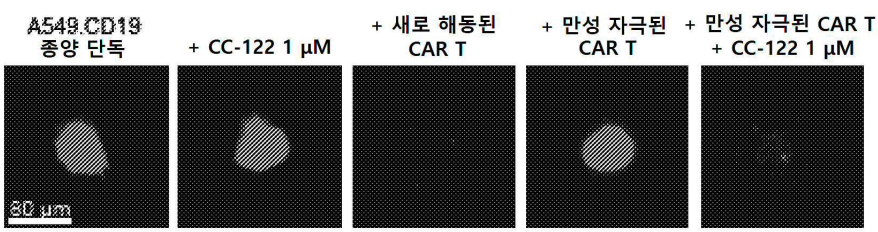

만성 자극됨
신선
정규화한 종양 체적
시간 (일 수)

도면43c

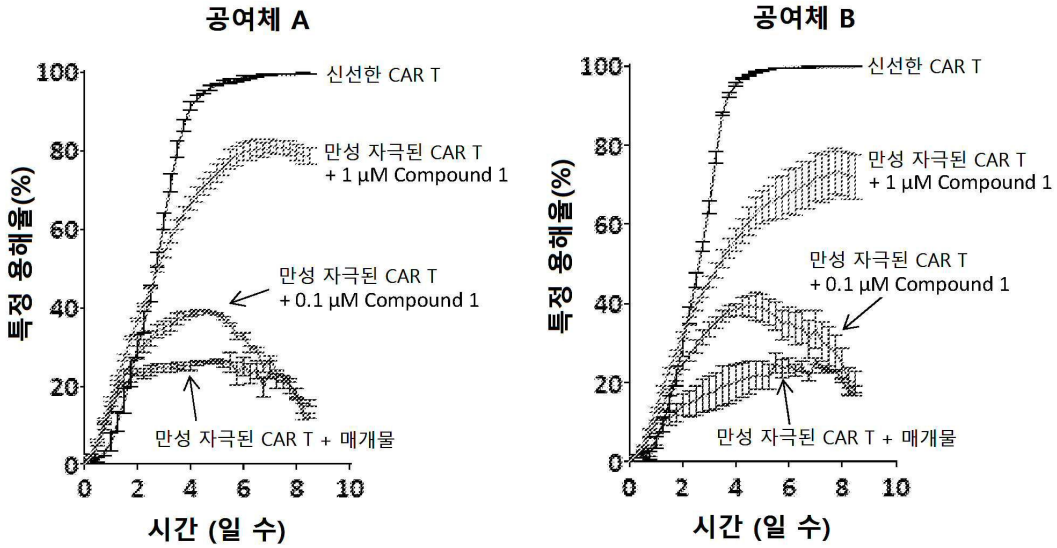

농도, pg/mL
IFN-γ
IL-2
신선
탈진


종양 세포 수
5 × 10⁴
1 × 10⁵
1.5 × 10⁵
0
시간, 일 수
0 1 2 3 4 5
탈진
신선
표적
신선
탈진
표적

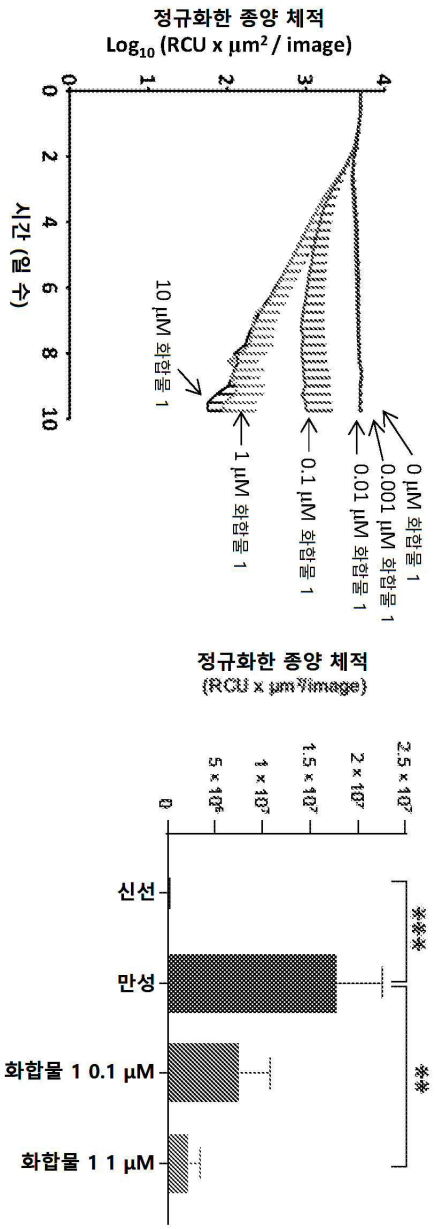
도면43d


A549.CD19
종양 단독
+ CC-122 1 μM
+ 새로 해동된
CAR T
+ 만성 자극된
CAR T
+ 만성 자극된 CAR T
+ CC-122 1 μM
30 μm

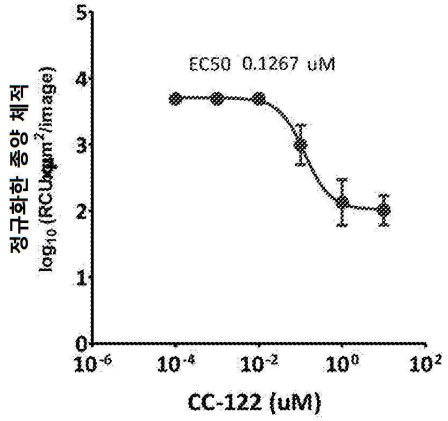
도면43e


공여체 A
특정 용해율(%)
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
시간 (일 수)
신선한 CAR T
만성 자극된 CAR T
+ 1 μM Compound 1
만성 자극된 CAR T
+ 0.1 μM Compound 1
만성 자극된 CAR T + 매개물
공여체 B
특정 용해율(%)
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
시간 (일 수)
신선한 CAR T
만성 자극된 CAR T
+ 1 μM Compound 1
만성 자극된 CAR T
+ 0.1 μM Compound 1
만성 자극된 CAR T + 매개물

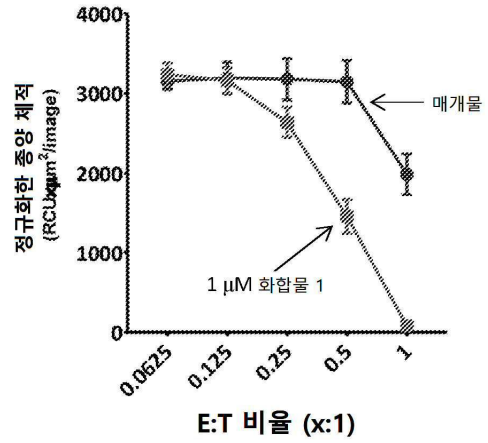
도면43f


정규화한 종양 체적
Log10 (RCU x µm² / image)
0
1
2
3
4
시간 (일 수)
0
2
4
6
8
10
10 µM 화합물 1
1 µM 화합물 1
0.1 µM 화합물 1
0.01 µM 화합물 1
0.001 µM 화합물 1
0 µM 화합물 1
정규화한 종양 체적
(RCU x µm²/image)
0
5 × 10⁶
1 × 10⁷
1.5 × 10⁷
2 × 10⁷
2.5 × 10⁷
신선
만성
화합물 1 0.1 µM
화합물 1 1 µM
***
**

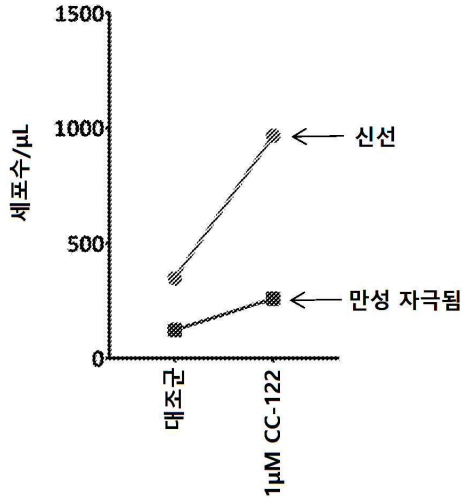
도면43g


EC50 0.1267 uM
정규화한 종양 체적
log10 (RCU/µm²/image)
0
1
2
3
4
5
10⁻⁶
10⁻⁴
10⁻²
10⁰
10²
CC-122 (uM)

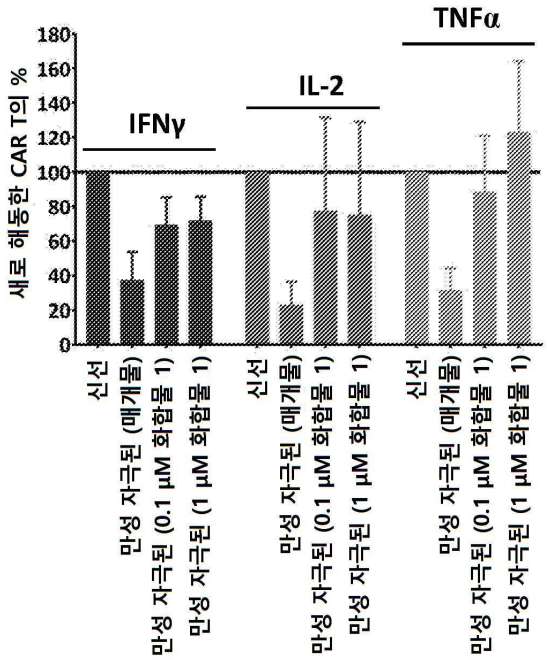
도면43h


4000
3000
2000
1000
0
정규화한 종양 체적
(RCU/μm²/image)
매개물
1 μM 화합물 1
0.0625
0.125
0.25
0.5
1
E:T 비율 (x:1)

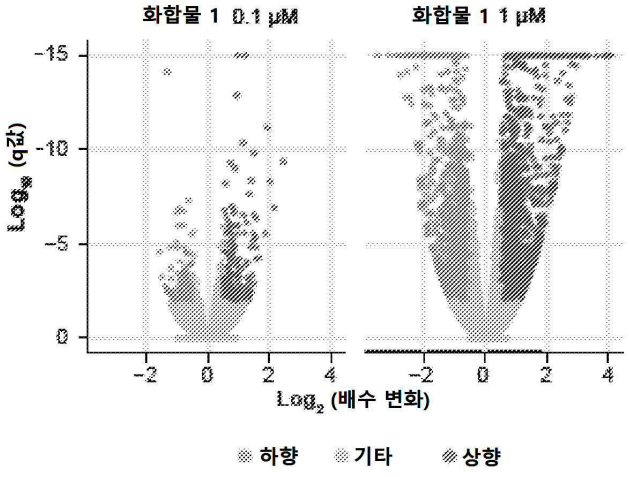
도면43i


1500
1000
500
0
세포수/μL
신선
만성 자극됨
대조군
1μM CC-122

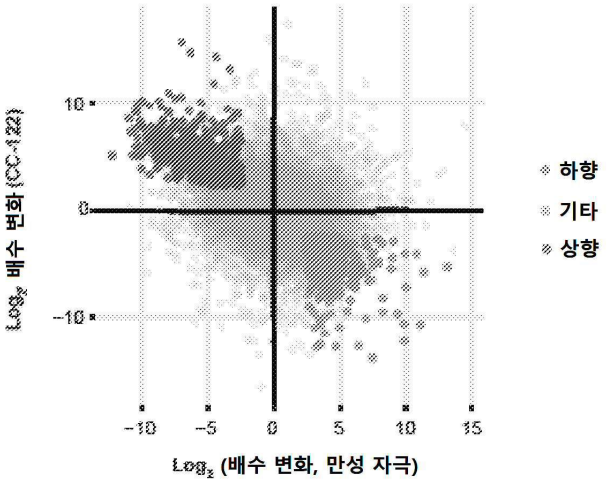
도면43j


TNFα
IL-2
IFNγ
새로 해동한 CAR T의 %
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
신선
만성 자극된 (매개물)
만성 자극된 (0.1 μM 화합물 1)
만성 자극된 (1 μM 화합물 1)
신선
만성 자극된 (매개물)
만성 자극된 (0.1 μM 화합물 1)
만성 자극된 (1 μM 화합물 1)
신선
만성 자극된 (매개물)
만성 자극된 (0.1 μM 화합물 1)
만성 자극된 (1 μM 화합물 1)

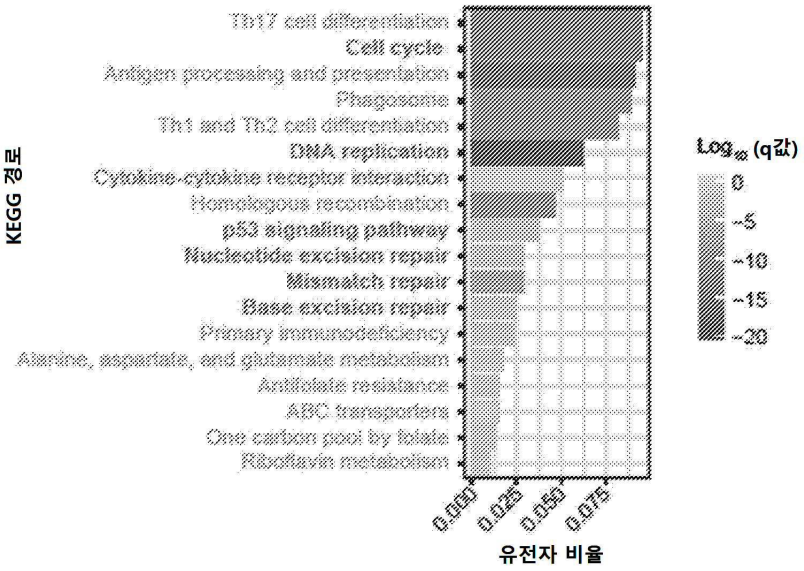
도면43k


화합물 1 0.1 μM
화합물 1 1 μM
-15
-10
-5
0
Log10 (q값)
-2
0
2
4
Log2 (배수 변화)
하향
기타
상향

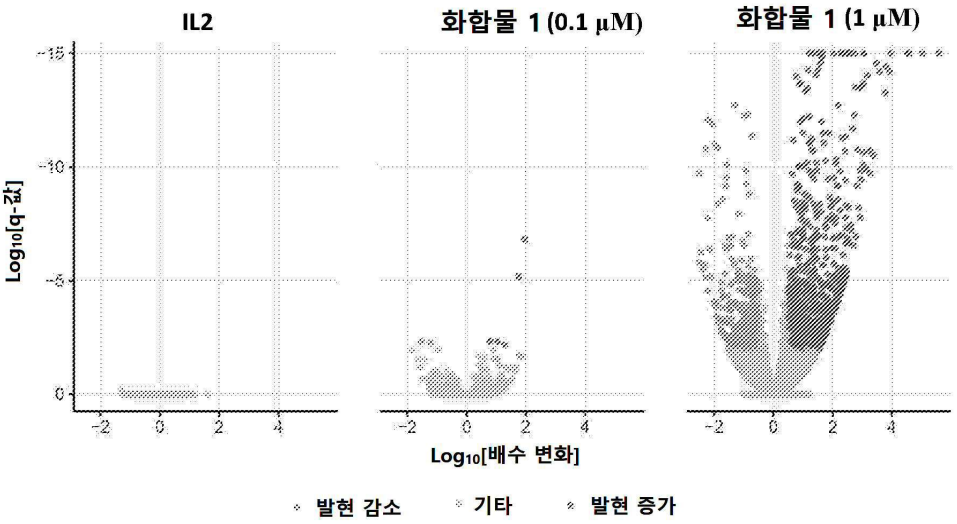
도면431


10
0
-10
-10
-5
0
5
10
15
Log2 배수 변화 (CC-122)
Log2 (배수 변화, 만성 자극)
하향
기타
상향

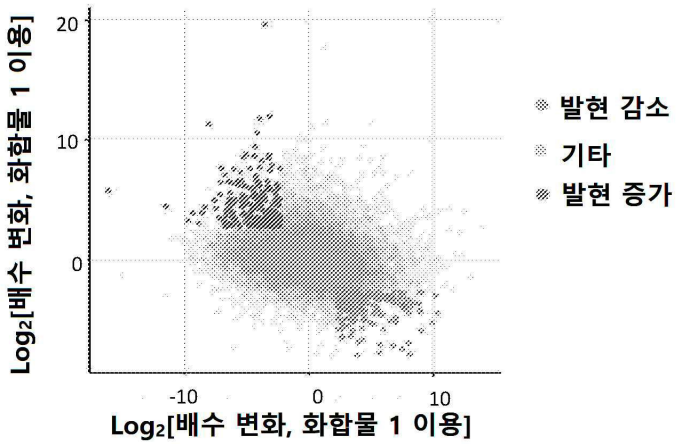
도면43m


Th17 cell differentiation
Cell cycle
Antigen processing and presentation
Phagosome
Th1 and Th2 cell differentiation
DNA replication
Cytokine-cytokine receptor interaction
Homologous recombination
p53 signaling pathway
Nucleotide excision repair
Mismatch repair
Base excision repair
Primary immunodeficiency
Alanine, aspartate, and glutamate metabolism
Antifolate resistance
ABC transporters
One carbon pool by folate
Riboflavin metabolism
KEGG 경로
0.000
0.025
0.050
0.075
유전자 비율
Log10 (q값)
0
-5
-10
-15
-20

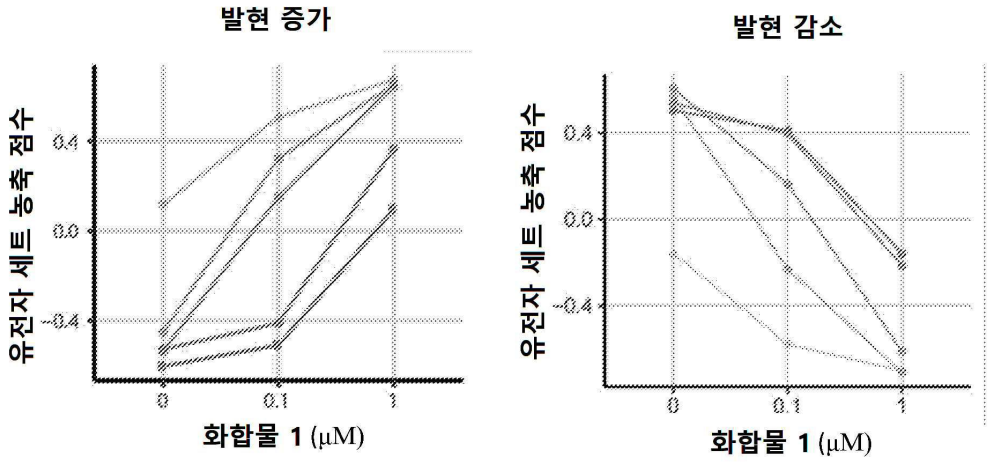
도면44a



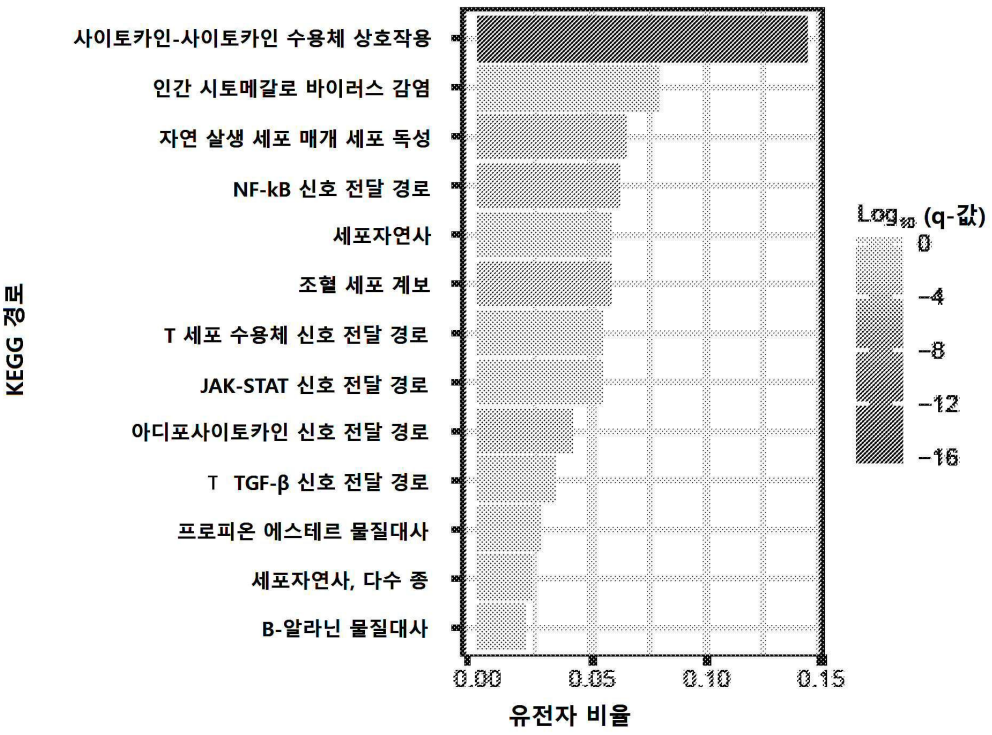
도면44b



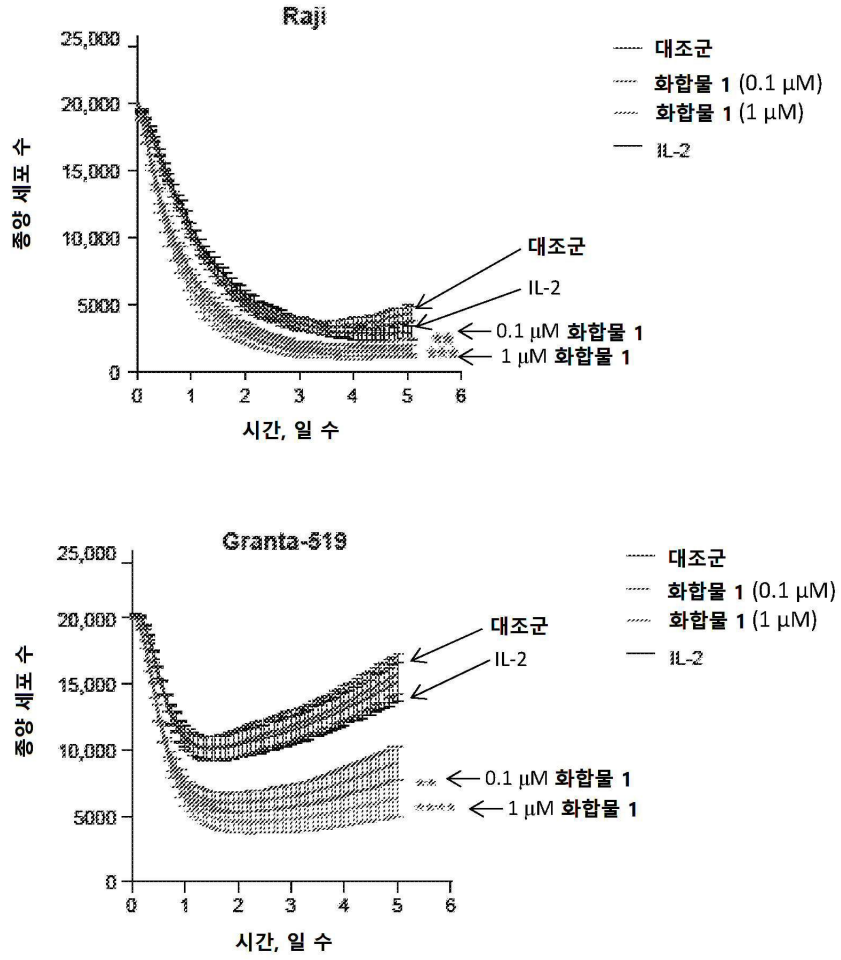
도면44c



도면44d

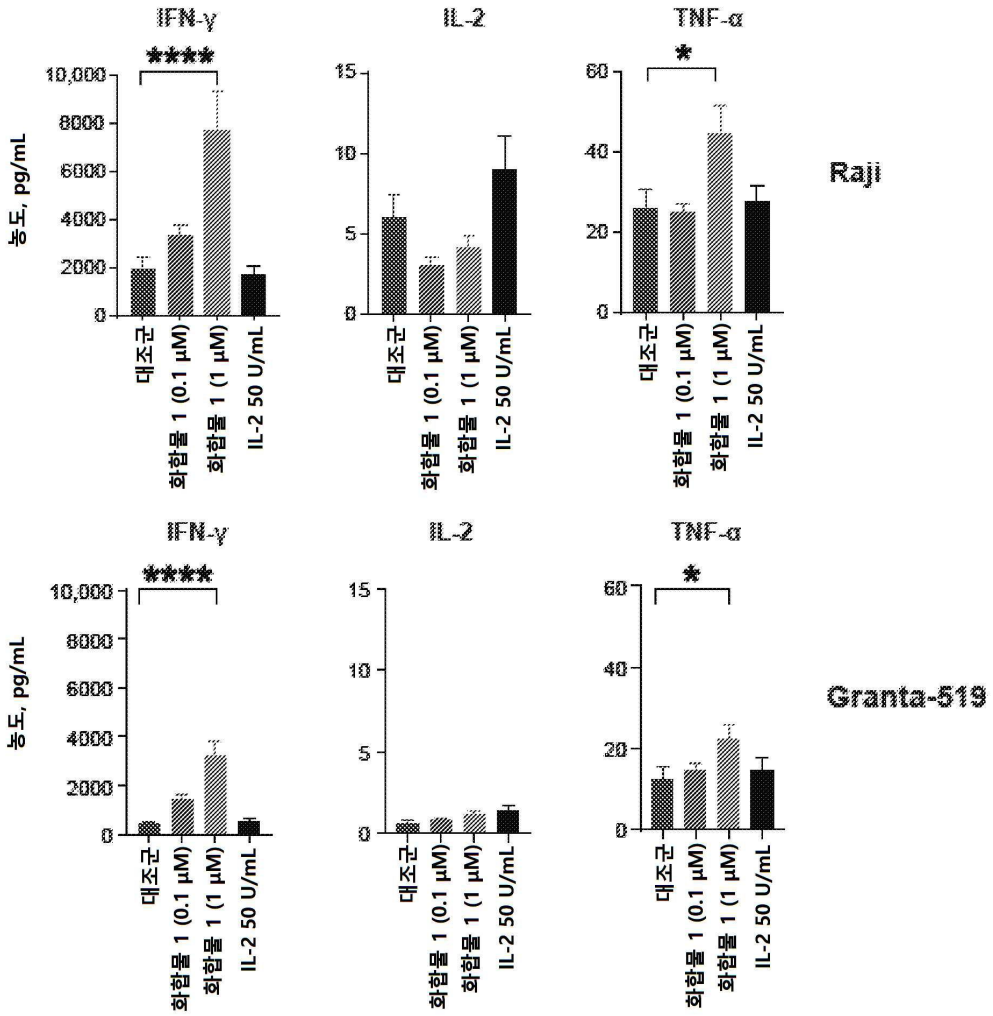

사이토카인-사이토카인 수용체 상호작용
인간 시토메갈로 바이러스 감염
자연 살생 세포 매개 세포 독성
NF-kB 신호 전달 경로
세포자연사
조혈 세포 계보
T 세포 수용체 신호 전달 경로
JAK-STAT 신호 전달 경로
아디포사이토카인 신호 전달 경로
T TGF-β 신호 전달 경로
프로피온 에스테르 물질대사
세포자연사, 다수 종
B-알라닌 물질대사
KEGG 경로
0.00
0.05
0.10
0.15
유전자 비율
Log10 (q-값)
0
-4
-8
-12
-16

도면44e

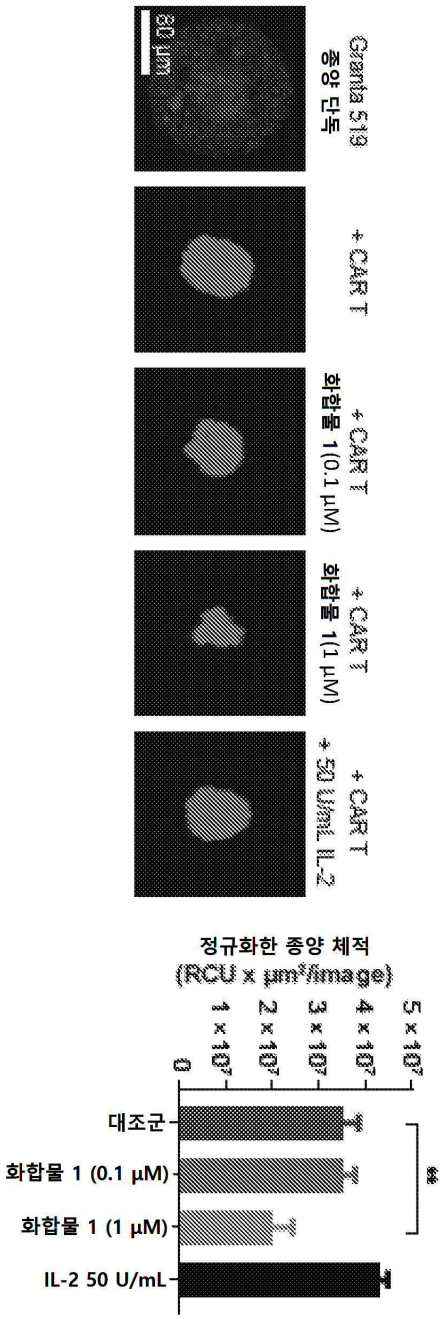

Raji
25,000
20,000
15,000
10,000
5000
0
종양 세포 수
0
1
2
3
4
5
6
시간, 일 수
대조군
화합물 1 (0.1 μM)
화합물 1 (1 μM)
IL-2
대조군
IL-2
0.1 μM 화합물 1
1 μM 화합물 1

Granta-519
25,000
20,000
15,000
10,000
5000
0
종양 세포 수
0
1
2
3
4
5
6
시간, 일 수
대조군
화합물 1 (0.1 μM)
화합물 1 (1 μM)
IL-2
대조군
IL-2
0.1 μM 화합물 1
1 μM 화합물 1

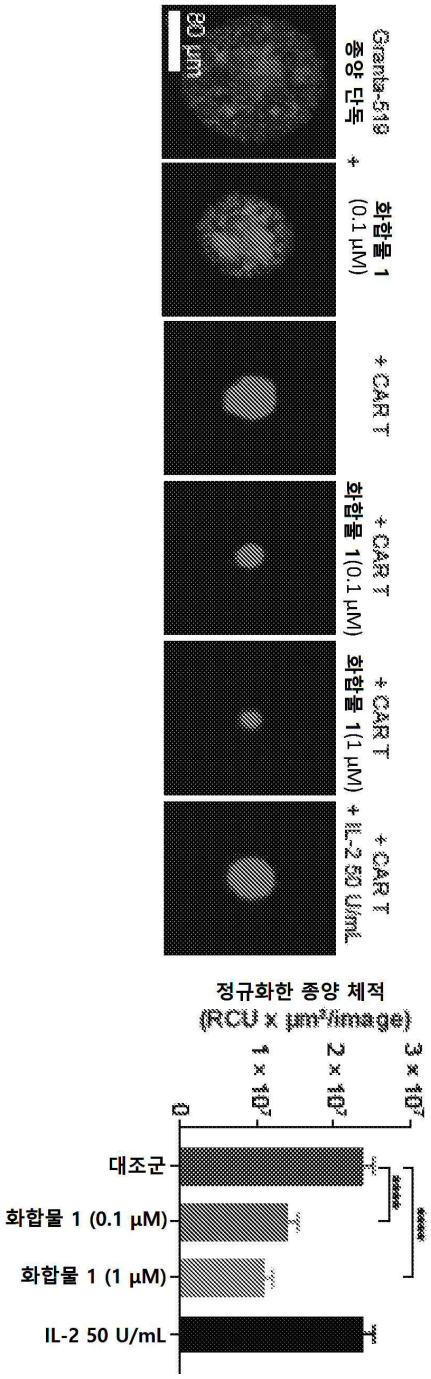
도면44f


IFN-γ
IL-2
TNF-α
****
*
농도, pg/mL
10,000
8000
6000
4000
2000
0
15
10
5
60
40
20
대조군
화합물 1 (0.1 μM)
화합물 1 (1 μM)
IL-2 50 U/mL
Raji
Granta-519

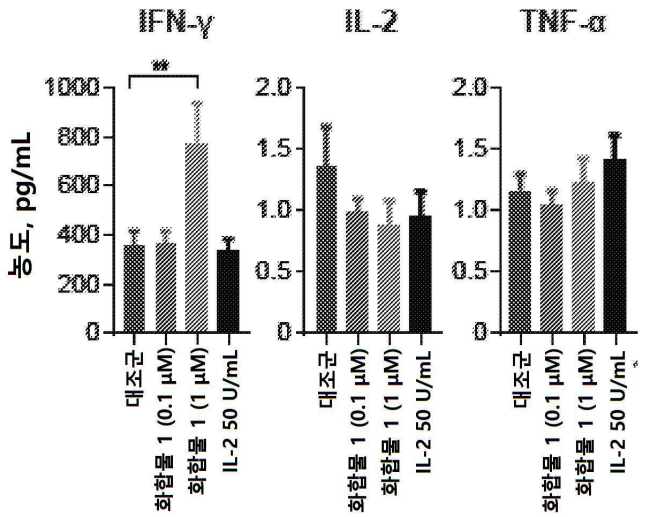
도면45a


Granta 519
종양 단독
+ CAR T
+ CAR T
화합물 1(0.1 μM)
+ CAR T
화합물 1(1 μM)
+ CAR T
+ 50 U/mL IL-2
80 μm
정규화한 종양 체적
(RCU × μm²/image)
0
1 × 10⁷
2 × 10⁷
3 × 10⁷
4 × 10⁷
5 × 10⁷
대조군
화합물 1 (0.1 μM)
화합물 1 (1 μM)
IL-2 50 U/mL
**

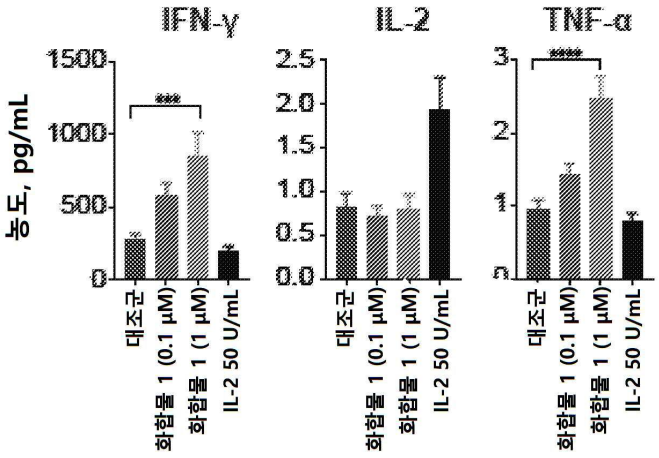
도면45b


Crania-518
종양 단독
+
화합물 1
(0.1 μM)
+ CAR T
+ CAR T
화합물 1(0.1 μM)
+ CAR T
화합물 1(1 μM)
+ CAR T
+ IL-2 50 U/mL
80 μm
정규화한 종양 체적
(RCU × μm²/image)
0
1 × 10⁷
2 × 10⁷
3 × 10⁷
대조군
화합물 1 (0.1 μM)
화합물 1 (1 μM)
IL-2 50 U/mL
****
****

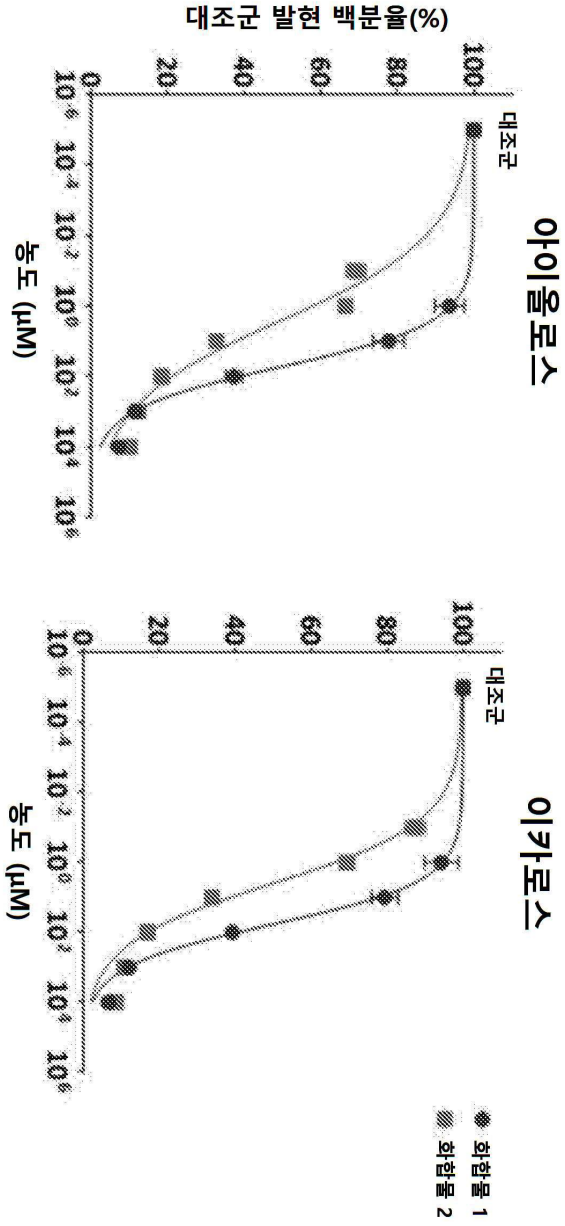
도면45c


IFN-γ
IL-2
TNF-α
농도, pg/mL
**
1000
800
600
400
200
0
2.0
1.5
1.0
0.5
0
대조군
화합물 1 (0.1 μM)
화합물 1 (1 μM)
IL-2 50 U/mL

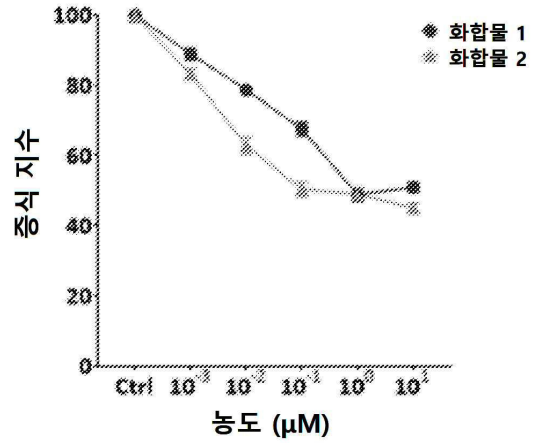
도면45d


IFN-γ
IL-2
TNF-α
농도, pg/mL
***
****
1500
1000
500
0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
3
2
1
대조군
화합물 1 (0.1 μM)
화합물 1 (1 μM)
IL-2 50 U/mL

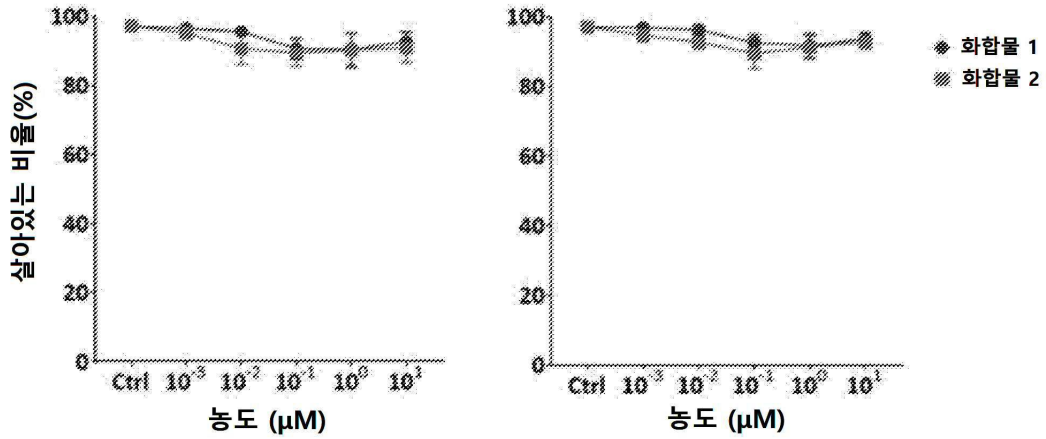
도면46



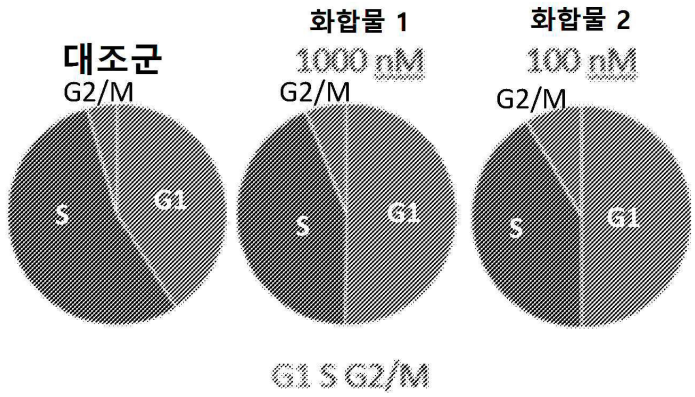
도면47a



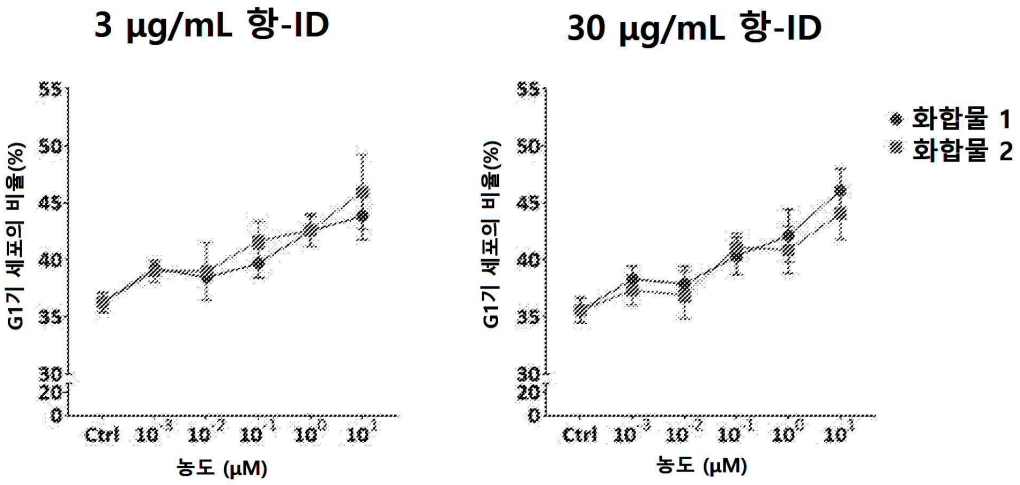
도면47b



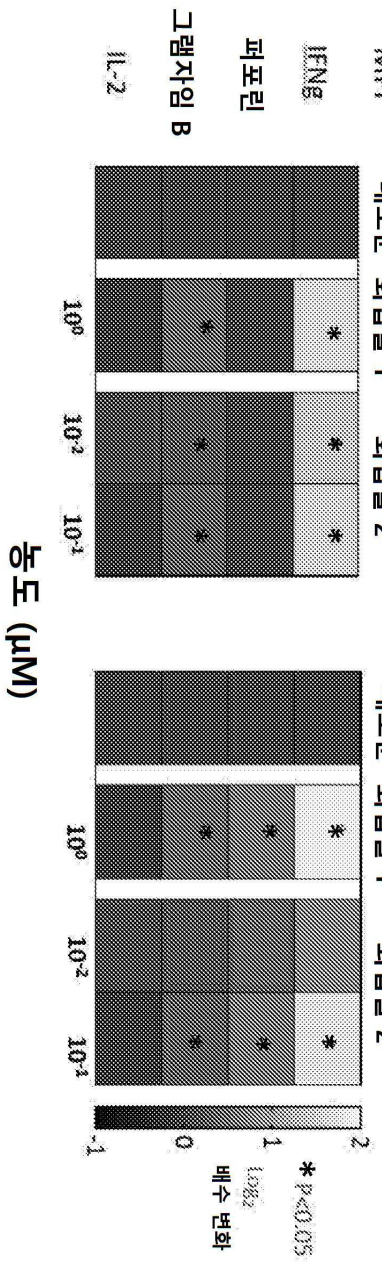
도면47c



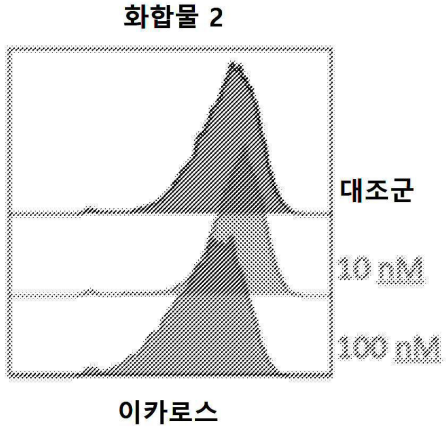
도면47d


3 μg/mL 항-ID
30 μg/mL 항-ID
G1기 세포의 비율(%)
55
50
45
40
35
30
20
0
Ctrl
10-3
10-2
10-1
100
101
농도 (μM)
화합물 1
화합물 2

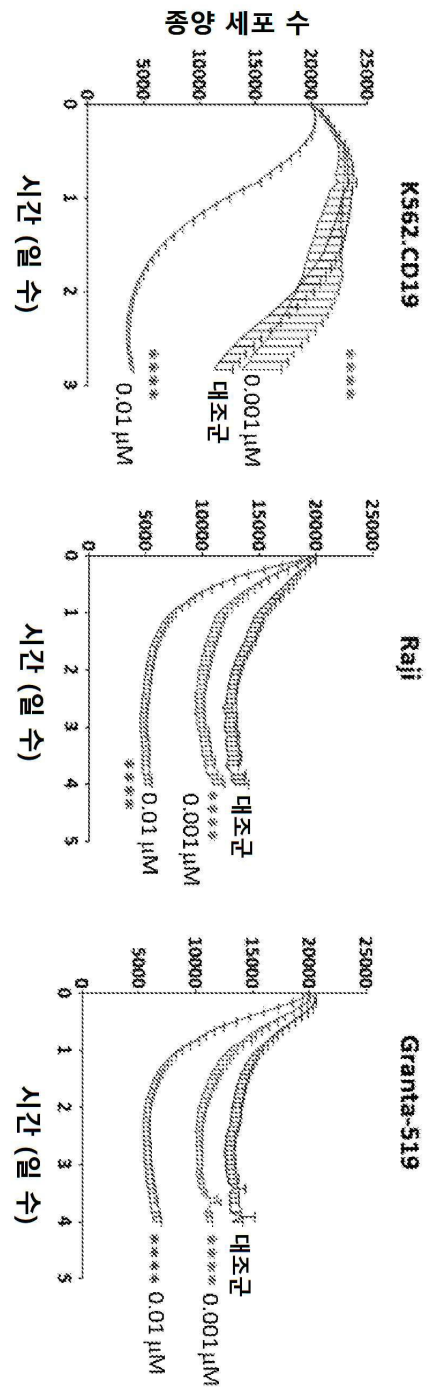
도면47e


MFI
IFNg
퍼포린
그랜자임 B
IL-2
대조군
화합물 1
화합물 2
10^0
10^{-2}
10^{-4}
농도 (μM)
* P<0.05
Log2
배수 변화
-1
0
1
2

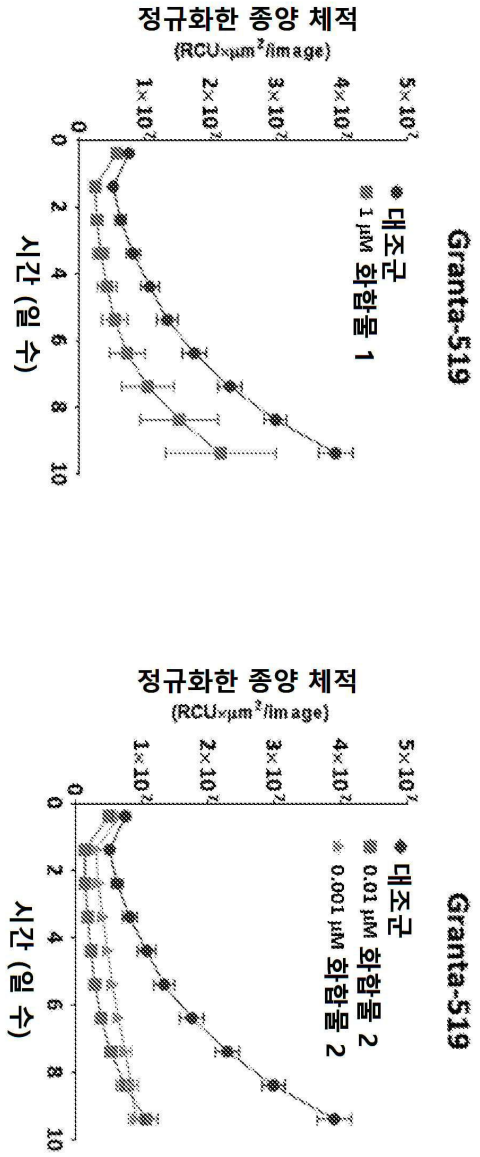
도면48a



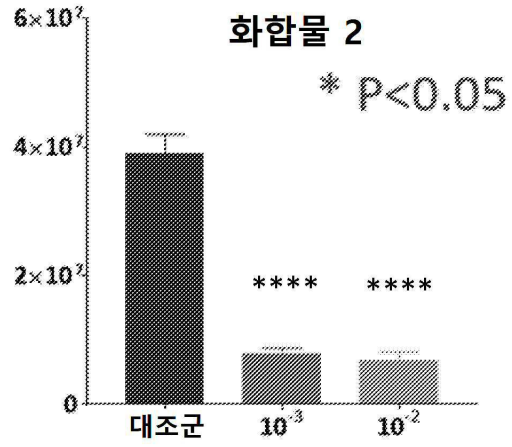
도면48b


종양 세포 수
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
1
2
3
시간 (일 수)
K562.CD19
대조군
0.001 μM
0.01 μM
****
Raji
대조군
0.001 μM
0.01 μM
****
Granta-519
대조군
0.001 μM
0.01 μM
****

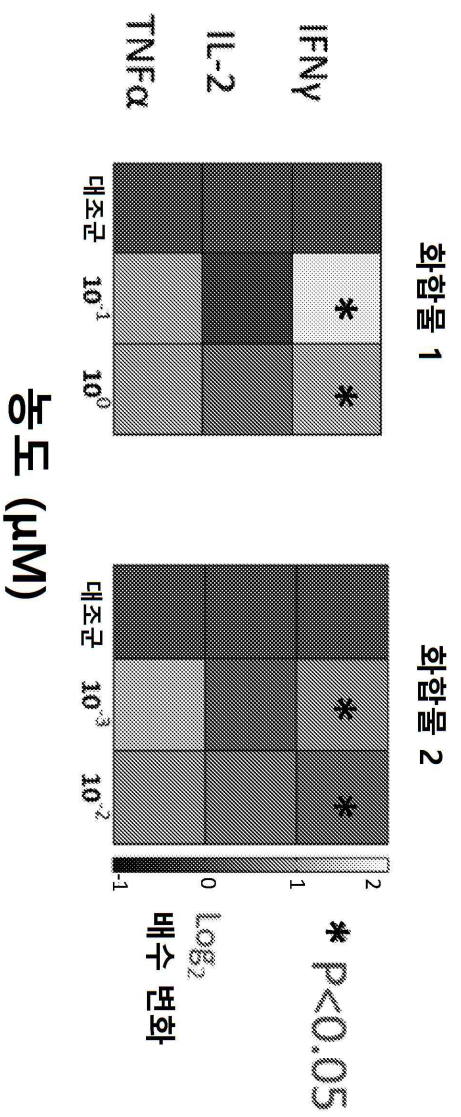
도면48c


정규화한 종양 체적
(RCU×μm²/image)
1×10⁷
2×10⁷
3×10⁷
4×10⁷
5×10⁷
0
0
2
4
6
8
10
시간 (일 수)
대조군
1 μM 화합물 1
Granta-519
정규화한 종양 체적
(RCU×μm²/image)
대조군
0.01 μM 화합물 2
0.001 μM 화합물 2
Granta-519
시간 (일 수)

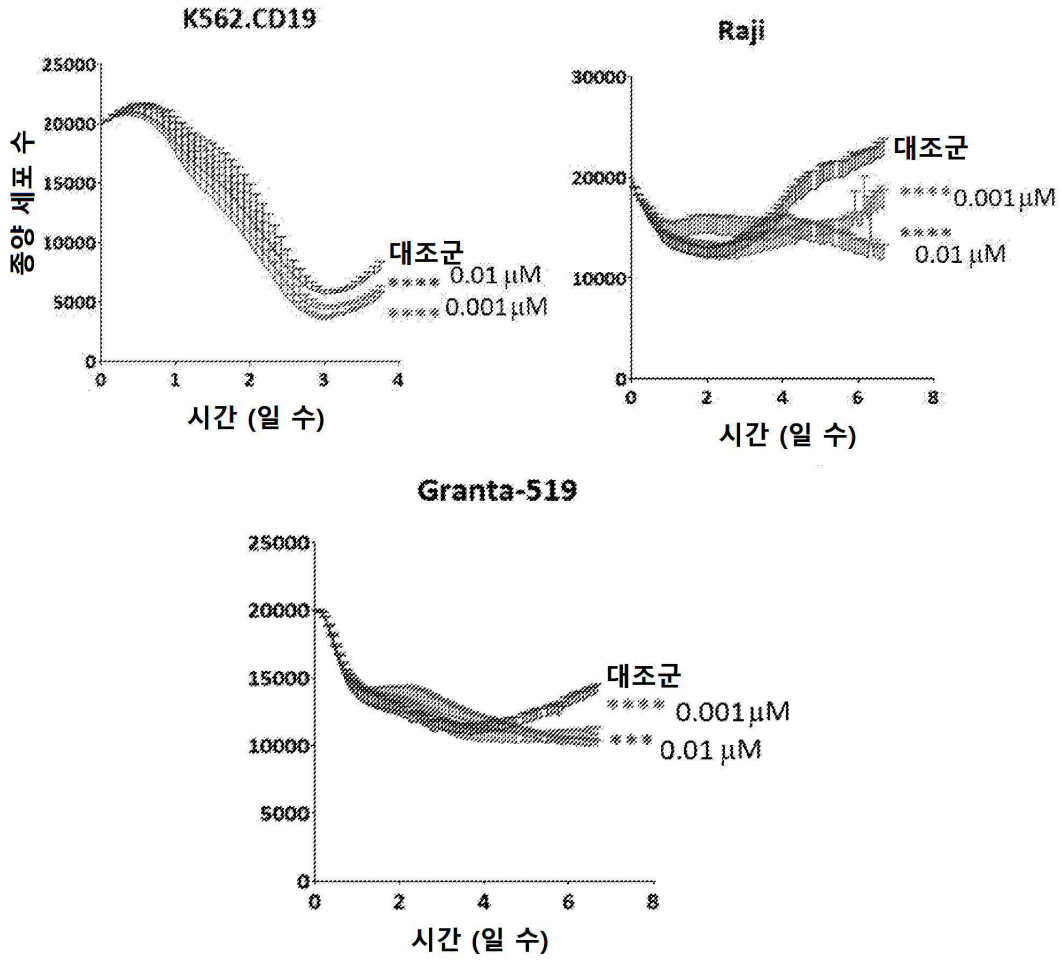
도면48d


화합물 2
* P<0.05
6×10⁷
4×10⁷
2×10⁷
0
****
****
대조군
10⁻³
10⁻²

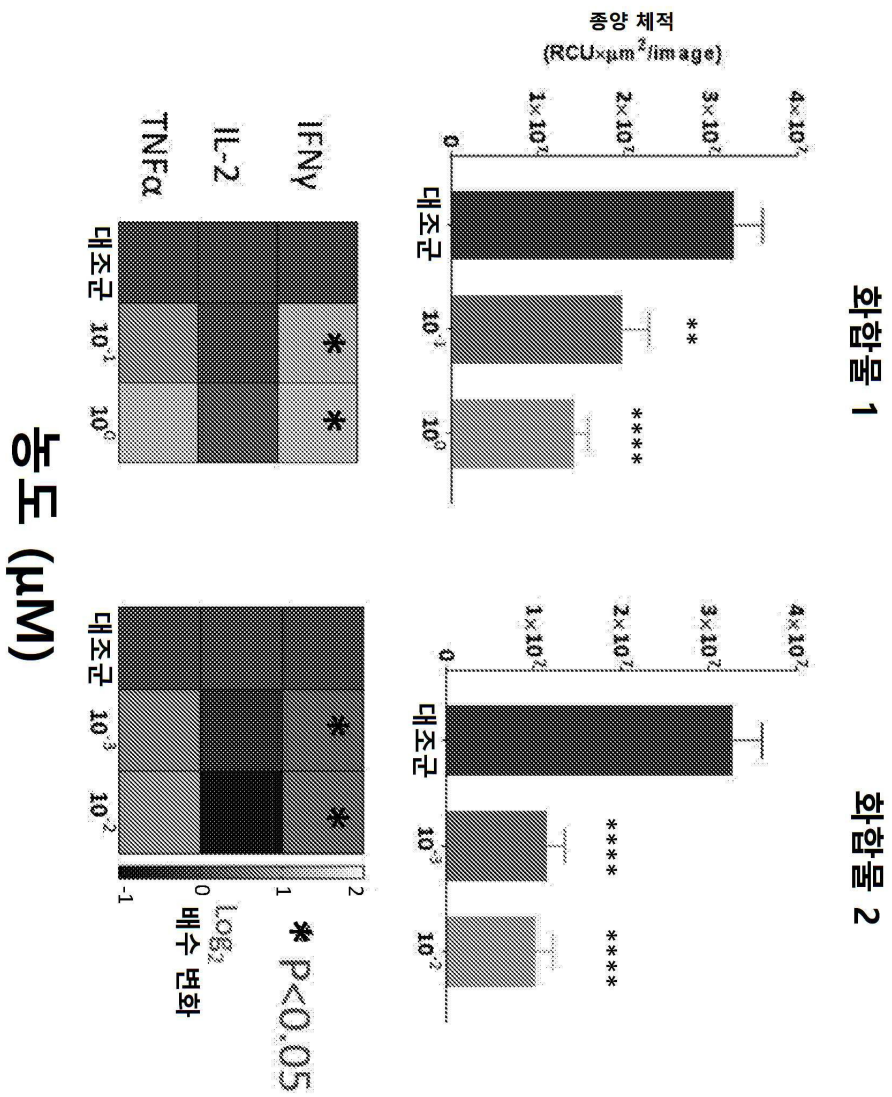
도면48e


IFNγ
IL-2
TNFα
화합물 1
화합물 2
대조군
10^{-1}
10^{0}
10^{-3}
10^{-2}
농도 (μM)
-1
0
1
2
Log2 배수 변화
* p<0.05

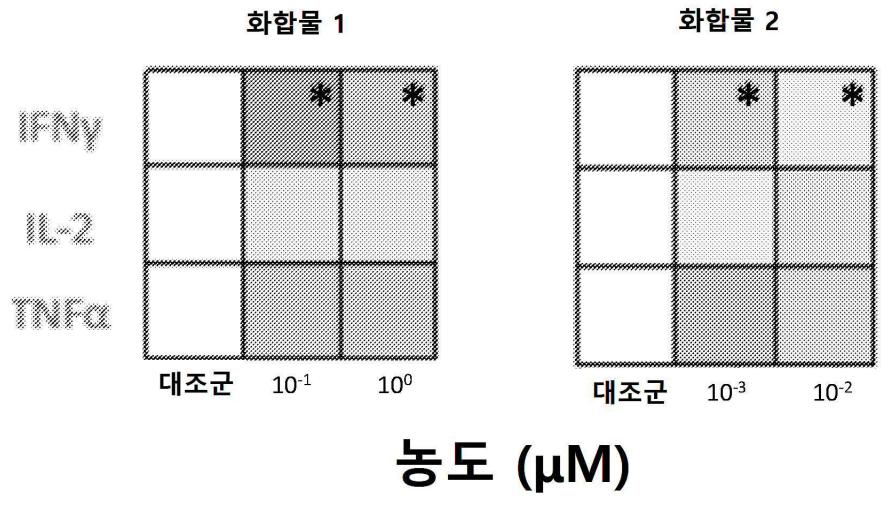
도면49a


K562.CD19
종양 세포 수
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
1
2
3
4
시간 (일 수)
대조군
0.01 μM
0.001 μM
Raji
30000
20000
10000
0
0
2
4
6
8
시간 (일 수)
대조군
0.001 μM
0.01 μM
Granta-519
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
2
4
6
8
시간 (일 수)
대조군
0.001 μM
0.01 μM

도면49b

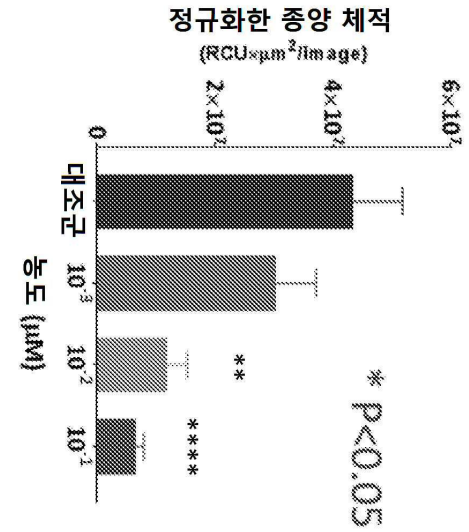

종양 체적
(RCU×μm²/image)
화합물 1
화합물 2
대조군
IFNγ
IL-2
TNFα
농도 (μM)
Log2 배수 변화
* P<0.05

도면49c

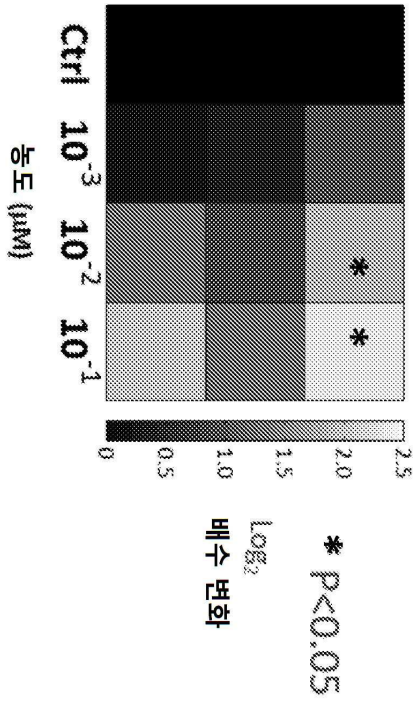

화합물 1
화합물 2
IFNγ
IL-2
TNFα
대조군
농도 (μM)

도면50

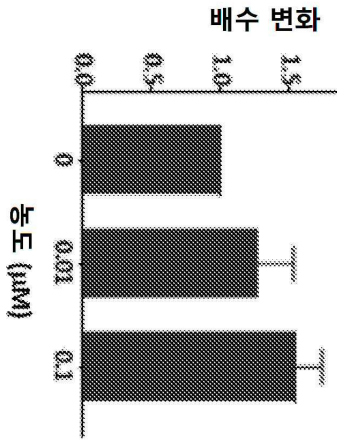
도 50a



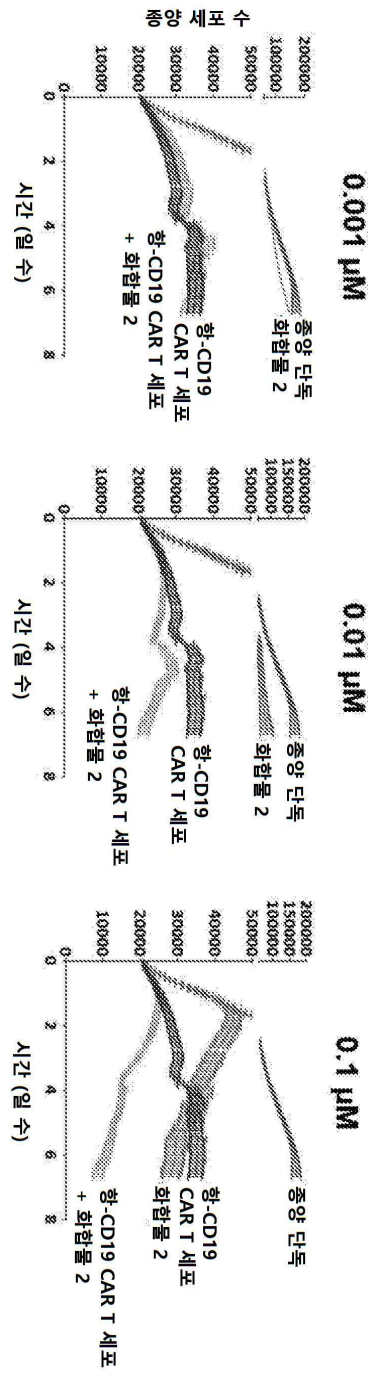
도 50b



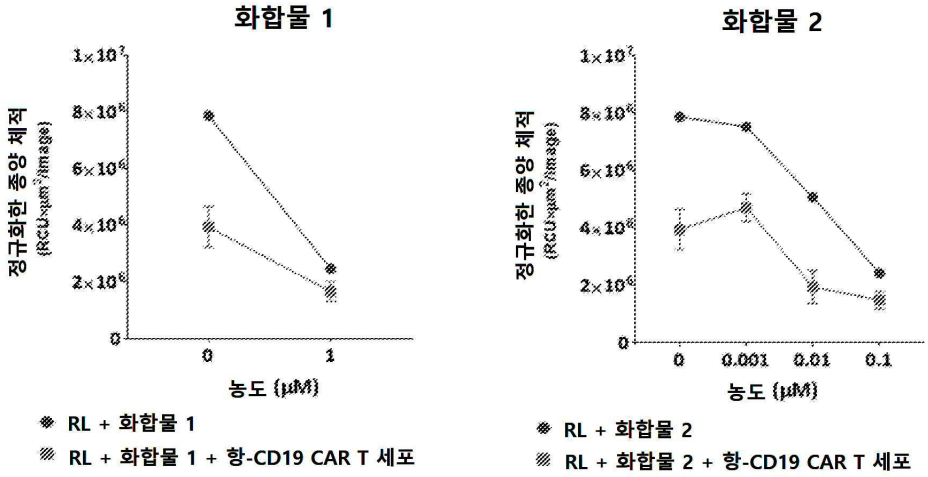
도 50c



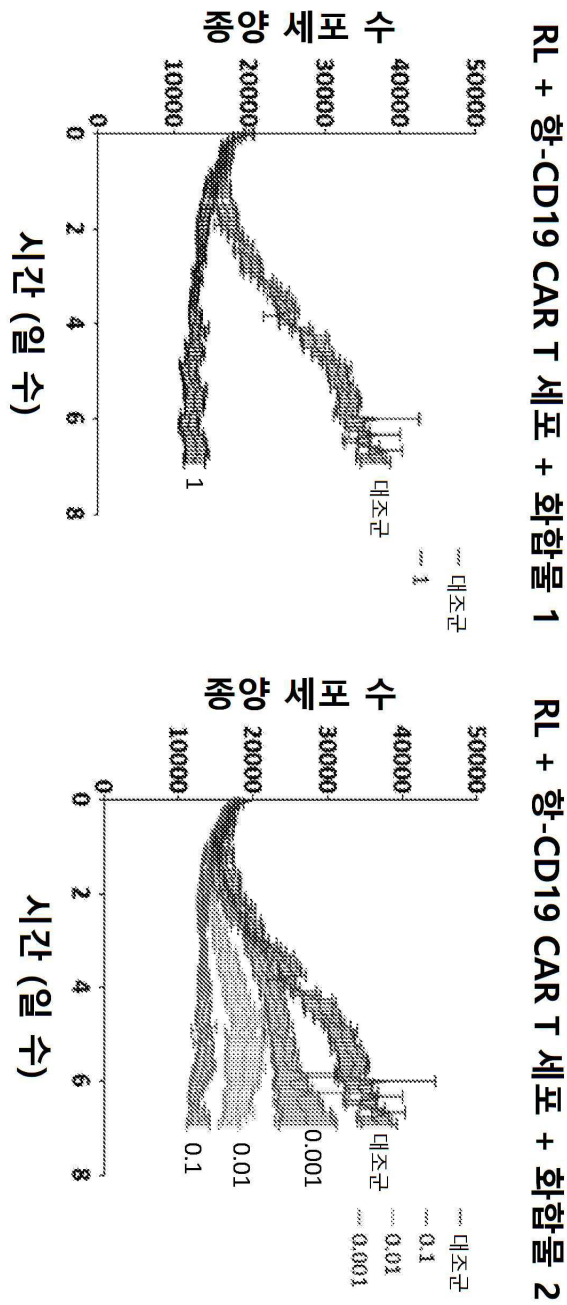
도면51a


0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
종양 세포 수
시간 (일 수)
종양 단독
화합물 2
항-CD19 CAR T 세포
항-CD19 CAR T 세포 + 화합물 2

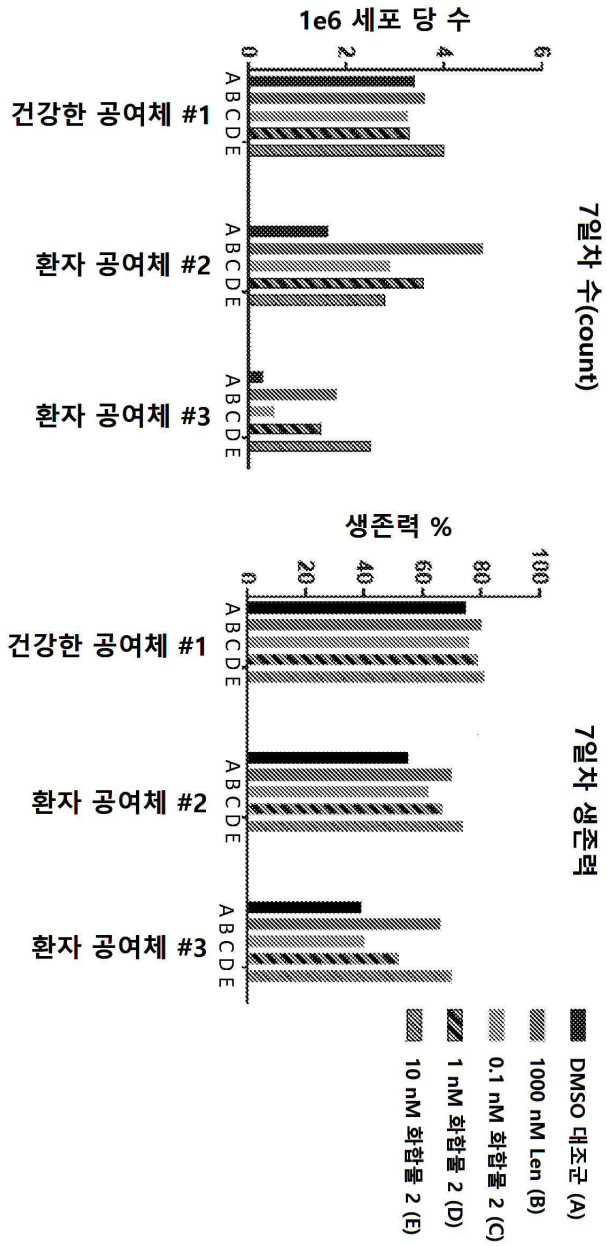
도면51b


화합물 1
정규화한 종양 체적
(RCU×μm²/image)
1×10⁷
8×10⁶
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
0
1
농도 (μM)
RL + 화합물 1
RL + 화합물 1 + 항-CD19 CAR T 세포
화합물 2
정규화한 종양 체적
(RCU×μm²/image)
1×10⁷
8×10⁶
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
0
0.001
0.01
0.1
농도 (μM)
RL + 화합물 2
RL + 화합물 2 + 항-CD19 CAR T 세포

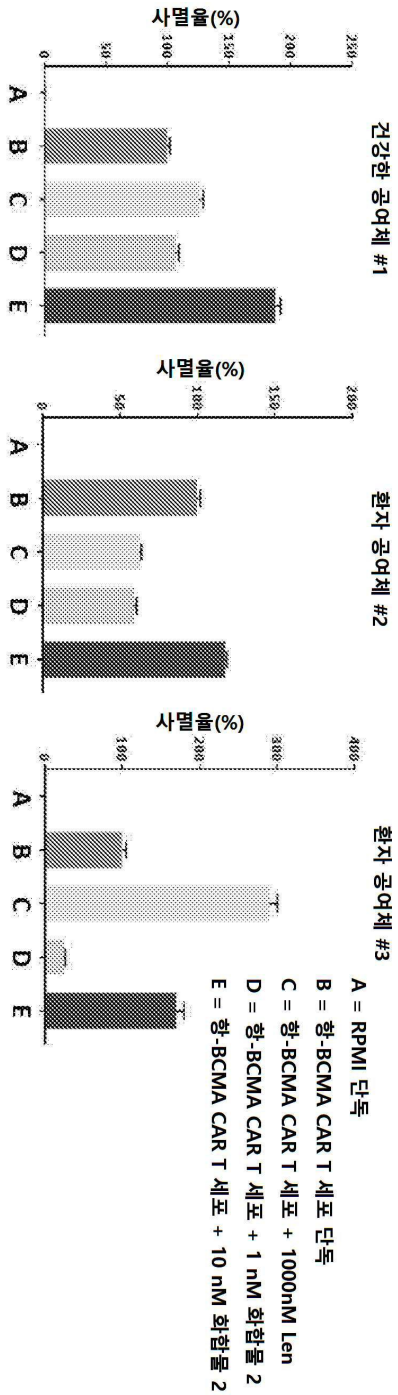
도면51c


RL + 항-CD19 CAR T 세포 + 화합물 1
종양 세포 수
50000
40000
30000
20000
10000
0
0
2
4
6
8
시간 (일 수)
대조군
1
대조군
1
RL + 항-CD19 CAR T 세포 + 화합물 2
종양 세포 수
50000
40000
30000
20000
10000
0
0
2
4
6
8
시간 (일 수)
대조군
0.1
0.01
0.001
대조군
0.1
0.01
0.001

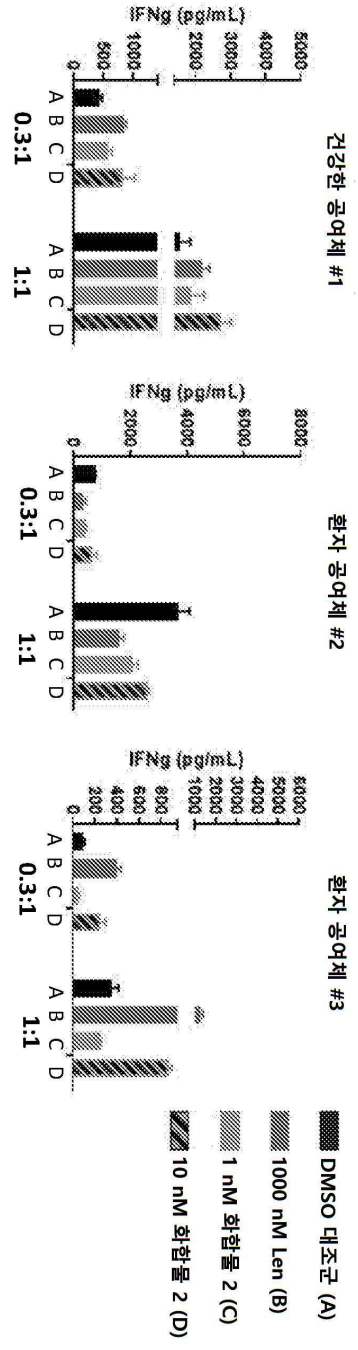
도면52


1e6 세포 당 수
0
2
4
6
건강한 공여체 #1
환자 공여체 #2
환자 공여체 #3
A B C D E
7일차 수(count)
생존력 %
0
20
40
60
80
100
7일차 생존력
DMSO 대조군 (A)
1000 nM Len (B)
0.1 nM 화합물 2 (C)
1 nM 화합물 2 (D)
10 nM 화합물 2 (E)

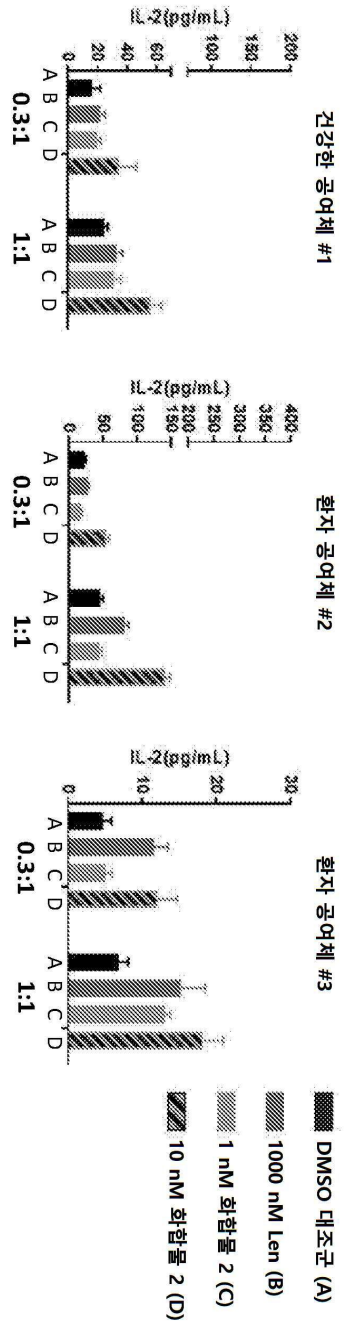
도면53a


사멸율(%)
건강한 공여체 #1
사멸율(%)
환자 공여체 #2
사멸율(%)
환자 공여체 #3
A
B
C
D
E
A = RPMI 단독
B = 항-BCMA CAR T 세포 단독
C = 항-BCMA CAR T 세포 + 1000nM Len
D = 항-BCMA CAR T 세포 + 1 nM 화합물 2
E = 항-BCMA CAR T 세포 + 10 nM 화합물 2

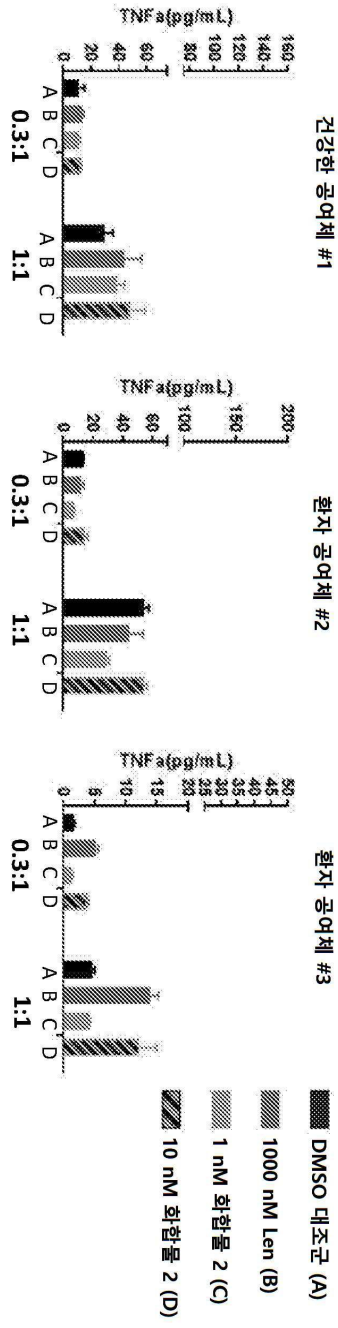
도면53b


IFNg (pg/mL)
건강한 공여체 #1
환자 공여체 #2
환자 공여체 #3
0.3:1
1:1
A B C D
DMSO 대조군 (A)
1000 nM Len (B)
1 nM 화합물 2 (C)
10 nM 화합물 2 (D)

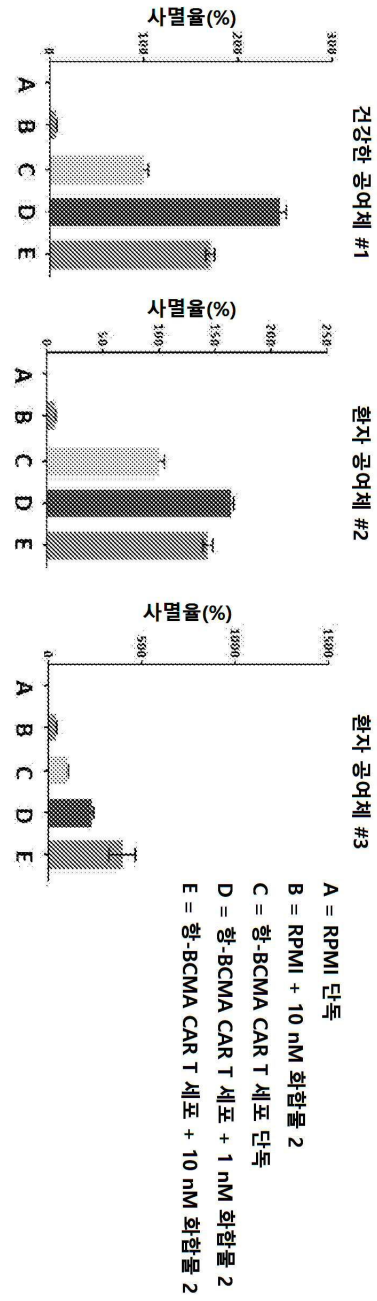
도면53c


건강한 공여체 #1
환자 공여체 #2
환자 공여체 #3
IL-2(pg/mL)
0.3:1
1:1
A B C D
DMSO 대조군 (A)
1000 nM Len (B)
1 nM 화합물 2 (C)
10 nM 화합물 2 (D)

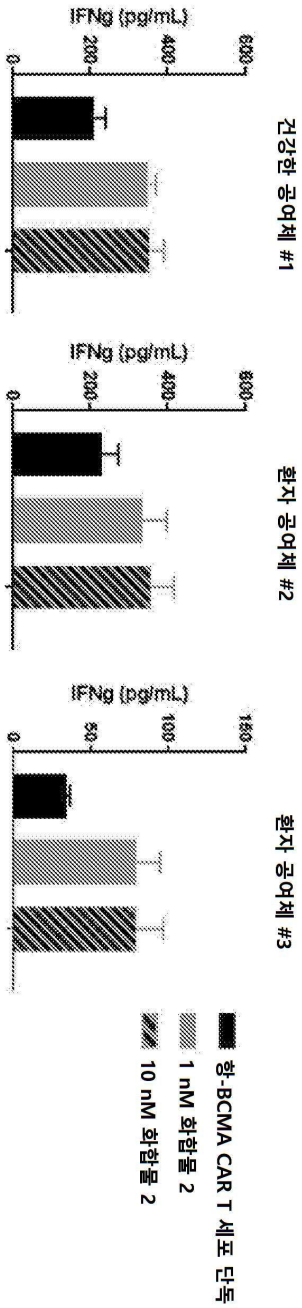
도면53d


건강한 공여체 #1
환자 공여체 #2
환자 공여체 #3
TNFa(pg/mL)
0.3:1
1:1
A
B
C
D
DMSO 대조군 (A)
1000 nM Len (B)
1 nM 화합물 2 (C)
10 nM 화합물 2 (D)

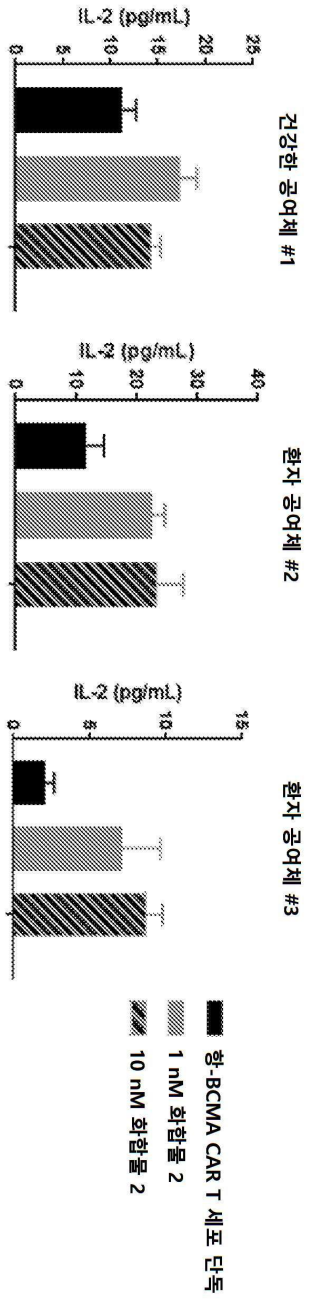
도면54a


건강한 공여체 #1
사멸율(%)
300
200
100
0
A
B
C
D
E
환자 공여체 #2
사멸율(%)
250
200
150
100
50
0
A
B
C
D
E
환자 공여체 #3
사멸율(%)
15000
10000
5000
0
A
B
C
D
E
A = RPMI 단독
B = RPMI + 10 nM 화합물 2
C = 항-BCMA CAR T 세포 단독
D = 항-BCMA CAR T 세포 + 1 nM 화합물 2
E = 항-BCMA CAR T 세포 + 10 nM 화합물 2

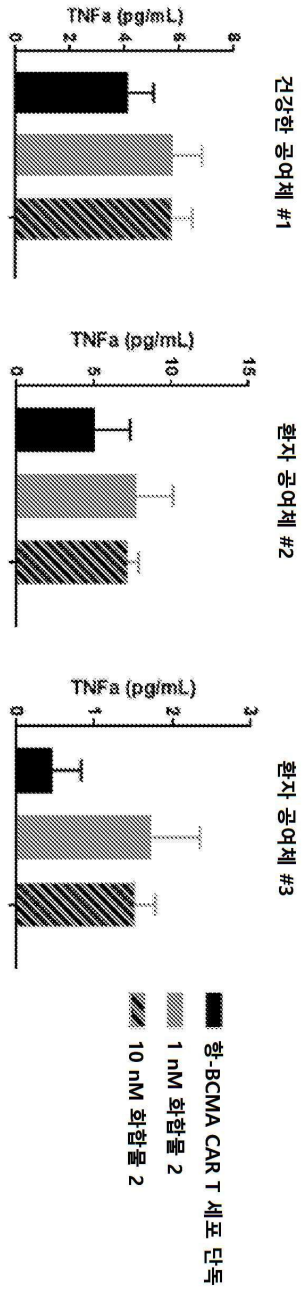
도면54b


IFNg (pg/mL)
0
200
400
600
건강한 공여체 #1
IFNg (pg/mL)
0
200
400
600
환자 공여체 #2
IFNg (pg/mL)
0
50
100
150
환자 공여체 #3
항-BCMA CAR T 세포 단독
1 nM 화합물 2
10 nM 화합물 2

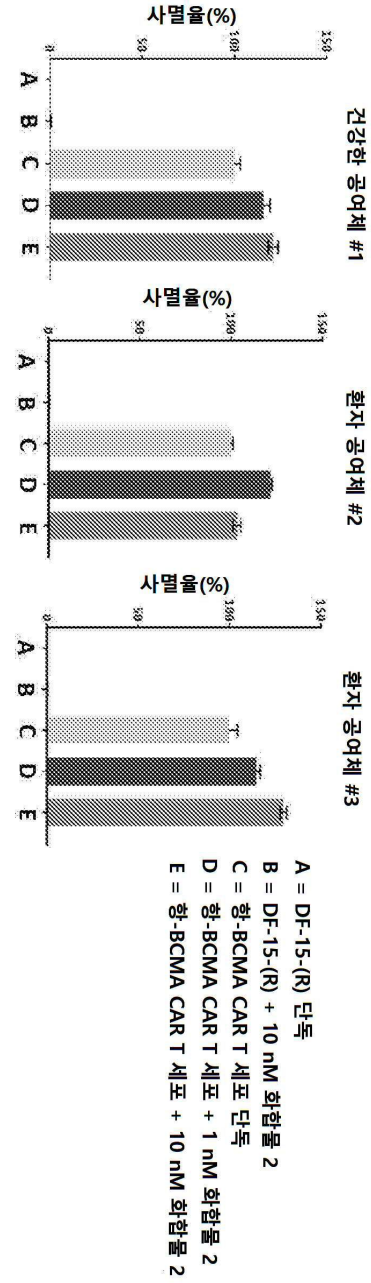
도면54c


IL-2 (pg/mL)
0
5
10
15
20
25
건강한 공여체 #1
IL-2 (pg/mL)
0
10
20
30
40
환자 공여체 #2
IL-2 (pg/mL)
0
5
10
15
환자 공여체 #3
항-BCMA CAR T 세포 단독
1 nM 화합물 2
10 nM 화합물 2

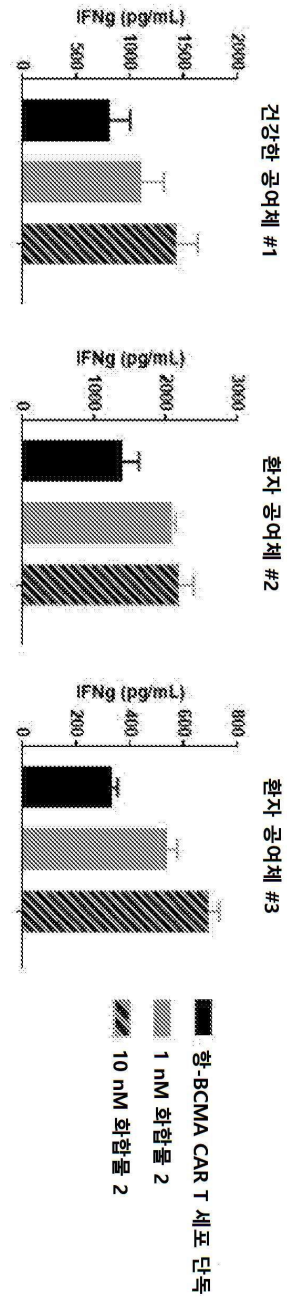
도면54d


TNFa (pg/mL)
0
2
4
6
8
건강한 공여체 #1
TNFa (pg/mL)
0
5
10
15
환자 공여체 #2
TNFa (pg/mL)
0
1
2
3
환자 공여체 #3
항-BCMA CAR T 세포 단독
1 nM 화합물 2
10 nM 화합물 2

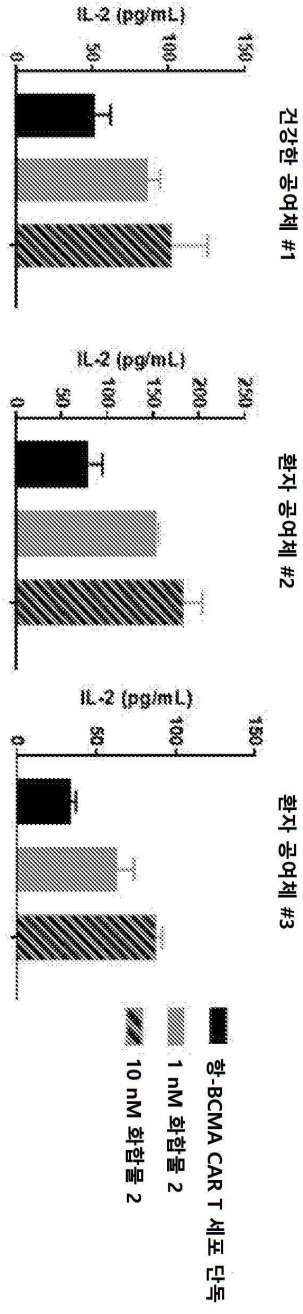
도면55a


건강한 공여체 #1
환자 공여체 #2
환자 공여체 #3
사멸율(%)
A
B
C
D
E
A = DF-15-(R) 단독
B = DF-15-(R) + 10 nM 화합물 2
C = 항-BCMA CAR T 세포 단독
D = 항-BCMA CAR T 세포 + 1 nM 화합물 2
E = 항-BCMA CAR T 세포 + 10 nM 화합물 2

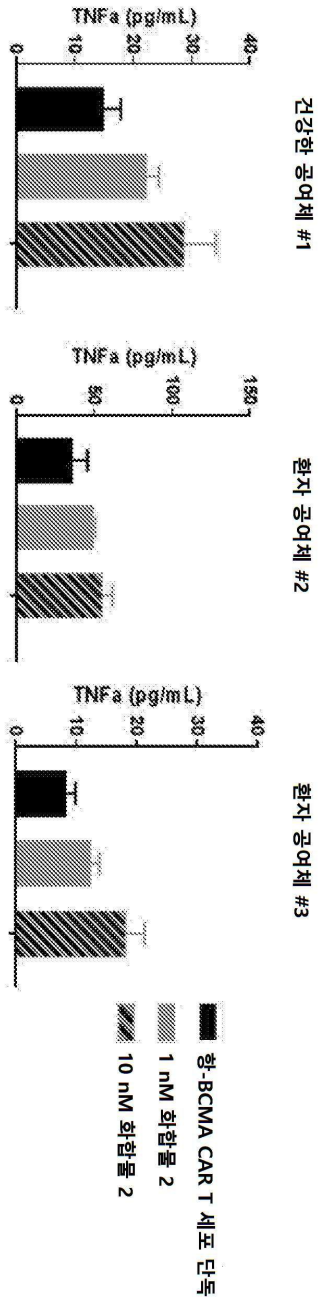
도면55b


IFNg (pg/mL)
0
500
1000
1500
2000
건강한 공여체 #1
IFNg (pg/mL)
0
1000
2000
3000
환자 공여체 #2
IFNg (pg/mL)
0
200
400
600
800
환자 공여체 #3
항-BCMA CAR T 세포 단독
1 nM 화합물 2
10 nM 화합물 2

도면55c


IL-2 (pg/mL)
0
50
100
150
건강한 공여체 #1
IL-2 (pg/mL)
0
50
100
150
200
250
환자 공여체 #2
IL-2 (pg/mL)
0
50
100
150
환자 공여체 #3
항-BCMA CAR T 세포 단독
1 nM 화합물 2
10 nM 화합물 2

도면55d



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Hasskarl, Jens Boudry

Frankel, Stanley R.

Ports, Michael

Pourdehnad, Michael

Juno Therapeutics, Inc.

<120> METHODS AND COMBINATIONS FOR TREATMENT

AND T CELL MODULATION

<130> 73504-20194.40

<140> Not yet assigned

<141> Concurrently herewith

<150> US 62/826,928

<151> 2019-03-29

<150> US 62/757,755

<151> 2018-11-08

<160> 189

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<220>

<223> spacer (IgG4hinge)

<400> 1

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 2

<211> 36

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> spacer (IgG4hinge)

<400> 2

gaatctaagt acggaccgcc ctgccccct tgccct 36

<210> 3

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Hinge-CH3 spacer

<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> Homo sapiens

<220>

<223> Hinge-CH2-CH3 spacer

<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> Homo sapiens

<220>

<223> IgD-hinge-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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<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> Homo sapiens
<220>
<223> CD28 (amino acids 153-179 of Accession No. P10747)

<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> Homo sapiens
<220>
<223> CD28 (amino acids 114-179 of Accession No. P10747)
<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> Homo sapiens

<220>

<223> CD28 (amino acids 180-220 of P10747)

<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> Homo sapiens

<220>

<223> CD28 (LL to 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> Homo sapiens

<220>

<223> 4-1BB (amino acids 214-255 of Q07011.1)

<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> Homo sapiens

<220>

<223> CD3 zeta

<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> Homo sapiens

<220>

<223> CD3 zeta

<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> Homo sapiens

<220>

<223> CD3 zeta

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<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> Homo sapiens

<220>

<223> Extracellular domain of human BCMA (GenBank No.

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> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 19

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 20

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Modified Human 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> Artificial Sequence

<220>

<223> CD33 Signal peptide

<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> Artificial Sequence

<220>

<223

> BCMA-Fc construct

<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> Artificial Sequence
<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> Artificial Sequence
<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<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> Homo sapiens
<220>
<223> Hinge-CH2-CH3 spacer
<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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 CDR H1

<400> 44

Asp Tyr Gly Val Ser
1 5

<210> 45

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 CDR H3

<400> 46

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

1 5

<210> 47

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 CDR L2

<400> 49

Ser Arg Leu His Ser Gly Val

1 5

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 LC-CDR2

<400> 50

His Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence
<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> Artificial Sequence
<220>
<223> SJ25C1 CDR L2
<400> 57
Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser

1 5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> SJ25C1 CDR H1

<400> 59

Ser Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 60

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 LC-CDR2

<400> 67

His Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence encoding scFv

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<400> 71

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 72

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> CD8a signal peptide

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> signal peptide

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence
<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> CD28 spacer

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> CD28 spacer (truncated)

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> CD8a hinge

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> CD8a hinge

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> CD8a hinge

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> CTLA4 hinge

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> PD-1 hinge

<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> FcγRIIIa hinge

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG1 hinge

<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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-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> Artificial Sequence
<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> Artificial Sequence

<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> Artificial Sequence
<220>

<223> linking peptide

<400> 180

Arg Ala Ala Ala

1

<210> 181

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence
<220>
<223> Variable heavy (VH) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable light (VL) Anti-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> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<400> 189

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser