



공개특허 10-2024-0139092



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0139092
(43) 공개일자 2024년09월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 39/4611 (2023.05)
A61K 31/454 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7030601(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년05월01일
심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2019-7035525
원출원일자(국제) 2018년05월01일
심사청구일자 2021년04월30일

(85) 번역문제출일자 2024년09월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/030545

(87) 국제공개번호 WO 2018/204427

국제공개일자 2018년11월08일

(30) 우선권주장

62/492,947 2017년05월01일 미국(US)
(뒷면에 계속)

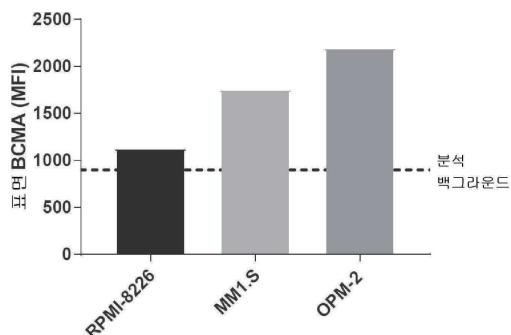
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 세포 요법 및 면역조절 화합물의 조합

(57) 요 약

본원의 개시 내용은 일부 측면에서, 입양 세포 요법, 예컨대, T 세포 요법과 같은 면역요법, 및 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3-유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역조절 화합물과 관련된 방법, 조성물 및 용도에 관한 것이다. 제공된 방법, 조성물 및 용도는 키메라 항원 수용체 (CAR)-발현 T 세포와 같은 재조합 수용체에 의해 조작된 세포와 관련된 T 세포 요법, 예컨대 유전자 조작된 T 세포 요법과 연계된 하나 이상의 면역조절 화합물의 투여 또는 사용과 관련된 조합 요법을 위한 것들을 포함한다. 또한 본 발명에 따라 조성물, 대상체에 대한 투여 방법, 이러한 방법에 사용되기 위한 제조 물품 및 키트도 제공된다. 일부 측면에서, 방법 및 세포의 특징은 입양 세포 요법을 위한 T 세포 또는 면역치료제에 의해 동원된 내인성 T 세포의 활성, 효능, 지속성, 팽창(expansion) 및/또는 증식을 증가시키거나 개선시킨다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61K 39/4631 (2023.05)
A61K 39/464412 (2023.05)
A61K 39/464417 (2023.05)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/02 (2018.01)
A61K 2239/38 (2023.05)
A61K 2239/48 (2023.05)
A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

바투레비치, 올렉산더

미국 위싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애
비뉴 노스 400

살몬, 루쓰

미국 위싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애
비뉴 노스 400

하우스, 로널드, 제임스, 주니어

미국 위싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애
비뉴 노스 400

존스톤, 티모씨, 지.

미국 위싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애
비뉴 노스 400

쿠글러, 테이비드, 지.

미국 위싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애
비뉴 노스 400

존스, 존

미국 위싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애
비뉴 노스 400

쏘니, 네하

미국 위싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애
비뉴 노스 400

(30) 우선권주장

62/538,670	2017년07월29일	미국(US)
62/549,390	2017년08월23일	미국(US)
62/580,433	2017년11월01일	미국(US)
62/596,753	2017년12월08일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0001] 이 출원은 "세포 요법 및 면역조절 화합물의 조합"이라는 제목의 2017. 05. 01자 미국 임시 특허출원 No. 62/492,947, "세포 요법 및 면역조절 화합물의 조합"이라는 제목의 2017. 07. 29자 미국 임시 특허출원 No. 62/538,670, "세포 요법 및 면역조절 화합물의 조합"이라는 제목의 2017. 08. 23.자 미국 임시 특허출원 No. 62/549,390, "세포 요법 및 면역조절 화합물의 조합"이라는 제목의 2017. 11. 01.자 미국 임시 특허출원 No. 62/580,433, 및 "세포 요법 및 면역조절 화합물의 조합"이라는 제목의 2017. 12. 08.자 미국 임시 특허출원 No. 62/596,753에 기초한 우선권 주장 출원으로 상기 출원들의 내용은 그 전체가 본원에 참조 병합되었다.

서열 목록의 참조 병합

[0002] 본 출원은 전자 형태의 서열 목록과 함께 출원된다. 서열 목록은 2018. 04. 30.자로 생성된 328,355 바이트 크기의 파일명 735042009640SeqList.TXT의 파일로서 제공된다. 서열 목록의 전자 형태의 정보는 그 전체가 본원에 참조 병합되었다.

분야

[0003] 본원의 개시 내용은 일부 측면에서, 입양 세포 요법, 예컨대, T 세포 요법과 같은 면역요법, 및 탈리도 마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3-유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역조절 화합물과 관련된 방법, 조성물 및 용도에 관한 것이다. 제공된 방법, 조성물 및 용도는 키메라 항원 수용체 (CAR)-발현 T 세포와 같은 재조합 수용체에 의해 조작된 세포와 관련된 T 세포 요법, 예컨대 유전자 조작된 T 세포 요법과 연계된 하나 이상의 면역조절 화합물의 투여 또는 사용과 관련된 조합 요법을 위한 것들을 포함한다. 또한 본 발명에 따라 조성물, 대상체에 대한 투여 방법, 이러한 방법에 사용되기 위한 제조 물품 및 키트도 제공된다. 일부 측면에서, 방법 및 세포의 특징은 입양 세포 요법을 위한 T 세포 또는 면역치료제에 의해 동원된 내인성 T 세포의 활성, 효능, 지속성, 팽창(expansion) 및/또는 증식을 증가시키거나 개선시킨다.

배경 기술

배경

[0004] 예컨대 입양 요법을 위해 조작된 T 세포를 투여하는 등 다양한 전략들이 면역 요법에 이용가능하다. 예를 들어, CAR과 같은 유전자 조작된 항원 수용체를 발현하는 T 세포를 조작하고, 이러한 세포를 함유하는 조성물을 대상체에 투여하는 전략을 이용할 수 있다. 세포의 효능을 증가시키기 위해서는, 예컨대 대상체에 투여시 세포의 지속성, 활성 및/또는 증식을 개선시키기 위해서는 개선된 전략이 요구된다. 본 발명에 따라 이러한 요구사항을 만족하는 방법, 조성물, 키트 및 시스템이 제공된다.

발명의 내용

발명의 개요

[0005] 본 발명에 따라 T 세포 요법과 같이 T 세포 기능 또는 활성과 관련된 면역요법 및 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3-유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역조절 화합물과 관련된 조합 요법이 제공된다. 일부 측면에서, 제공된 방법은 면역요법 또는 면역요법제, 예컨대 T 세포 요법과 같은 입양 세포 요법을 위한 세포(예컨대 CAR-발현 T 세포)를 포함하는 조성물을 투여하는 것과 관련된 T 세포 활성의 증식 및/또는 활성을 증강 또는 조절한다. 일부 구체예에서, 조합 요법은 일반적으로 탈리도마이드의 구조 또는

기능성 유사체 및/또는 E3-유비퀴틴 리가아제의 억제제 (예컨대 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온))와 같은 면역조절 화합물의 투여, 및 예컨대 T 세포 요법과 같은 입양 세포 요법을 위한 세포 (예컨대 CAR-발현 T 세포)를 포함하는 조성물 등 T 세포 요법의 실시를 포함한다.

- [0011] [0006] 본 발명에 따라 : (a) 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 T 세포 요법제를 투여하는 것; 및 (b) 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다.
- [0012] [0007] 본 발명에 따라 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 T 세포 요법제를 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공되며, 여기서, T 세포 요법의 수행 개시시, 대상체는 면역조절 화합물이 투여된 바 있거나 및/또는 면역조절 화합물로 치료중이며 및/또는 대상체의 혈액 또는 생검 샘플은 조작된 T 세포 요법의 T 세포를 검출 가능한 수준으로 함유한다.
- [0013] [0008] 본 발명에 따라 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공되며, 여기서, 면역조절 화합물 투여 개시시, 대상체는 이전에 질병 또는 질병 상태의 치료를 위한 T 세포 요법이 실시된 바 있거나 및/또는 대상체의 혈액 또는 생검 샘플은 조작된 T 세포의 T 세포를 검출 가능한 수준으로 함유한다. 일부 구체예에서, 이 방법은 질병 또는 질병 상태의 하나 이상의 증상 또는 결과를 예방, 감소 또는 완화시켜준다.
- [0014] [0009] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, (a) 투여된 면역조절 화합물의 양은 단일 제제로서 및/또는 T 세포 요법 투여 부재시, 질병 또는 질병 상태 또는 그의 증상 또는 결과를 완화, 감소 또는 예방하는데 불충분하고; 및/또는 (b) 투여된 면역조절 화합물의 양은 단일 제제로서 및/또는 T 세포 요법 투여 부재시, 대상체에서 질병 또는 질병 상태 또는 그의 증상 또는 결과를 완화, 감소 또는 예방하는데 불충분하며; 및/또는 (c) 그에 따라 상기 방법은 질병 또는 질병 상태의 증상이나 결과 또는 부담을, (i) 선택적으로 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체의 집단에서 면역조절제 단독의 투여에 의해 발휘되는 평균적인 감소 또는 완화 정도, 및 (ii) 선택적으로 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체의 집단에서 T 세포 요법 단독의 투여에 의한 평균적인 감소 또는 완화 정도의 조합보다 더 큰 정도로 감소 또는 완화시키며; 및/또는 (d) 당해 방법에서 투여되거나 또는 하나 이상의 용량(dose)으로 투여된 면역조절 화합물의 양은, 화합물의 유지-수준 용량이거나, 또는 치료용 화합물 투여 후, 반응, 선택적으로 완전 반응을 나타낸 대상체에 투여된 화합물의 용량에 상응한다.
- [0015] [0010] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 질병 또는 질병 상태는 면역조절 화합물에 대해 난치성 또는 내성이거나 및/또는 면역조절 화합물에 의한 치료 후 난치성 또는 내성이된 것이거나; 및/또는 대상체 또는 질병 또는 질병 상태는 면역조절 화합물에 의한 치료에 대해 상기 질병 또는 질병 상태에 대한 내성을 부여하는 인자 또는 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것이다.
- [0016] [0011] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은: 면역조절 약물 (IMiDs), 탈리도마이드 유사체, 탈리도마이드 유도체, 세레블론(CRBN)과 상호반응하거나 및/또는 그에 결합하는 화합물 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴-리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버, 이카로스(IKZF1)의 억제제, 아이울로스(IKZF3)의 억제제, 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이울로스(IKZF3)의 유비퀴틴화 및/또는 분해를 증강 또는 촉진하는 화합물로부터 선택된다.
- [0017] [0012] 본 발명에 따라 (a) 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 T 세포 요법제를 투여하고; 및 (b) 상기 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공되며, 여기서 상기 면역조절 화합물은 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온), 그의 입체이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치료 방법이 제공된다.
- [0018] [0013] 본 발명에 따라 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 T 세포 요법제를 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공되며, 여기서, T 세포 요법의 실시 개시시, 대상체는 면역조절 화합물을 투여받았거나, 및/또는 면역조절 화합물에 의한 치료를 받는 중이며 및/또는 대상체의 혈액 또는 생검 샘플은 조작된 T 세포 요법의 T 세포를 검출가능한 수준으로 함유되어, 상기 면역조절 화합물은 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온), 그의 입체이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물,

공-결정, 클래스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다.

[0019] [0014] 본 발명에 따라 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공되며, 여기서 면역조절 화합물의 투여 개시시, 대상체는 상기 질병 또는 질병 상태의 치료를 위한 T 세포 요법이 이미 실시된 바 있거나 및/또는 대상체의 혈액 또는 생검 샘플은 조작된 T 세포 요법의 T 세포를 검출가능한 수준으로 함유하되, 상기 면역조절 화합물은 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온), 그의 입체 이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클래스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다.

[0020] [0015] 본 발명에 따라 (a) 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 T 세포 요법제를 투여하고; 및 (b) 상기 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공되되, 여기서 상기 면역조절 화합물은 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온), 그의 입체이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클래스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 면역조절 화합물의 투여 개시는: (1) T 세포 요법의 실시 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후에 수행되거나, 및/또는 T 세포 요법의 실시 개시로부터 2 내지 28일 또는 7 내지 21일 후에 수행되거나; 및/또는 (2) 하기 시점들 또는 그 후, 선택적으로 직후 또는 1 내지 3일 후에 수행된다: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하게된 때; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소된 때; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소된 때; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만인 때; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해(remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발된 때; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸 때.

[0021] [0016] 본 발명에 따라 대상체에 대한 면역조절 화합물의 투여 개시 전, 질병 또는 질병 상태의 치료를 위해 T 세포 요법이 이전에 실시된 바 있는 상기 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공되되, 여기서 상기 면역조절 화합물은 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온), 그의 입체이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클래스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 면역조절 화합물의 투여 개시는: (1) T 세포 요법의 실시 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후에 수행되거나, 및/또는 T 세포 요법의 실시 개시로부터 2 내지 28일 후 또는 7 내지 21일 후에 수행되거나; 및/또는 (2) 하기 시점들에서 또는 하기 시점들 후, 선택적으로 직후 또는 1 내지 3일 후에 수행된다: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하게된 때; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소된 때; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소된 때; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만인 때; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해(remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발된 때; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸 때.

[0022] [0017] 본 발명에 따라 레날리도마이드

(3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)페페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소소페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온), 그의 입체이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역조절 화합물의 치료적 유효량을, 상기 면역조절 화합물 투여 개시 전, 질병 또는 질병 상태를 치료하기 위한 T 세포 요법이 실시된 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공되며, 여기서 상기 대상체는 질병 또는 질병 상태의 치료를 위한 T 세포 요법의 실시 개시시 또는 개시로부터 약 12 내지 15일 후, 선택적으로 약 14일 후: (i) 대상체 내의 T 세포 요법의 세포 수가, 동일 또는 유사 용량의 T 세포 요법이 실시된 복수의 대상체 내 동시점에서의 T 세포 요법의 세포의 평균 수의 75% 미만인 대상체이거나; 및/또는 (ii) 혈액 내 T 세포 요법제의 CD3+ 또는 CD8+ 세포, 선택적으로 CAR+ T 세포의 수가 μL 당 10 세포 미만, μL 당 5 세포 미만 또는 μL 당 1 세포 미만인 대상체이다. (번역자 주: 본 명세서에서 "약"이라는 표현은 그 표현 전후의 수치 또는 단위 뿐만 아니라 "약" 다음에 나오는 수치 또는 범위 자체도 포함하는 것으로 합니다. 예를 들어 "약 10 시간"이라는 표현에는 "10 시간" 자체도 포함되는 것으로 합니다)

[0023]

[0018] 본 발명에 따라 (a) 질병 또는 질병 상태의 치료를 위한 T 세포 요법의 실시 개시시 또는 개시로부터 약 12 내지 15일 후, 선택적으로 약 14일 후: (i) 대상체 내의 T 세포 요법의 세포 수가, 동일 또는 유사 용량의 T 세포 요법이 실시된 복수의 대상체 내 동시점에서의 T 세포 요법의 세포의 평균 수의 75% 미만인 대상체; 및/또는 (ii) 혈액 내 T 세포 요법, 선택적으로 CAR+ T 세포의 CD3+ 또는 CD8+ 세포의 수가 μL 당 10 세포 미만, μL 당 5 세포 미만 또는 μL 당 1 세포 미만인 대상체를 선택하고; 및 (b) 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)페페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소소페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온), 그의 입체이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택된 면역조절 화합물의 치료적 유효량을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다.

[0024]

[0019] 본 발명에 따라 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 T 세포 요법제를 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공되며, 여기서 상기 대상체는 T 세포 요법의 개시에 앞서 면역조절 화합물이 이미 투여된 대상체이고, 상기 면역조절 화합물은: 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)페페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소소페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온), 그의 입체이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되어, 상기 면역조절 화합물은 다음, 즉: (i) 최대 21 연속일 동안의 투여로서, 상기 사이클은 면역조절 화합물의 투여 개시 시점부터 30일을 초과하는 투여; 및/또는 (ii) 복수의 연속일 동안 투여 후, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지되, 상기 휴지 기간은 14 연속일을 초과하는 투여; 및/또는 (iii) 14 연속일 이하의 투여를 포함하는 사이클로 투여된다.

[0025]

[0020] 본 발명에 따라 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공되며, 상기 대상체는 질병 또는 질병 상태를 갖고, T 세포 요법제를 투여 받은 대상체이며, 상기 면역조절 화합물은: 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)페페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소소페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온), 그의 입체이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 면역조절 화합물은 다음, 즉: (i) 최대 21 연속일 동안의 면역조절 화합물 투여로서, 상기 사이클은 면역조절 화합물의 투여 개시 시점부터 30일을 초과하는 투여; 및/또는 (ii) 복수의 연속일 동안 면역조절 화합물 투여 후, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지되, 상기 휴지 기간은 14 연속일을 초과하는 투여; 및/또는 (iii) 14 연속일 이하의 면역조절 화합물 투여를 포함하는 사이클로 투여된다.

[0026]

[0021] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여는: (i) 면역조절 화합물의 투여 개시 시점부터 30일을 초과하는 적어도 1 사이클로서, 상기 사이클은 최대 21 연속일 동안 선택적으로 매일 또는 적어도 매일 화합물을 투여하는 것을 포함하되, 해당 사이클에서의 화합물의 최후 투여는 해당 사이클에서의 화합물의 최초 투여로부터 21일 이내에 수행되는 것인 사이클; 및/또는 (ii) 각각의 사이클이, 복수의 연속일 동안 면역조절 화합물 투여 후, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지되, 상기 휴지 기간은 14 연속일을 초과하는 투여를 포함하는 것인, 적어도 2 사이클; 및/또는 (iii) 14 연속일 초과 동안 선택

적으로 매일 또는 적어도 매일 투여를 포함한다.

[0027] [0022] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 개시, 또는 적어도 1 사이클에서의 화합물의 투여 개시, 및 T 세포 요법의 실시 개시는 같은 날 또는 연속일 동안, 선택적으로 동시에 수행되며; 및/또는 면역조절 화합물의 적어도 1회 용량은 T 세포 요법의 용량 투여 후 같은 날 또는 1일 또는 2일 이내 또는 같은 날에 투여된다.

[0028] [0023] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 개시, 또는 적어도 1 사이클에서의 화합물의 투여 개시는, T 세포 요법의 투여 개시 전에 수행된다.

[0029] [0024] 본 발명에 따라 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 T 세포 요법제를 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공되며, 여기서 상기 대상자는, T 세포 요법제의 투여 전, 면역조절 화합물이 투여된 바 있는 대상체로서, 사이클은 다음, 즉: (i) 최대 21 연속일 동안의 투여로서, 상기 사이클은 면역조절 화합물의 투여 개시 시점부터 30일을 초과하는 투여; 및/또는 (ii) 복수의 연속일 동안 투여 후, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지되, 상기 휴지 기간은 14 연속일을 초과하는 투여; 및/또는 (iii) 14 연속일 이하의 투여를 포함하는 사이클을 포함한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 개시는 T 세포 요법의 개시 전 14일 이내에 수행된다.

[0030] [0025] 본 발명에 제공된 임의의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은: 탈리도마이드 유사체; 탈리도마이드 유도체; 세레블론(CRBN)과 상호반응하거나 및/또는 이에 결합하는 화합물 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴-리가아체 복합체의 하나 이상의 멤버; 이카로스(IKZF1)의 억제제; 아이올로스(IKZF3)의 억제제; 및/또는 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화 및/또는 분해를 증강 또는 촉진하는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0031] [0026] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여는 T 세포 요법제 투여 개시 전: (i) 요법제를 생성하기 위해 가공 및/또는 조작될 T 세포를 함유하는 샘플, 선택적으로 성분채집(성분채집술) 샘플을 대상체로부터 수집시 또는 수집하기 1주일 전후; 및/또는 (ii) T 세포 요법제 투여 개시전 14일 이내에 개시된다.

[0032] [0027] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 재조합 수용체를 발현하도록 조작된 세포를 포함한다. 일부 구체예에서, 조작은 생체외(ex vivo) 제작 공정의 하나 이상의 단계들을 포함하여 선택적으로 이들 단계들은: (1) 백혈구성분채집술(leukapheresis) 또는 성분채집술에 의한 생물학적 샘플로부터의 세포를 분리하는 단계; (2) 면역친화성-기반 방법에 의해 세포를 선택 또는 풍부(enriching)하는 단계; (3) 재조합 혼산, 선택적으로 바이러스 벡터를 세포에 도입하는 단계; (4) 하나 이상의 자극 조건 존재 하에 세포, 선택적으로 조작된 세포를 인큐베이션하는 단계; (5) 동결방지제의 존재 하에 세포를 제형화(formulating)하는 단계; 및/또는 (6) 선택적으로, 약학적으로 허용가능한 부형제의 존재 하에, 대상체에 투여하기 위한 세포를 제형화하는 단계로부터 선택된다.

[0033] [0028] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 이 방법은 제조 공정을 수행하거나 및/또는 재조합 수용체를 발현하기 위해 T 세포를 조작하는 단계를 더 포함함으로써, T 세포 요법제를 생성한다. 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 이 방법은 세포의 제조 공정의 하나 이상의 단계들 동안 면역조절 화합물과 세포를 접촉시키는 것을 포함한다.

[0034] [0029] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 면역조절 화합물의 존재 하에, 생체외에서 세포를 인큐베이션하는 것을 포함하는 제조 공정에 의해 생산된 조작된 T 세포를 포함한다.

[0035] [0030] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 이 방법은 면역조절 화합물의 존재 하에 수행되는, 하나 이상의 자극 조건의 존재 하에 세포를 인큐베이션하는 것을 포함한다.

[0036] [0031] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 개시는 T 세포 요법제의 투여 개시 전 10일 이내, 7일 이내, 4일 이내, 3일 이내 또는 2일 이내에 수행된다. 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 적어도 1 사이클에서 면역조절 화합물의 투여 개시는 T 세포 요법제의 투여 개시 후에 수행된다.

[0037] [0032] 본 발명에 따라 질병 또는 질병 상태를 가지며, T 세포 요법제가 투여된 바 있는 대상체에 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공되며, 여기서 상기 면역조절 화합물은 다음, 즉: (i) 최대 21 연속일 동안의 면역조절 화합물 투여로서, 상기 사이클은 면역조절 화합물의 투여 개시 시점부터 30일을 초과하

는 투여; 및/또는 (ii) 복수의 연속일 동안 면역조절 화합물 투여 후, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지되, 상기 휴지 기간은 14 연속일을 초과하는 투여; 및/또는 (iii) 14 연속일 이하의 면역조절 화합물 투여를 포함하는 사이클로 투여된다.

[0038] [0033] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 선택적으로 T 세포 요법제의 CD3+ 또는 CD8+ 세포이거나 및/또는 선택적으로 CAR+ T 세포인 요법제인 세포 집단의 혈액 내 피크 수가 ((a) 면역조절 화합물의 투여 부재 하에서 T 세포 요법제로 치료된 복수의 대상체의 평균, 또는 (b) T 세포 요법제의 투여 후 대상체에서) μL 당 10 세포 미만, μL 당 5 세포 미만 또는 μL 당 1 세포 미만인 것이다.

[0039] [0034] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 재조합 수용체, 선택적으로 CAR을 발현하는 세포를 포함한다. 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 재조합 수용체는 B 세포 돌연변이 항원(BCMA: B cell 성숙 antigen)에 특이적인 항원-결합 도메인을 포함한다.

[0040] [0035] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 적어도 1 사이클에서 면역조절 화합물의 투여 개시는 T 세포 요법제의 투여 개시 후에 수행된다. 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 개시는 T 세포 요법제의 투여 개시 또는 최후 투여로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후 수행되거나, 및/또는 T 세포 요법제의 투여 개시 또는 최후 투여로부터 2 내지 28일 후 또는 7 내지 21일 후에 수행된다.

[0041] [0036] 본 발명에 따라 (a) 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 T 세포 요법제를 투여하고; 및 (b) 상기 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하되, 면역조절 화합물의 투여 개시는: (a) T 세포 요법의 실시 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후에 수행되거나, 및/또는 T 세포 요법의 실시 개시로부터 2 내지 28일 후 또는 7 내지 21일 후에 수행되거나; 및/또는 (b) 하기 시점들에서 또는 하기 시점들 후, 선택적으로 직후 또는 1 내지 3일 후에 수행된다: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하게 된 때; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게 된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소된 때; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소된 때; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하게 된 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만인 때; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해(remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발된 때; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸 때.

[0042] [0037] 본 발명에 따라 면역조절 화합물의 투여 개시 전, 질병 또는 질병 상태 치료를 위해 T 세포 요법제가 투여된 바 있는 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공되며, 여기서 상기 면역조절 화합물의 투여 개시는: (a) T 세포 요법의 실시 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후에 수행되거나, 및/또는 T 세포 요법의 실시 개시로부터 2 내지 28일 후 또는 7 내지 21일 후에 수행되거나; 및/또는 (b) 하기 시점들에서 또는 하기 시점들 후, 선택적으로 직후 또는 1 내지 3일 후에 수행된다: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하게 된 때; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게 된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소된 때; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소된 때; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만인 때; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해(remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발된 때; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸 때.

[0043] [0038] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 개시는 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 약 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 24일, 또는 28일 이상 경과된 후에 수행된다.

- [0044] [0039] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 개시 전,
- [0045] (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하거나; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게 된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소되거나; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소되거나; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만이거나; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해(remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발되거나; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸 대상체를 선택한다.
- [0046] [0040] 본 발명에 따라 면역조절 화합물의 투여 개시 전, 질병 또는 질병 상태 치료를 위한 T 세포 요법제가 투여된 바 있는 대상체에게 치료적 유효량의 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공되며, 여기서 상기 대상체는 질병 또는 질병 상태 치료를 위한 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 12 내지 15일 후, 선택적으로 약 14일 후에: (i) 대상체 내의 T 세포 요법의 세포 수가, 동일 또는 유사 용량의 T 세포 요법이 실시된 복수의 대상체 내 동시점에서의 T 세포 요법의 세포의 평균 수의 75% 미만인 대상체이거나; 및/또는 (ii) 혈액 내 T 세포 요법제의 CD3+ 또는 CD8+ 세포, 선택적으로 CAR+ T 세포의 수가 μL 당 10 세포 미만, μL 당 5 세포 미만 또는 μL 당 1 세포 미만인 대상체이다.
- [0047] [0041] 본 발명에 따라, (a) 질병 또는 질병 상태를 치료하기 위한 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 약 12 내지 15일 후, 선택적으로 약 14일 후에: (i) 대상체 내의 T 세포 요법의 세포 수가, 동일 또는 유사 용량의 T 세포 요법이 실시된 복수의 대상체 내 동시점에서의 T 세포 요법의 세포의 평균 수의 75% 미만인 대상체이거나; 및/또는 (ii) 혈액 내 T 세포 요법제의 CD3+ 또는 CD8+ 세포, 선택적으로 CAR+ T 세포의 수가 μL 당 10 세포 미만, μL 당 5 세포 미만 또는 μL 당 1 세포 미만인 대상체를 선택하고; 및 (b) 상기 대상체에게 치료적 유효량의 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다. 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 매일, 선택적으로 1일 1회 투여된다.
- [0048] [0042] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 약 7 연속일 초과, 약 14 연속일 초과, 약 21 연속일 초과, 약 21 연속일 초과, 또는 약 28 연속일을 초과하여 투여된다. 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물을 복수의 연속일 동안 투여한 다음 나머지 기간 동안 면역조절 화합물을 투여하지 않는 것을 포함하는 사이클로 면역조절 화합물이 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간은 7 연속일 초과, 14 연속일 초과, 21일 초과, 또는 28일 초과이다.
- [0049] [0043] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 사이클은 적어도 1회 반복된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 적어도 2 사이클, 적어도 3 사이클, 적어도 4 사이클, 적어도 5 사이클, 적어도 6 사이클, 적어도 7 사이클, 적어도 8 사이클, 적어도 9 사이클, 적어도 10 사이클, 적어도 11 사이클, 또는 적어도 12 사이클로 투여된다.
- [0050] [0044] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 적어도 T 세포 투여 개시 후부터: 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 투여된 T 세포 요법제의 세포 또는 이로부터 유래된 세포의 수가, 면역조절 화합물의 투여 직전의 선행 시점 또는 T-세포 요법제의 투여 후의 선행 시점에서의 대상체에서의 수에 비해 증가할 때까지; 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법제의 세포 또는 이로부터 유래된 세포의 수가, 면역조절 화합물의 투여 직전의 선행 시점 또는 T-세포 요법제의 투여 후의 선행 시점에서의 대상체에서의 수에 비해 증가할 때까지; 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법제의 세포 또는 이로부터 유래된 세포의 수가, T 세포 투여 개시 후 대상체의 혈액에서 관찰된 피크 또는 최대 수의 2.0배(초과 또는 미만) 이내가될 때까지; 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법제의 세포의 수가, 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 약 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 또는 60% 초과가될 때까지; 및/또는 대상체가 T 세포 요법제의 투여 직전 또는 면역조절 화합물의 투여 직전에서의 종양 부담에 비해, 감소된 종양 부담을 나타낼 때까지; 및/또는 대상체가 완전 또는 임상 관해를 나타낼 때까지 면역조절 화합물의 투여를 지속한다.
- [0051] [0045] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴-리가아제 복합체에 결합하거나; 및/또는 이카로스(IKZF1) 또는 아이올로스(IKZF3) 전사 인자의 억제제

이거나; 및/또는 이카로스(IKZF1) 또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화 또는 분해를 증강시킨다.

[0052]

[0046] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 탈리도마이드이거나 또는 탈리도마이드의 유도체 또는 유사체이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)페페리딘-2,6-디온) 또는 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소페페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온), 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)페페리딘-2,6-디온)의 입체이성질체, 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소페페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온)의 입체이성질체, 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온)의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다행이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)페페리딘-2,6-디온), 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)페페리딘-2,6-디온)의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다행이다.

[0053]

[0047] 본 발명에 제공된 임의의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)페페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소페페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온), 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)페페리딘-2,6-디온)의 입체이성질체, 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소페페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온)의 입체이성질체, 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온)의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다행이다.

[0054]

[0048] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)페페리딘-2,6-디온, 또는 그의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다행이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)페페리딘-2,6-디온이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온, 또는 그의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다행이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온이다.

[0055]

[0049] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 경구, 피하 또는 정맥내로 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 경구 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 캡슐 또는 정제로 투여된다.

[0056]

[0050] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 약 0.1 mg 내지 50 mg, 약 0.1 mg 내지 25 mg, 약 0.1 mg 내지 10 mg, 약 0.1 mg 내지 5 mg, 약 0.1 mg 내지 1 mg, 약 1 mg 내지 100 mg, 약 1 mg 내지 50 mg, 약 1 mg 내지 25 mg, 약 1 mg 내지 10 mg, 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 100 mg, 약 5 mg 내지 50 mg, 약 5 mg 내지 25 mg, 약 5 mg 내지 10 mg, 약 10 mg 내지 100 mg, 약 10 mg 내지 50 mg, 10 mg 내지 25 mg, 약 25 mg 내지 100 mg, 약 25 mg 내지 50 mg 또는 약 50 mg 내지 100 mg의 양으로 투여된다 (번역자 주: 본 명세서에서 "숫자 A 내지 숫자 B"와 같이 숫자를 범위로 나타낼 경우 위 표현에는 숫자 A와 숫자 B 자체도 포함되는 것으로 합니다. 예를 들어 "3 내지 5의 정수"라는 표현은 "3, 4, 5"를 의미하는 것으로 합니다)

[0057]

[0051] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회 또는 1일 6회 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 1일 총 용량이, 적어도 또는 적어도 약 0.1 mg/1일, 0.5 mg/1일, 1.0 mg/1일, 2.5 mg/1일, 5 mg/1일, 10 mg/1일, 25 mg/1일, 50 mg/1일 또는 100 mg/1일이 되도록 투여된다.

[0058]

[0052] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 약 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg을 초과하되 25 mg 미만의 양으로 투여되거나; 또는 면역조절 화합물은 약 1 mg/1일, 2.5 mg/1일, 5 mg/1일, 7.5 mg/1일, 10 mg/1일, 15 mg/1일을 초과하되 25 mg/1일 미만의 양으로 투여된다.

[0059]

[0053] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 치료적 유효량의 면역조절 화합물의 투여는 면역조절 화합물 부재 하에서 T 세포 요법제의 투여 후의 팽창에 비해, T 세포 요법제와 관련된 T 세포의 증가된 팽창을 자극한다.

- [0060] [0054] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 치료적 유효량의 면역조절 화합물의 투여는 면역조절 화합물 부재 하에서 T 세포 투여 후의 세포용해 활성에 비해 T 세포 요법제와 관련된 T 세포의 T-세포 매개된 세포용해 활성의 증가를 촉진한다.
- [0061] [0055] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 치료적 유효량의 면역조절 화합물의 투여는 면역조절 화합물 부재 하에서 T 세포 투여 후의 사이토카인 생산에 비해 T 세포 요법제와 관련된 T 세포의 사이토카인 생산 증가를 자극한다. 일부 구체예에서, 이러한 증가는 약 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10.0배 또는 그 이상을 초과한다.
- [0062] [0056] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법은 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작된 세포 또는 종양 침윤 림프구(TIL: tumor infiltrating lymphocytic) 요법이거나 이를 포함한다. 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법은 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작된 세포이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 기능성 비-TCR 항원 수용체 또는 TCR 또는 그의 항원-결합 단편이거나 이들을 포함하는 재조합 수용체를 발현하는 세포를 포함한다. 일부 구체예에서, 재조합 항원 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)이다.
- [0063] [0057] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 항원에 특이적으로 결합하는 항원-결합 도메인을 함유하는 세포외 도메인을 포함하는, 재조합 항원 수용체를 포함한다. 일부 구체예에서, 항원은 질병, 장애 또는 질병 상태의 세포 또는 조직에서 발현되거나 및/또는 이에 특이적이거나 이와 관련된 것이다. 일부 구체예에서, 질병, 장애 또는 질병 상태는 감염성 질병 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 또는 종양 또는 암이다. 일부 구체예에서, 항원은 종양 항원이다.
- [0064] [0058] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙화 항원 (BCMA), 탄산탈수효소 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (수용체 티로신 키나아제 erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA, 및 B형 간염 표면 항원, 항-엽산(anti-folate) 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 다이머, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나아제 삼입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 부착 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 흑색종의 우선 발현된 항원(PRAME: Preferentially expressed antigen of melanoma), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-A1 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, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐의 CMV, 뮤신 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, G 단백질 커플링된 수용체 5D (GPCR5D), 종양 태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암태아성 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, 월름 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, 선택적으로 전술한 임의의 것들의 인간 항원; 병원체-특이 항원; 및 범용 태그와 관련된 항원으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 항원은 CD19, 선택적으로 인간 CD19이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 항원은 다발 골수종-관련 항원, 선택적으로 BCMA, 선택적으로 인간 BCMA이거나 이를 포함한다.
- [0065] [0059] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 항체 또는 선택적으로 단일 사슬 단편인 그의 항체 단편이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 단편은 가요성 링커(flexible linker)에 의해 연결된 항체 가변 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 단편은 scFv를 포함한다.
- [0066] [0060] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 선택적으로 헌지 영역을 함유하는, 선택적으로 변역글로불린으로부터 유래된, 스페이서를 더 포함하는 재조합 수용체를 포함한다. 일부 구체예에서, 재조합 항원 수용체는 세포내 시그널링 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 세포내 시그널링 영역은 세포내 시그널링 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 세포내 시그널링 도메인은 일차 시그널링 도메인, T 세포에서 일차 활성화 시그널을 유도할 수 있는 시그널링 도메인, T 세포 수용체 (TCR) 성분의 시그널링 도메인, 및/또는 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(ITAM)를 함유하는 시그널링 도메인이거나 이들을 포함한다. 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 세포내 시그널링 도메인은 CD3 사슬, 선택적으로 CD3-제타 (CD3 ζ) 사슬, 또는 그의 시그널링 부분이거나 이를 포함한다.
- [0067] [0061] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 재조합 수용체는 세포외 도메인과 세포내 시그널링 영역 사이에 배치된 막관통 도메인을 더 포함하되, 여기서 막관통 도메인은 선택적으로 CD8 또는 CD28의 막관통 도메인이다. 일부 구체예에서, 세포내 시그널링 영역은 공동자극 시그널링 영역을 더 포함한다. 일부 구체예에

서, 공동자극 시그널링 영역은 T 세포 공동자극 분자의 세포내 시그널링 도메인 또는 그의 시그널링 부분을 포함한다. 일부 구체예에서, 공동자극 시그널링 영역은 CD28, 4-1BB 또는 ICOS의 세포내 시그널링 도메인 또는 그의 시그널링 부분을 포함한다. 일부 구체예에서, 공동자극 시그널링 영역은 4-1BB의 세포내 시그널링 도메인을 포함한다. 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 공동자극 시그널링 영역은 막판통 도메인과 세포내 시그널링 영역 사이에 위치한다.

[0068] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는: 중심 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포, 나이브 T 세포, 줄기 중심 기억 T 세포, 이펙터 T 세포 및 조절 T 세포로부터 선택된 T 세포; 및/또는 다수의 세포로부터 선택되어, 상기 다수의 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 중심 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포, 나이브 T 세포, 줄기 중심 기억 T 세포, 이펙터 T 세포 및 조절 T 세포로부터 선택된 세포 집단의 적어도 50%를 함유한다.

[0069] [0063] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 CD4+ 또는 CD8+인 T 세포를 포함한다. 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 대상체로부터 유래된 일차 세포를 포함한다. 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 대상체에 대해 자가인 세포를 포함한다. 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 대상체에 대해 동종이계(allogeneic)인 세포를 포함한다. 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 대상체는 인간이다.

[0070] [0064] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법은 약 1×10^5 내지 1×10^8 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 약 5×10^5 내지 1×10^7 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 약 1×10^6 내지 1×10^7 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)를 투여하는 것을 포함한다.

[0071] [0065] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법은 1×10^8 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 1×10^7 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 0.5×10^7 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 1×10^6 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 0.5×10^6 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)를 투여하는 것을 포함한다.

[0072] [0066] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법에서 투여된 세포의 양은 면역조절 화합물의 투여 없이 T 세포 요법제가 투여된 다른 방법에서의 세포의 양보다 적으며, 선택적으로 상기 다른 방법은 질병 또는 질병 상태 또는 증상 또는 그의 부담의 개선 또는 감소 또는 예방의 정도가 본 발명의 방법의 그것과 유사하거나 더 낫다. 일부 구체예에서, 투여된 세포의 양은 다른 방법에서 투여된 양 보다 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 또는 10배 적다.

[0073] [0067] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 세포를 함유하는 단일 의약 조성물로서 투여된다. 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 분할 용량(split dose)인 세포의 용량을 포함하고, 여기서 용량의 세포는 3일 이하의 기간 동안, 용량의 세포를 총괄적으로 포함하는 복수의 조성물로 투여된다.

[0074] [0068] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 본 방법은 T 세포 요법제의 투여 전에 림프구고갈 화학요법제(lymphodepleting chemotherapy)를 투여하는 것을 더 포함한다.

[0075] [0069] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 질병 또는 질병 상태는 암이다. 일부 구체예에서, 암은 B 세포 악성종양 및/또는 골수종, 림프종 또는 백혈병이다. 일부 구체예에서, 암은 외투 세포 림프종 (MCL), 다발성 골수종 (MM), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프모구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 또는 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)이다. 일부 구체예에서, 암은 비-혈액학적 암 또는 고형 종양이다.

[0076] [0070] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는, 면역조절 화합물 부재 하에서 대상체에 T 세포 요법제가 투여되는 방법에 비해 대상체에서 증가 또는 연장된 팽창 및/또는 지속성을 나타낸다.

[0077] [0071] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 본 방법은 선택적으로 동일한 용량 또는 투여 스케줄에서, T 세포 요법제가 면역조절 화합물의 부재 하에 대상체에 투여되는 방법 및/또는 면역조절 화합물이 T 세

포 요법제 부재 하에 투여되는 방법에 비해, 종양 부담을 더 큰 정도로 감소시키거나 및/또는 종양 부담을 더 오래 동안 감소시켜 준다.

[0078] [0072] 본 발명에 따라 단위 용량의 T 세포 요법제를 포함하는 의약 조성물; 및 면역조절 화합물을 함유하는 조성물의 투여와 조합하여 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 상기 조성물을 투여하기 위한 지시서를 함유하는 키트가 제공되며, 여기서 상기 지시서는, 최대 21 연속일 동안 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 투여 사이클에 따라 면역조절 화합물을 하나 이상의 단위 용량으로 투여하는 것을 명시하되, 상기 사이클은: 면역조절 화합물의 투여 개시 시점부터 30일을 초과하는 투여; 및/또는 복수의 연속일 동안 면역조절 화합물 투여 후, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지되, 상기 휴지 기간은 14 연속일을 초과하는 투여; 및/또는 14 연속일 이하의 면역조절 화합물 투여를 포함한다.

[0079] [0073] 또한 본 발명에 따라 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 함유하는 의약 조성물; 및 T 세포 요법제를 포함하는 의약 조성물의 단위 용량의 투여와 조합하여 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하기 위한 지시서를 함유하는 키트가 제공되며, 여기서 상기 지시서는, 최대 21 연속일 동안 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 투여 사이클에 따라 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 투여하는 것을 명시하되, 상기 사이클은: 면역조절 화합물의 투여 개시 시점부터 30일을 초과하는 투여; 및/또는 복수의 연속일 동안 면역조절 화합물 투여 후, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지되, 상기 휴지 기간은 14 연속일을 초과하는 투여; 및/또는 14 연속일 이하의 면역조절 화합물 투여를 포함한다.

[0080] [0074] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 상기 지시서는 T 세포 요법제의 투여 개시와 같은 날, 선택적으로 동시에 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물의 투여를 개시하는 것을 명시한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 지시서는 T 세포 요법제의 투여 개시 전에 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물의 투여를 개시하는 것을 명시한다.

[0081] [0075] 일부 구체예에서, 지시서는 조작된 T 세포를 함유하는 샘플, 선택적으로 성분채집 샘플을 대상체로부터 채취시 또는 채취하기 전 1주일 이내 및/또는 조작된 T 세포 요법제를 생산하기 위한 세포외 제조 공정의 하나 이상의 단계에서; 및/또는 T 세포 요법제를 투여하기 전 14일 이내에, 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물의 투여를 개시하는 것을 명시한다.

[0082] [0076] 일부 구체예에서, 세포외 제조 공정의 하나 이상의 단계는 백혈구성분채집술 또는 성분채집술에 의해 생물학적 샘플로부터 세포를 단리하는 것; 면역친화성-기반 방법에 의해 세포를 선택 또는 풍부하게 하는 것; 재조합 핵산, 선택적으로 바이러스 벡터를 세포내로 도입하는 것; 세포, 선택적으로 조작된 세포를 하나 이상의 자극 조건의 존재 하에 인큐베이션하는 것; 동결방지제의 존재 하에 세포를 제형화(formulating)하는 것; 및/또는 선택적으로 약학적으로 허용가능한 부형제의 존재 하에 대상체에 투여하기 위한 세포를 제형화하는 것으로부터 선택된다.

[0083] [0077] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 지시서는 T 세포 요법제 투여 개시 전 10일, 7일, 4일, 3일 또는 2 일 이내에 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물의 투여를 개시할 것을 명시한다. 일부 예에서, 지시서는 T 세포 요법제의 투여 개시 후 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물의 투여를 명시한다. 일부 측면에서, 지시서는 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후, 및/또는 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 2 내지 28일 후 또는 7 내지 21일 후에 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 투여 개시할 것을 명시한다.

[0084] [0078] 본 발명에 따라 단위 용량의 T 세포 요법제를 함유하는 의약 조성물; 및 면역조절 화합물의 투여와 조합하여 상기 의약 조성물을 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 투여하기 위한 지시서를 함유하는 키트가 제공되며, 상기 지시서는 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후, 및/또는 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 2 내지 28일 후 또는 7 내지 21일 후에; 및/또는 하기 시점들에서 또는 하기 시점들 후, 선택적으로 직후 또는 1 내지 3일 후에, 면역조절 화합물을 하나 이상의 단위 용량으로 투여 개시하는 것을 지시한다: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하게 된 때; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게 된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소된 때; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소된 때; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능

한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만인 때; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해(remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발된 때; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸 때.

[0085] [0079] 본 발명에 따라, 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 함유하는 의약 조성물; 및 T 세포 요법제를 포함하는 의약 조성물의 단위 용량의 투여와 조합하여 상기 면역조절 화합물을 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 투여하기 위한 지시서를 함유하는 키트가 제공되되, 상기 지시서는 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후, 및/또는 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 2 내지 28일 후 또는 7 내지 21일 후에; 및/또는 하기 시점들에서 또는 하기 시점들 후, 선택적으로 직후 또는 1 내지 3일 후에, 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 투여 개시하는 것을 지시한다: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하게된 때; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소된 때; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소된 때; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만인 때; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해(remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발된 때; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸 때.

[0086] [0080] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 지시서는 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물의 투여 개시를, T 세포 요법제의 투여 개시로부터 약 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 24일, 또는 28일 약 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 24일, 또는 28일 이상 경과된 후에 수행할 것을 명시한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 지시서는 T 세포 요법제가 투여된 후 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물이 투여될 대상체를 선택하는 것을 명시하되, 여기서: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하고; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소되며; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소되고; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만이며; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해(remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발되고; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸다.

[0087] [0081] 본 발명에 따라 단위 용량의 T 세포 요법제를 함유하는 의약 조성물; 및 면역조절 화합물의 투여와 조합하여 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 상기 조성물을 투여할 것을 지시하는 지시서를 함유하는 키트가 제공되되, 여기서 상기 지시서는 질병 또는 질병 상태의 치료를 위한 T 세포 요법제의 투여 개시시 또는 개시로부터 약 12 내지 15일 후, 선택적으로 약 14일 후: (i) 대상체 내의 T 세포 요법의 세포 수가, 동일 또는 유사 용량의 T 세포 요법이 실시된 복수의 대상체 내 동시점에서의 T 세포 요법의 세포의 평균 수의 75% 미만이거나; 및/또는 (ii) 혈액 내 T 세포 요법제의 CD3+ 또는 CD8+ 세포, 선택적으로 CAR+ T 세포의 수가 μL 당 10 세포 미만, μL 당 5 세포 미만 또는 μL 당 1 세포 미만인 경우 대상체에게 면역조절 화합물을 하나 이상의 단위 용량으로 투여할 것을 명시하는 것이다.

[0088] [0082] 본 발명에 따라 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 함유하는 의약 조성물; 및 단위 용량의 T 세포 요법제를 함유하는 의약 조성물의 투여와 조합하여 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 투여하기 위한 지시서를 함유하는 키트가 제공되되, 여기서 상기 지시서는 질병 또는 질병 상태의 치료를 위한 T 세포 요법제의 투여 개시시 또는 개시로부터 약 12 내지 15일 후, 선택적으로 약 14일 후: (i) 대상체 내의 T 세포 요법의 세포 수가, 동일 또는 유사 용량의 T 세포 요법이 실시된 복수의 대상체 내 동시점에서의 T 세포 요법의 세포의 평균 수의 75% 미만이거나; 및/또는 (ii) 혈액 내 T 세포 요법제

의 CD3+ 또는 CD8+ 세포, 선택적으로 CAR+ T 세포의 수가 μL 당 10 세포 미만, μL 당 5 세포 미만 또는 μL 당 1 세포 미만인 경우 대상체에게 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 투여할 것을 명시하는 것이다.

[0089] 본 발명에 따라 (a) T 세포 요법제의 단위 용량을 포함하는 의약 조성물; 및 (b) 면역조절 화합물을 포함하는 조성물의 투여와 조합하여 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 상기 조성물을 투여하기 위한 지시서를 포함하는 키트가 제공되되, 여기서 상기 면역조절 화합물은: 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온), 그의 입체 이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 지시서는 다음을 포함하는 사이클, 즉: (i) 면역조절 화합물의 최대 21 연속일 동안의 투여로서, 상기 사이클은 면역조절 화합물의 투여 개시 시점부터 30일을 초과하는 투여; 및/또는 (ii) 면역조절 화합물의 복수의 연속일 동안 투여 후, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지되, 상기 휴지 기간은 14 연속일을 초과하는 투여; 및/또는 (iii) 면역조절 화합물의 14 연속일 이하의 투여를 포함하는 투여 사이클에 따라 면역조절 화합물을 하나 이상의 단위 용량으로 투여하는 것을 명시하는 것이다.

[0090] 본 발명에 따라 (a) 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 포함하는 의약 조성물; 및 (b) 세포 요법제를 포함하는 의약 조성물의 단위 용량의 투여와 조합하여 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 면역조절 화합물을 투여할 것을 지시하는 지시서를 포함하는 키트가 제공되되 여기서 상기 면역조절 화합물은: 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온), 그의 입체 이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 상기 지시서는 다음을 포함하는 사이클, 즉: (i) 면역조절 화합물의 최대 21 연속일 동안의 투여로서, 상기 사이클은 면역조절 화합물의 투여 개시 시점부터 30일을 초과하는 투여; 및/또는 (ii) 면역조절 화합물의 복수의 연속일 동안 투여 후, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지되, 상기 휴지 기간은 14 연속일을 초과하는 투여; 및/또는 (iii) 면역조절 화합물의 14 연속일 이하의 투여를 포함하는 투여 사이클에 따라 면역조절 화합물을 하나 이상의 단위 용량으로 투여하는 것을 명시하는 것이다.

[0091] 본 발명에 따라 (a) 단위 용량의 T 세포 요법제를 포함하는 의약 조성물; 및 (b) 면역조절 화합물의 투여와 조합하여 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 상기 조성물을 투여하기 위한 지시서를 포함하는 키트가 제공되되, 여기서 상기 면역조절 화합물은: 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온), 그의 입체 이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 상기 지시서는: (1) T 세포 요법의 실시 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후에 수행되거나, 및/또는 T 세포 요법의 실시 개시로부터 2 내지 28일 또는 7 내지 21일 후에 수행되거나; 및/또는 (2) 하기 시점들 또는 그 후, 선택적으로 적후 또는 1 내지 3일 후에 수행된다: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하게된 때; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소된 때; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소된 때; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만인 때; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해 (remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발된 때; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸 때에, 상기 면역조절 화합물을 하나 이상의 단위 용량으로 투여 개시하는 것을 지시하는 것이다.

[0092] 본 발명에 따라, (a) 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 포함하는 의약 조성물로서, 여기서 상기 면역조절 화합물은: 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디-

옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온), 그의 입체이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 의약 조성물; 및 (b) 세포 요법제를 포함하는 의약 조성물의 단위 용량의 투여와 조합하여 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하기 위한 지시서를 포함하는 키트가 제공되되, 여기서 상기 지시서는: (1) T 세포 요법의 실시 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후에 수행되거나, 및/또는 T 세포 요법의 실시 개시로부터 2 내지 28일 또는 7 내지 21일 후에 수행되거나; 및/또는 (2) 하기 시점들 또는 그 후, 선택적으로 직후 또는 1 내지 3일 후에 수행된다: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하게된 때; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소된 때; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소된 때; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만인 때; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해(remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발된 때; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸 때에, 하나 이상의 단위 용량의 상기 면역조절 화합물을 투여 개시하는 것을 지시하는 것이다.

[0093]

[0087] 본 발명에 따라 (a) 단위 용량의 T 세포 요법제를 포함하는 의약 조성물; 및 (b) 면역조절 화합물의 투여와 조합하여 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 상기 조성물의 투여를 지시하는 지시서를 포함하는 키트가 제공되되, 상기 면역조절 화합물은: 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온), 그의 입체이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 지시서는 질병 또는 질병 상태의 치료를 위한 T 세포 요법제의 투여 개시시 또는 개시로부터 약 12 내지 15일 후, 선택적으로 약 14일 후: (i) 대상체 내의 T 세포 요법의 세포 수가, 동일 또는 유사 용량의 T 세포 요법이 실시된 복수의 대상체 내 동시점에서의 T 세포 요법의 세포의 평균 수의 75% 미만이거나; 및/또는 (ii) 혈액 내 T 세포 요법제의 CD3+ 또는 CD8+ 세포, 선택적으로 CAR+ T 세포의 수가 μL 당 10 세포 미만, μL 당 5 세포 미만 또는 μL 당 1 세포 미만인 경우 대상체에게 면역조절 화합물을 하나 이상의 단위 용량으로 투여할 것을 명시하는 것이다.

[0094]

[0088] 본 발명에 따라 (a) 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 포함하는 의약 조성물로서, 여기서 상기 면역조절 화합물은: 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온), 그의 입체이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 의약 조성물; 및 (b) 단위 용량의 T 세포 요법제를 포함하는 의약 조성물의 투여와 조합하여 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 투여하기 위한 지시서를 포함하는 키트가 제공되되, 여기서 상기 지시서는 질병 또는 질병 상태의 치료를 위한 T 세포 요법제의 투여 개시시 또는 개시로부터 약 12 내지 15일 후, 선택적으로 약 14일 후: (i) 대상체 내의 T 세포 요법의 세포 수가, 동일 또는 유사 용량의 T 세포 요법이 실시된 복수의 대상체 내 동시점에서의 T 세포 요법의 세포의 평균 수의 75% 미만이거나; 및/또는 (ii) 혈액 내 T 세포 요법제의 CD3+ 또는 CD8+ 세포, 선택적으로 CAR+ T 세포의 수가 μL 당 10 세포 미만, μL 당 5 세포 미만 또는 μL 당 1 세포 미만인 경우 대상체에게 면역조절 화합물을 하나 이상의 단위 용량으로 투여할 것을 명시하는 것이다.

[0095]

[0089] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 화합물은 매일 투여용으로 제형화되거나 및/또는 지시서는 면역조절 화합물을 매일 투여할 것을 명시한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 지시서는 면역조절 화합물의 투여를 약 7 연속일 이상, 약 14 연속일 이상, 약 21 연속일 이상, 약 21 연속일 이상, 또는 약 28 연속일 이상, 투여할 것을 명시한다.

- [0096] [0090] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 지시서는 면역조절 화합물을 복수의 연속일 동안 투여한 후 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지기가 이어지는 투여 사이클로 투여하는 것을 명시한다. 일부 예에서, 지시서는 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간을 7 연속일 초과, 14 연속일 초과, 21 연속일 초과, 또는 28 연속일을 초과하는 것으로 명시한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 상기 지시서는 면역조절 화합물의 투여 사이클을 적어도 1회 반복하도록 명시한다.
- [0097] [0091] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 지시서는 면역조절 화합물의 투여를, 적어도 T 세포 투여 개시 후부터, 대상체의 혈액에서 검출가능한 투여된 T 세포 요법제의 세포수 또는 그로부터 유래된 세포수가, 면역조절 화합물의 투여 직전 시점의 대상체에서의 세포수에 비해 또는 T 세포 요법제 투여 후 선행 시점과 비교시 증가할 때까지; 혈액에서 검출가능한 T 세포 요법제의 세포 수 또는 그로부터 유래된 세포 수가, T 세포 투여 개시 후 대상체의 혈액에서 관찰된 피크 또는 최대수의 2.0배 이내(초과 또는 미만)가될 때까지; 대상체로부터의 혈액에서 검출가능한 T 세포 요법제의 세포의 수가, 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 약 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 또는 60% 초과가될 때까지; 및/또는 대상체가 T 세포 요법제의 투여 직전 또는 면역조절 화합물의 투여 직전에서의 종양 부담에 비해, 감소된 종양 부담을 나타낼 때까지; 및/또는 대상체가 완전 또는 임상 관해를 나타낼 때까지 면역조절 화합물의 투여를 지속하도록 명시한다.
- [0098] [0092] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 화합물은 세레블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴-리가 아제 복합체에 결합하거나; 및/또는 이카로스(IKZF1) 또는 아이올로스(IKZF3) 전사 인자의 역제제이거나; 및/또는 이카로스(IKZF1) 또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화 또는 분해를 증강시킨다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 화합물은 탈리도마이드이거나 또는 탈리도마이드의 유도체 또는 유사체이다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드(3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온) 또는 포말리도마이드(4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 아바도마이드(3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온), 레날리도마이드(3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드(4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 아바도마이드(3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온)의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클래스레이트, 또는 다형이다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드(3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 레날리도마이드(3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온)의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클래스레이트, 또는 다형이다.
- [0099] [0093] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 화합물은 경구, 피하 또는 정맥내 투여되도록 제형화된다. 일부 예에서, 면역조절 화합물은 경구 투여용으로 제형화된다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 화합물은 캡슐 또는 정제로서 제형화된다.
- [0100] [0094] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 화합물의 하나 이상의 단위 용량 각각은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 약 0.1 mg 내지 50 mg, 약 0.1 mg 내지 25 mg, 약 0.1 mg 내지 10 mg, 약 0.1 mg 내지 5 mg, 약 0.1 mg 내지 1 mg, 약 1 mg 내지 100 mg, 약 1 mg 내지 50 mg, 약 1 mg 내지 25 mg, 약 1 mg 내지 10 mg, 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 100 mg, 약 5 mg 내지 50 mg, 약 5 mg 내지 25 mg, 약 5 mg 내지 10 mg, 약 10 mg 내지 100 mg, 약 10 mg 내지 50 mg, 10 mg 내지 25 mg, 약 25 mg 내지 100 mg, 약 25 mg 내지 50 mg 또는 약 50 mg 내지 100 mg을 함유하거나; 및/또는 면역조절 화합물의 하나 이상의 단위 용량 각각은 적어도 또는 적어도 약 0.1 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg 또는 100 mg의 양을 함유한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물은 약 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg 초과 및 25 mg 미만의 양을 함유한다.
- [0101] [0095] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, T 세포 요법제는 종양 침윤 램프구(TIL) 요법제 또는 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작된 세포이거나 이들을 포함한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, T 세포 요법제는 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작된 세포이거나 또는 이를 포함한다.
- [0102] [0096] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 재조합 수용체는 기능성 비-TCR 항원 수용체 또는 그의 TCR 또는 항원-결합 단편이거나 이를 함유한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 재조합 항원 수용체는 키메라 항원 수용체(CAR)이다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 재조합 항원 수용체는 항원에 특이적으로 결합하는 항원-결합 도메인을 함유하는 세포의 도메인을 함유한다.

[0103]

[0097] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 항원은 질병, 장애 또는 질병 상태의 세포 또는 조직과 관련이 있거나, 이에 특이적이거나 및/또는 이들에서 발현되는 것이다. 일부 사례에서, 질병, 장애 또는 질병 상태는 감염성 질병 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 또는 종양 또는 암이다.

[0104]

[0098] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 항원은 종양 항원이다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙화 항원 (BCMA), 탄산탈수효소 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (수용체 티로신 키나아제 erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA, 및 B형 간염 표면 항원, 항-엽산(anti-folate) 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 다이머, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파2, IL-13R-알파2, 키나아제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 부착 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 흑색종의 우선 발현된 항원 (PRAME: Preferentially expressed antigen of melanoma), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2 (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, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐의 CMV, 뮤신 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, G 단백질 커플링된 수용체 5D (GPCR5D), 종양태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암태아성 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, 월름 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, 선택적으로 전술한 임의의 것들의 인간 항원; 병원체-특이 항원; 및 범용 태그와 관련된 항원으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 항원은 CD19, 선택적으로 인간 CD19이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 항원은 BCMA, 선택적으로 인간 BCMA이거나 이를 포함한다.

[0105]

[0099] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 항원-결합 도메인은 항체 또는 그의 항체 단편, 선택적으로 단일 사슬 단편이거나 이를 함유한다. 경우에 따라, 단편은 가요성 링커에 의해 연결된 항체 가변 영역을 함유한다. 일부 구체예에서, 단편은 scFv를 함유한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 재조합 수용체는 선택적으로 한지 영역을 함유하는, 선택적으로 변역글로불린으로부터 유래된, 스페이서를 더 포함한다.

[0106]

[0100] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 재조합 항원 수용체는 세포내 시그널링 영역을 함유한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 세포내 시그널링 영역은 세포내 시그널링 도메인을 함유한다. 일부 예에서, 세포내 시그널링 도메인은 일차 시그널링 도메인, T 세포에서 일차 활성화 시그널을 유도할 수 있는 시그널링 도메인, T 세포 수용체(TCR) 성분의 시그널링 도메인, 및/또는 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 (ITAM)를 포함하는 시그널링 도메인이거나 이를 함유한다.

[0107]

[0101] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 세포내 시그널링 도메인은 CD3 사슬, 선택적으로 CD3-제타 (CD3ζ) 사슬, 또는 그의 시그널링 부분의 세포내 시그널링 도메인이거나 이를 함유한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 재조합 수용체는 세포외 도메인과 세포내 시그널링 영역 사이에 배치된 막관통 도메인을 더 함유하되, 상기 막관통 도메인은 선택적으로 CD8 또는 CD28의 막관통 도메인이다.

[0108]

[0102] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 세포내 시그널링 영역은 공동자극 시그널링 영역을 더 함유한다. 경우에 따라, 공동자극 시그널링 영역은 T 세포 공동자극 분자의 세포내 시그널링 도메인 또는 그의 시그널링 부분을 함유한다. 일부 구체예에서, 공동자극 시그널링 영역은 CD28, 4-1BB 또는 ICOS의 세포내 시그널링 도메인 또는 그의 시그널링 부분을 함유한다. 일부 예에서, 공동자극 시그널링 영역은 4-1BB의 세포내 시그널링 도메인을 함유한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 공동자극 시그널링 영역은 막관통 도메인과 세포내 시그널링 영역 사이에 존재한다.

[0109]

[0103] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, T 세포 요법제는: 중심 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포, 나이브 T 세포, 줄기 중심 기억 T 세포, 이펙터 T 세포 및 조절 T 세포로부터 선택된 T 세포; 및/또는 다수의 세포로부터 선택되어, 상기 다수의 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 중심 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포, 나이브 T 세포, 줄기 중심 기억 T 세포, 이펙터 T 세포 및 조절 T 세포로부터 선택된 세포 집단의 적어도 50%를 함유한다. 이러한 임의의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 CD4+ 또는 CD8+인 T 세포를 포함한다.

[0110]

[0104] 이러한 임의의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 대상체로부터 유래된 일차 세포를 포함한다. 이러한 임의의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 대상체에 대해 자가인 세포를 포함한다. 이러한 임의의 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 대상체에 대해 동종이계인 세포를 포함한다. 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 대상체는 인간이다.

- [0111] [0105] 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 단위 용량의 T 세포 요법제는 약 1×10^5 내지 1×10^8 개의 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 약 5×10^5 내지 1×10^7 개의 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 약 1×10^6 내지 1×10^7 개의 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)를 함유한다. 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, T 세포 요법은 1×10^8 개 이하의 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 1×10^7 개 이하의 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 0.5×10^7 개 이하의 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 1×10^6 개 이하의 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 0.5×10^6 개 이하의 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)를 투여하는 것을 포함한다.
- [0112] [0106] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, T 세포 요법의 단위 용량은 분할 용량(split dose)인 세포의 용량을 함유하되, 여기서 용량의 세포는 3일 이하의 기간 동안, 용량의 세포를 집합적으로 함유하는 복수의 조성물로 투여된다.
- [0113] [0107] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 지시서는 T 세포 요법제의 투여에 앞서 림프구고갈 화학요법제를 투여할 것을 더 명시한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 질병 또는 질병 상태는 암이다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 암은 B 세포 악성종양 및/또는 골수종, 림프종 또는 백혈병이다. 일부 구체예에서, 암은 외투 세포 림프종 (MCL), 다발성 골수종 (MM), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프모구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 또는 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다. 경우에 따라, 암은 비-헬액학적 암이거나 또는 고형 종양이다.
- [0114] [0108] 본 발명에 따라 본 명세서에 설명된 임의의 키트를 함유하는, 제조 물품이 제공된다.
- [0115] [0109] 또한 본 발명에 따라 T 세포 요법제, 면역조절 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 의약 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 단위 용량으로 제형화된다. 경우에 따라, T 세포 요법제의 단위 용량은 약 1×10^5 내지 1×10^8 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 약 5×10^5 내지 1×10^7 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 약 1×10^6 내지 1×10^7 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)를 함유한다.
- [0116] [0110] 본 발명에 따라 T 세포 요법제, 면역조절 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 의약 조성물이 제공되며, 여기서 상기 면역조절 화합물은: 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)페페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소페페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 또는 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온), 그의 입체이성질체, 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클래스 레이트, 또는 다형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다.
- [0117] [0111] 일부 구체예에서, T 세포 요법제의 단위 용량은 1×10^8 개 이하의 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 1×10^7 개 이하의 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 0.5×10^7 개 이하의 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 1×10^6 개 이하의 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 0.5×10^6 개 이하의 총 재조합 수용체-밸현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)를 함유한다.
- [0118] [0112] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 화합물은 세레블론 (CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴-리가 아제 복합체에 결합하거나; 및/또는 이카로스 (IKZF1) 또는 아이올로스 (IKZF3) 전사 인자의 억제제이거나; 및/또는 이카로스 (IKZF1) 또는 아이올로스 (IKZF3)의 유비퀴틴화 또는 분해를 증강한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 화합물은 탈리도마이드이거나 또는 탈리도마이드의 유도체 또는 유사체이다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)

피페리딘-2,6-디온) 또는 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온), 입체이성질체 of 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 포말리도마이드 (4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온), 아바도마이드 (3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온) 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형이다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온), 레날리도마이드 (3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온)의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형이다.

[0119] [0113] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 화합물은 단위 용량으로 제형화된다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 조성물 내 면역조절 화합물의 양은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 약 0.1 mg 내지 50 mg, 약 0.1 mg 내지 25 mg, 약 0.1 mg 내지 10 mg, 약 0.1 mg 내지 5 mg, 약 0.1 mg 내지 1 mg, 약 1 mg 내지 100 mg, 약 1 mg 내지 50 mg, 약 1 mg 내지 25 mg, 약 1 mg 내지 10 mg, 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 100 mg, 약 5 mg 내지 50 mg, 약 5 mg 내지 25 mg, 약 5 mg 내지 10 mg, 약 10 mg 내지 100 mg, 약 10 mg 내지 50 mg, 10 mg 내지 25 mg, 약 25 mg 내지 100 mg, 약 25 mg 내지 50 mg 또는 약 50 mg 내지 100 mg이거나; 및/또는 조성물 내 면역조절 화합물의 양은 적어도 또는 적어도 약 0.1 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg 또는 100 mg이다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 조성물 내 면역조절 화합물의 양은 약 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg을 초과하고 25 mg 미만이다.

[0120] [0114] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, T 세포 요법제는 종양 침윤 럼프구(TIL) 요법제 또는 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작된 세포이거나 이를 함유한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, T 세포 요법제는 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작된 세포이거나 또는 이를 함유한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 재조합 수용체는 기능성 비-TCR 항원 수용체 또는 그의 TCR 또는 항원-결합 단편이거나 이를 함유한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 재조합 항원 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)이다

[0121] [0115] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 재조합 항원 수용체는 항원에 특이적으로 결합하는 항원-결합 도메인을 함유하는 세포외 도메인을 함유한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 항원은 질병, 장애 또는 질병 상태의 세포 또는 조직과 관련되거나, 이에 특이적이거나 및/또는 이들에서 발현된다. 경우에 따라, 질병, 장애 또는 질병 상태는 감염성 질병 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 또는 종양 또는 암이다.

[0122] [0116] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 항원은 종양 항원이다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙 항원 (BCMA), 탄산탈수효소 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 다이머, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나아제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 부착 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 흑색종의 우선 발현된 항원 (PRAME), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2 (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 s, 5T4, Foetal AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐의 CMV, 뮤신 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, G 단백질 커플링된 수용체 5D (GPCR5D), 종양태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암태아성 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, 월름 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, 선택적으로 전술한 임의의 것들의 인간 항원; 병원체-특이 항원; 및 범용 태그와 관련된 항원으로부터 선택된다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 항원은 CD19, 선택적으로 인간 CD19이거나 이를 함유한다. 일부 구체예에서, 항원은 BCMA, 선택적으로 인간 BCMA이거나 이를 함유한다.

[0123] [0117] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 항원-결합 도메인은 항체 또는 그의 항체 단편, 선택적으로 단일 사슬 단편이거나 이를 함유한다. 일부 예에서, 단편은 가요성 링커에 의해 연결된 항체 가변 영역을 함유한다. 일부 구체예에서, 단편은 scFv를 함유한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 재조합 수용체는 선택적으로 힌지 영역을 함유하는, 선택적으로 변역글로불린으로부터 유래된, 스페이서를 더 함유한다.

- [0124] [0118] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 재조합 항원 수용체는 세포내 시그널링 영역을 함유한다. 일부 예에서, 세포내 시그널링 영역은 세포내 시그널링 도메인을 함유한다. 일부 예에서, 세포내 시그널링 도메인은 일차 시그널링 도메인, T 세포에서 일차 활성화 시그널을 유도할 수 있는 시그널링 도메인, T 세포 수용체(TCR) 성분의 시그널링 도메인, 및/또는 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 (ITAM)를 함유하는 시그널링 도메인이거나 이를 함유한다. 일부 구체예에서, 세포내 시그널링 도메인은 CD3 사슬, 선택적으로 CD3-제타 (CD3 ζ) 사슬의 세포내 시그널링 도메인, 또는 그의 시그널링 부분이거나 이를 함유한다.
- [0125] [0119] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 재조합 수용체는 세포외 도메인과 세포내 시그널링 영역 사이에 배치된 막관통 도메인을 더 함유하되, 여기서 상기 막관통 도메인은 선택적으로 CD8, CD28, CTLA-4, 또는 PD-1의 막관통 도메인이다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 세포내 시그널링 영역은 공동자극 시그널링 영역을 더 함유한다.
- [0126] [0120] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 공동자극 시그널링 영역은 T 세포 공동자극 분자의 세포내 시그널링 도메인 또는 그의 시그널링 부분을 함유한다. 일부 구체예에서, 공동자극 시그널링 영역은 CD28, 4-1BB 또는 ICOS의 세포내 시그널링 도메인 또는 그의 시그널링 부분을 함유한다. 일부 예에서, 공동자극 시그널링 영역은 4-1BB의 세포내 시그널링 도메인을 함유한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 공동자극 시그널링 영역은 막관통 도메인과 세포내 시그널링 영역 사이에 존재한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 재조합 수용체는 CD28로부터의 막관통 도메인, 항원-결합 도메인, 스페이서, CD3-제타 (CD3 ζ) 사슬을 함유하는 세포내 시그널링 도메인 및 4-1BB로부터의 세포내 시그널링 도메인을 함유하는 키메라 항원 수용체이거나 또는 이를 포함한다.
- [0127] [0121] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, T 세포 요법제는 중심 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포, 나이브 T 세포, 줄기 중심 기억 T 세포, 이펙터 T 세포 및 조절 T 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 T 세포; 및/또는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 중심 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포, 나이브 T 세포, 줄기 중심 기억 T 세포, 이펙터 T 세포 및 조절 T 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 세포 집단의 적어도 50%를 포함하는 복수의 세포를 포함한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, T 세포 요법제는 CD4+ 또는 CD8+인 T 세포를 함유한다. 일부 예에서, CD4+ 대 CD8+ T 세포의 비율은 약 1:3 내지 3:1, 선택적으로 1:1이다.
- [0128] [0122] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, T 세포 요법제는 대상체로부터 유래된 일차 세포(primary cells)를 함유한다. 경우에 따라, 대상체는 인간이다.
- [0129] [0123] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 의약 조성물은 약 1 mL 내지 100 mL, 1 mL 내지 75 mL, 1 mL 내지 50 mL, 1 mL 내지 25 mL, 1 mL 내지 10 mL, 1 mL 내지 5 mL, 5 mL 내지 100 mL, 5 mL 내지 75 mL, 5 mL 내지 50 mL, 5 mL 내지 25 mL, 5 mL 내지 10 mL, 10 mL 내지 100 mL, 10 mL 내지 75 mL, 10 mL 내지 50 mL, 10 mL 내지 25 mL, 25 mL 내지 100 mL, 25 mL 내지 75 mL, 25 mL 내지 50 mL, 50 mL 내지 100 mL, 50 mL 내지 75 mL 또는 75 mL 내지 100 mL의 부피를 함유한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 의약 조성물은 적어도 약 또는 약 1 mL, 5 mL, 10 mL, 20 mL, 25 mL, 30 mL, 40 mL, 50 mL, 60 mL, 70 mL, 80 mL, 90 mL 또는 100 mL의 부피를 함유한다.
- [0130] [0124] 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 의약 조성물은 동결방지제를 더 함유한다. 이러한 임의의 구체예 중 일부에서, 의약 조성물은 멸균성이다.
- [0131] [0125] 본 발명에 따라 본 명세서에 기재된 임의의 의약 조성물을 함유하는 제조 물품이 제공된다.
- [0132] [0126] 또한 본 발명에 따라 질병 또는 질병 상태를 치료하기 위해 대상체에게 본 발명에 설명된 임의의 의약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다. 경우에 따라, 질병 또는 질병 상태는 암이다. 일부 예에서, 암은 B 세포 악성종양 및/또는 골수종, 림프종 또는 백혈병이다. 일부 구체예에서, 암은 외투 세포 림프종 (MCL), 다발성 골수종 (MM), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프모구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLB) 또는 여포성 림프종 (FL)이다.
- ### 도면의 간단한 설명
- [0133] [0127] 도 1A는 다발성 골수종 세포주 (RPMI-8226, MM1.S, 및 OPM-2)의 표면 BCMA 발현을 나타낸다. 점선은 백그라운드를 나타내고 BCMA-음성 세포주는 항-BCMA 항체로 염색되었다. MFI, 중앙 형광 강도(median fluorescence intensity).
- [0128] [0128] 도 1B는 레날리도마이드 ($10 \mu\text{M}$)의 존재 또는 부재 하에 6일간 공동-배양 후, 항-BCMA CAR+ T 세포에 의한 BCMA-발현 표적 세포 (RPMI-8226)의 감소 백분율을 나타낸다. 도 1C는 RPMI-8226 표적 세포에 대한 항-

BCMA CAR+ T 세포의 세포용해 활성에 미치는 레날리도마이드의 효과를 나타낸다.

[0129] 도 2A-2C는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에 RPMI-8226 표적 세포를 항-BCMA CAR T 세포와 인큐베이션한 후 상등액에서 관찰된 IL-2 (도 2A), IFN γ (도 2B), 및 TNF- α (도 2C)의 양을 나타낸다.

[0130] 도 3A는 OPM2 표적 세포에 대한 항-BCMA CAR+ T 세포의 세포용해 활성에 미치는 레날리도마이드의 농도 증가에 따른 효과를 나타낸다.

[0131] 도 3B-D는 레날리도마이드의 존재 또는 레날리도마이드의 부재 하에 OPM2 표적 세포를 항-BCMA CAR T 세포와 인큐베이션한 후 상등액에서 관찰된 IFN γ (도 3B), IL-2 (도 3C), 및 TNF- α (도 3D)의 양을 나타낸다.

[0132] 도 3E는 다양한 농도의 레날리도마이드 ($0.01 \mu\text{M}$, $0.1 \mu\text{M}$, $1.0 \mu\text{M}$ 또는 $10 \mu\text{M}$ 레날리도마이드) 존재 하 또는 레날리도마이드의 부재 하에, OPM-2 표적 세포에 대한 대표적인 건강한 공여자와 1명의 다발성 골수종 환자로부터 유래된 항-BCMA CAR+ T 세포의 항원-특이적인 항-BCMA CAR-T 세포용해 활성 및 사이토카인 생성을 나타낸다.

[0133] 도 3F는 다양한 농도의 레날리도마이드 ($0.01 \mu\text{M}$, $0.1 \mu\text{M}$, $1.0 \mu\text{M}$ 또는 $10 \mu\text{M}$ 레날리도마이드) 존재 하 또는 레날리도마이드의 부재 하에, OPM-2 및 RPMI-8226 표적 세포에 대한 3명의 건강한 공여자와 1명의 다발성 골수종 환자로부터 유래된 항-BCMA CAR+ T 세포의 항원-특이적인 항-BCMA CAR-T 세포용해 활성을 나타낸다. 도 3G는 다양한 농도의 레날리도마이드 ($0.01 \mu\text{M}$, $0.1 \mu\text{M}$, $1.0 \mu\text{M}$ 또는 $10 \mu\text{M}$ 레날리도마이드) 존재 하 또는 레날리도마이드의 부재 하에, OPM-2 표적 세포에 대한 3명의 건강한 공여자와 1명의 다발성 골수종 환자로부터 유래된 항-BCMA CAR+ T 세포의 사이토카인 생성을 나타낸다. 도 3H는 다양한 농도의 레날리도마이드 ($0.01 \mu\text{M}$, $0.1 \mu\text{M}$, $1.0 \mu\text{M}$ 또는 $10 \mu\text{M}$ 레날리도마이드) 존재 하 또는 레날리도마이드의 부재 하에, RPMI-8226 표적 세포에 대한 3명의 건강한 공여자와 1명의 다발성 골수종 환자로부터 유래된 항-BCMA CAR+ T 세포의 사이토카인 생성을 나타낸다.

[0134] 도 4A는 다양한 농도의 레날리도마이드의 존재 하에 재자극 후 항-BCMA CAR T 세포의 팽창을 나타낸다.

[0135] 도 4B는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하 양자 모두에서 재자극 후 항-BCMA CAR T 세포의 팽창을 나타낸다.

[0136] 도 5A는 비히클 또는 $0.1 \mu\text{M}$ 레날리도마이드의 존재 하에 재자극 분석의 각 시점에서 3명의 공여자로부터의 항-BCMA CAR+ T 세포의 세포 카운트(예정된(projected) 집단 배가)를 나타낸다. "x"는 분석시 재도말(re-plating)하는데 세포가 불충분함을 나타낸다. 도 5B는 CD25 중앙 형광 강도 (MFI) (살아있는 CD3+ CAR+에 게이팅됨)를 나타낸다. 도 5C는 플레이팅된 세포수(상부 및 좌하단 패널) 및 CD25 중앙 형광 강도 (MFI) (살아있는 CD3 $^+$ CAR $^+$ 에 게이팅됨) (우하단 패널)에 대해 정규화된 사이토카인 생성을 나타낸다.

[0137] 도 6A는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에 CAR(모의:mock)을 발현하지 않은 T 세포 또는 항-BCMA CAR T-세포를 인큐베이션한 후 제2일 및 제7일에 배양체 중에서의 CD3+ 세포의 총 수를 나타낸다. 도 6B 및 6C는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에 CAR(모의:mock)을 발현하지 않은 T 세포 또는 항-BCMA CAR T-세포를 인큐베이션한 후 제2일 및 제7일에 배양체 중 CD4+ (도 6B) 및 CD8+ (도 6C) T 세포의 CD25+ 발현을 나타낸다.

[0138] 도 7A는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 항-BCMA CAR+ T 세포의 저용량 투여 후 경시적인 마우스의 종양 부피를 나타낸다.

[0139] 도 7B는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 항-BCMA CAR+ T 세포의 저용량¹ 투여된 마우스의 생존 백분율을 나타낸다. 대조군의 경우, CAR (모의)을 발현하지 않은 T 세포들을 레날리도마이드 존재 또는 부재 하에 투여하고, T 세포 없이 레날리도마이드도 투여하였다.

[0140] 도 8A는 제7일 및 제14일에, 다른 치료군과 비교된, 항-BCMA CAR+ T 세포 및 레날리도마이드로 치료된 마우스로부터의 혈액 내 CD4+ CAR+ T 세포 수준을 나타낸다. 도 8B는 제21 및 제36일에 다른 치료군과 비교된, 항-BCMA CAR+ T 세포 및 레날리도마이드로 치료된 마우스로부터의 혈액 내 CD4+ CAR+ T 세포 수준을 나타낸다.

도 8C는 제7일 및 제14일에, 다른 치료군과 비교된, 항-BCMA CAR+ T 세포 및 레날리도마이드로 치료된 마우스로부터의 혈액 내 CD8+ CAR+ T 세포 수준을 나타낸다. 도 8D는 제21 및 제36일에 다른 치료군과 비교된, 항-BCMA CAR+ T 세포 및 레날리도마이드로 치료된 마우스로부터의 혈액 내 CD8+ CAR+ T 세포 수준을 나타낸다.

[0141] 도 8E는 제7일 및 제14일에 다른 치료군과 비교된, 비-CAR+ T 세포 및 레날리도마이드로 치료된 마우스로부터의 혈액 내 CD4+ CAR+ T 세포 수준을 나타낸다. 도 8F는 제21 및 제36일에 다른 치료군과 비교된, 비-

CAR+ T 세포 및 레날리도마이드로 치료된 마우스로부터의 혈액 내 CD4+ CAR+ T 세포 수준을 나타낸다. **도 8G**는 제7일 및 제14일에 다른 치료군과 비교된, 비-CAR+ T 세포 및 레날리도마이드로 치료된 마우스로부터의 혈액 내 CD8+ CAR+ T 세포 수준을 나타낸다. **도 8H**는 제21 및 제36일에 다른 치료군과 비교된, 비-CAR+ T 세포 및 레날리도마이드로 치료된 마우스로부터의 혈액 내 CD8+ CAR+ T 세포 수준을 나타낸다.

[0142] **도 9A 및 9B**는 CAR+ T 세포 투여 1일 전 레날리도마이드를 마우스에게 투여하는 투여계획 A(LenA)로 치료된 마우스의 종양 부담 결과를 나타낸다.

[0143] **도 9C**는 제53일까지의 개별적인 마우스들의 종양 부담을 나타낸다.

[0144] **도 9D**는 제-1일에 레날리도마이드와 함께 고용량(1×10^6)의 CAR+가 투여된 개별 마우스들에 있어서 CAR+ 세포 투여 후 제46일에서의 종양 이미징 결과를 나타낸다(Len A). **도 9E**는 제-1일에 레날리도마이드 없이 고용량(1×10^6)의 CAR+가 투여된 개별 마우스들에 있어서 CAR+ 세포 투여 후 제46일에서의 종양 이미징 결과를 나타낸다(Len A).

[0145] **도 9F 및 9G**는 레날리도마이드의 투여를 CAR+ T 세포 투여 14일 후에 개시하는 투여계획 B(LenB)로 치료된 마우스의 종양 부담 결과를 나타낸다.

[0146] **도 9H**는 제53일까지의 개별 마우스들의 종양 부담을 나타낸다.

[0147] **도 9I**는 제-1일에 레날리도마이드와 함께 고용량(1×10^6)의 CAR+가 투여된 개별 마우스들에 있어서 종양 이미징 결과(CAR+ 세포 투여 후 제46일)를 나타낸다(Len A). **도 9J**는 제-1일에 레날리도마이드 없이 고용량(1×10^6)의 CAR+가 투여된 개별 마우스들에 있어서 CAR+ 세포 투여 후 제46일에서의 종양 이미징 결과(CAR+ 세포 투여 후 제46일)를 나타낸다(Len A).

[0148] **도 10A-10D**는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서의 마우스의 생존을 나타낸다. 저용량(5×10^5 또는 $5e^5$) 또는 고용량(1×10^6 또는 $1e^6$)의 CAR+ T 세포와 조합하여, 레날리도마이드를 투여계획 A (Len A; 제-1일에 레날리도마이드 투여 개시) 또는 투여계획 B (Len B; 제14일에 레날리도마이드 투여 개시)를 통해 투여하였다. 대조군의 경우, CAR (모의)을 발현하지 않은 T 세포들을 투여계획 A 및 투여계획 B 양자 모두를 통해 레날리도마이드의 존재 및 부재 하에 투여하고, 투여계획 A 및 투여계획 B 양자 모두를 통해 T 세포 없이도 레날리도마이드를 투여하였다.

[0149] **도 10E**는 고용량의 CAR+ (1×10^6) 및 매일 10 mg/kg 레날리도마이드 또는 비히를 대조군을 제-1일 (CAR-T 투여 1일 전) (동시 레날리도마이드 (레날리도마이드 (C) 또는 비히를 (비히를 (C)) 또는 CAR-T (또는 모의) 세포 투여로부터 제14일 (지연된 레날리도마이드 (D)) 복강 투여 개시한 경우의 마우스의 종양 부담 평가 결과를 나타낸다. 이 결과는 유세포 분석에 의해 측정된 생체발광(bioluminescence)에 의해 분석된 바와 같은, 제60일을 통한 결과를 나타낸다. **도 10F**는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서의 마우스 생존 백분율을 나타낸다. **도 10G 및 10H**는 2명의 공여자로부터 CAR-T 세포 주입 후 제8, 14, 22 및 28일에서 마우스 혈액 내 모의 대조군 세포 및 CAR-T 세포의 유세포 분석 결과를 나타낸다.

[0150] **도 11**은 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에 항-CD3의 준최적 (suboptimal) 농도로 자극된 항-CD19 CAR T 세포 배양체 중 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 수를 나타낸다.

[0151] **도 12A**는 최상의 전반적인 반응에 의해 그룹화된 대상체들에 있어 주입 후 특정 시점에서 측정된 말초 혈액 내 $CD3^+/CAR^+$ T 세포의 수를 나타낸다.

[0152] **도 12B**는 반응을 획득한 대상체에 있어 주입 후 특정 시점에서 측정된 말초 혈액 내 $CD3^+/CAR^+$ T 세포를 나타낸다. 3개월에 지속된 반응에 의해 그룹화됨.

[0153] **도 12C-2D**는 반응을 획득한 대상체에 있어 주입 후 특정 시점에서 측정된 말초 혈액 내 $CD4^+/CAR^+$ T 및 $CD8^+/CAR^+$ T 세포를 나타낸다. 3개월에 지속된 반응에 의해 그룹화됨.

[0154] **도 13A**는 특정 시점에서 측정된 화학적 난치 변형 DLBCL 대상체의 말초 혈액에서 $CD3+/CAR+$, $CD4+/CAR+$, $CD8+/CAR+$ 세포의 수를 나타낸다. **도 13B**는 우측 후두부 영역의 피하 조직에서의 오른쪽 중간 두개

와 (cranial fossa)의 두개 내 이상 및 광범위한 이상을 보여주는 전처리 축상 PET-CT 이미지를 나타낸다. 도 13C는 항-CD19 CAR+ T 세포로 처리한 후 도 2b의 이상에 대한 해소를 나타낸 후처리 PET-CT 이미지이다. 도 13D는 오른쪽 중간 두개와에서 균일하게 증가하는 질량을 보여주는 전처리 뇌 MRI (조영제 사용한 고해상도 T1-강조 이미지, 축상도)이다. 도 13E는 증가하는 질량의 거의-완전한 (near-complete) 해소를 보여주는 치료 후 MRI 이미지이다. 도 13F는 ^{18}F -플루오로데옥시글리코스의 다량 섭취와 관련된 오른쪽 후부 이종양 (posterior auricular tumor) 재발을 보여주는 축상 PET-CT 이미지이다. 도 13G는 절개 생검 및 CAR+T 세포의 재-증식 후 후부 이종양의 해소를 보여주는 PET-CT 이미지이다.

[0155] 도 14는 1 nM, 5 nM, 60 nM, 550 nM 또는 5000 nM 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하 또는 레날리도마이드 부재 하(대조군)에서 이펙터 대 표적 세포 (E:T) 비율을 5:1로 하여, 항-CD19 CAR+ T 세포를 K562-CD19 이펙터 세포와 함께 인큐베이션한 경우 대략 120 시간의 기간에 걸친 생존가능한(viable) 표적 세포의 수준을 나타낸다.

[0156] 도 15A는 레날리도마이드 또는 키나아제를 표적화하는 대체 화합물의 존재 하에 항-CD19 CAR+ T 세포를 K562-CD19 이펙터 세포와 함께 인큐베이션한 경우 CD4+ 및 CD8+T 세포 양자 모두에서의 CD25+ 발현 수준을 나타낸다.

[0157] 도 15B는 레날리도마이드 또는 키나아제를 표적화하는 대체 화합물의 존재 하에 항-CD19 CAR+ T 세포를 PD-1 이펙터 세포와 함께 인큐베이션한 경우 CD4+ 및 CD8+T 세포 양자 모두에서의 CD25+ 발현 수준을 나타낸다.

[0158] 도 16은 다양한 농도의 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에 이펙터 대 표적 세포 (E:T) 비율을 3:1 또는 9:1로 하여 항-CD19 CAR+ T 세포를 K562-CD19 이펙터 세포와 함께 인큐베이션한 후 배양 상등액 중의 IL-10의 양을 나타낸다.

[0159] 도 17A는 1 μM 레날리도마이드 또는 50 nM 또는 500 nM의 키나아제를 표적으로 하는 대체 화합물의 존재 또는 부재 하에, 2 명의 공여자(pt 1 및 pt 2)로부터의 항-CD19 CAR+ T 세포를 K562-CD19 이펙터 세포로 자극한 후 세포 수의 폴드-변화를 나타낸다. 도 17B는 2차 자극 및 4차 자극 후 초기 수치와 비교한 세포 배가 수를 나타낸다.

[0160] 도 18A는 1 μM 레날리도마이드 또는 50 nM 또는 500 nM의 키나아제를 표적으로 하는 대체 화합물의 존재 하에 K562-CD19 세포 (NucLight Red (NLR)로 표지됨)로 재자극된 2명의 공여자 세포 (pt 1 및 pt 2)로부터의 항-CD19 CAR+ T 세포의 세포용해 활성을 나타낸다.

[0161] 도 18B는 K562-CD19 세포로 재자극된 2명의 공여자 세포 (1 또는 2)로부터의 항-CD19 CAR+ T 세포의 표적 세포 살해 백분율을 비히클-단독 대조군(100%로 설정)과 비교하여 나타낸 도면이다.

[0162] 도 19A는 5 μM 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에 T 세포 대 비드 비율을 1:1로 하여 비드($200 \mu\text{g/mL}$ BCMA-컨쥬게이트된 비드 조성물)와 함께 인큐베이션한 후 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물에서의 총 세포의 CTV 염색 히스토그램 플롯을 나타낸 도면이다.

[0163] 도 19B 및 도 19C는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에, 각각 1:1 비율의 T 세포 대 비드 또는 고정된 항-CD3 비율로 비드($200 \mu\text{g/mL}$ BCMA-컨쥬게이트된 비드 조성물)와 함께 인큐베이션한 후 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물에 존재하는 CD4+ T 세포 (좌측 패널) 또는 CD8+ T 세포 (우측 패널) 내의 CD25의 유세포 분석 히스토그램을 나타낸다.

[0164] 도 20A-20I는 자극 없이 또는 상이한 양의 BCMA-컨쥬게이트된 비드 또는 항-CD3 및 항-CD28 컨쥬게이트된 비드와 함께 또는 0 μM , 0.5 μM , 또는 50 μM 레날리도마이드의 존재 하에 인큐베이션된 후 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물에 존재하는 CD4+ T 세포 (좌측 패널) 또는 CD8+ T 세포 (우측 패널) 내의 전사 인자 및 활성화 마커의 수준을 나타내는 그래프이다. Blimp1 (도 20A), CD25 (도 20B), CD31 (도 20C), PD-1 (도 20D), Tbet (도 20E), EOMES (도 20F), GATA3 (도 20G), Helios (도 20H), 및 이카로스 (도 20I)의 수준이 도시되어 있다. 200 BCMA, 50 BCMA, 및 5 BCMA는, 대략 4×10^8 비드 당, 각각 200, 50, 및 5 μg 의 BCMA의 양으로 BCMA를 비드와 함께 인큐베이션하여 생성된 BCMA-컨쥬게이트된 비드를 나타낸다.

[0165] 도 21A-C는 5 μM 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물을 2 가지 상이한 양의 BCMA-컨쥬게이트된 비드와 함께 인큐베이션한 후 배양체로부터의 세포의 IFN-감마 (도 21A), IL-2 (도 21B), 및 TNF 알파 (도 21C)의 수준을 나타낸 그래프이다. 50 μg BCMA 및 5 μg BCMA는 대략 4×10^8 비드 당, 각각

각 50 및 5 μg 의 BCMA의 양으로 BCMA를 비드와 함께 인큐베이션하여 생성된 BCMA-컨쥬게이트된 비드를 나타낸다.

[0166] 도 21D는 0 μM , 1 μM , 또는 5 μM 레날리도마이드의 존재 하에 2명의 상이한 공여자로부터의 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물을 상이한 양의 BCMA-컨쥬게이트된 비드와 함께 인큐베이션한 후 배양체로부터의 세포외 IL-2의 수준을 나타낸 그래프이다. 200 BCMA 및 5 BCMA는 대략 4×10^8 비드 당, 각각 200 및 5 μg 의 BCMA의 양으로 BCMA를 비드와 함께 인큐베이션하여 생성된 BCMA-컨쥬게이트된 비드를 나타낸다.

[0167] 도 21E 및 도 21F는 5 μM 레날리도마이드의 존재 하에 상이한 양의 BCMA-컨쥬게이트된 키드와 함께 4일 (도 21E) 또는 7일 (도 21F) 동안 인큐베이션한 후 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물의 배양 후의 총 세포 카운트를 나타낸 도면이다. 50 BCMA 및 5 BCMA는 대략 4×10^8 비드 당, 각각 50 μg 및 5 μg 의 BCMA의 양으로 BCMA를 비드와 함께 인큐베이션하여 생성된 BCMA-컨쥬게이트된 비드를 나타낸다.

[0168] 도 21G는 5 μM 레날리도마이드의 존재 하 또는 레날리도마이드의 부재 하 (비히클)에서, BCMA-컨쥬게이트된 비드와 함께 4일 또는 7일 동안 인큐베이션한 후 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물을 내 CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포의 CTV 염색의 히스토그램 플롯을 나타낸다.

[0169] 도 21H 및 21I는 5 μM 레날리도마이드의 존재 하 또는 레날리도마이드의 부재 하 (비히클)에서, 상이한 양의 BCMA-컨쥬게이트된 비드와 함께 4일 (도 21H) 또는 7일 (도 21I) 동안 항-BCMA CAR+ T 세포 조성물을 인큐베이션한 후 항-EGFR 항체를 이용하여 결정된, 대용 마커 EGFRtdp 대한 양성 세포의 백분율을 나타낸 그래프이다. "50" 및 "5"는 대략 4×10^8 비드 당, 각각 50 μg 및 5 μg 의 BCMA의 양으로 BCMA를 비드와 함께 인큐베이션하여 생성된 비드를 나타낸다.

[0170] 도 21J는 5 μM 레날리도마이드의 존재 하 또는 레날리도마이드의 부재 하 (비히클)에서, 상이한 양의 BCMA-컨쥬게이트된 비드와 함께 인큐베이션된 바 있는 항-BCMA CAR+ T 세포 이펙터 세포에 의한 RPMI-8226 표적 세포의 세포 살해 백분율을 나타낸다. 레날리도마이드의 추가적인 존재 또는 부재 하에 3:1 또는 1:1의 이펙터 세포 대 표적 세포 비율로 이를 세포를 함유하는 조성물들의 세포용해 활성을 나타내었다. "50" 및 "5"는 대략 4×10^8 비드 당, 각각 50 μg 및 5 μg 의 BCMA의 양으로 BCMA를 비드와 함께 인큐베이션하여 생성된 BCMA 컨쥬게이트된 비드를 나타낸다.

[0171] 도 22A는 50 μg BCMA 비드로 2 시간 CAR 자극 (stim) 후 인산화된 STAT5의 유세포 분석 결과를 나타낸 도면이다. 무자극 대조군은 점선으로 나타내었다. 도 22B는 24 시간의 BCMA 비드 자극 (형질도입된, 살이있는 CD3+으로 게이트됨) 후 대표적인 정상 CAR T 공여자에서의 세포내 사이토카인 수준의 유세포 분석 결과를 나타낸 도면이다.

[0172] 도 23A-23B는 BCMA-컨쥬게이트된 비드 (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)와 함께 7일간 인큐베이션된 항-BCMA CAR T 세포 조성물의 연속 재자극 분석 결과를 나타낸다. 3명의 상이한 공여자 조성물로부터의 결과도 도시되어 있다. 도 23A 및 도 23B는 2명의 상이한 공여자에 있어 각 시점에서의 항-BCMA CAR+ T 세포의 세포용해 활성을 나타낸다.

[0173] 도 24A는 CAR 항원-특이적 세포용해 활성을 대한 결과를 나타내고 도 24B는 공동-배양체 내, BCMA 비드 (갓-해동된 (예비자극되지 않은) 항-BCMA CAR-T 세포와 비교됨)에 의해 예비자극된 항-BCMA CAR-T 세포에 대한 사이토카인 생성 결과를, 레날리도마이드의 존재 및 부재 하에 배양된 세포들과 비교하여 나타낸 도면이다. 도 24C는 3명의 항-BCMA CAR T 공여자에 대해 추정된 전반적인 생존능 및 세포 카운트를 나타낸다. 도 24D는 1 μM 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에 BCMA 비드에 의해 7일간 자극(전처리) 후 CD4+ 또는 CD8+ 항-BCMA CAR T-세포에 있어서의 표면 CD25 및 PD-1 발현 (평균 형광 강도 (MFI)의 유세포 분석 결과를 나타낸 도면이다. 도 24E는 CD4+ CAR+ 및 CD8+ CAR+ 서브셋(살아있는 CD3+ 세포에 게이트됨)에서 중앙 형광 강도 (MFI; CD25 및 Tim3) 또는 T-세포 마커의 표면 상의 양성 PD-1 및 Lag3 백분율에 있어서의 CAR T 공여자의 유세포 분석 결과를 나타낸 도면이다. 나타낸 값들은 백분율 베이스라인 (Veh) MFI, 생존능 또는 카운트이다.

[0174] 도 25A는 3명의 공여자 각각에 있어서 1 μM 레날리도마이드 존재 하에서 24 시간 동안 50 μg BCMA 비드 상에서의 CAR-특이적 자극 후의 이펙터 사이토카인 생성 분석을, 베이스라인(비히클) 반응과 비교하여 나타낸 도면이다.

[0175] 도 25B는 레날리도마이드 (0.1 μM 또는 1 μM)의 존재 또는 부재 하에 상이한 농도의 BCMA 비드 (즉, 5 μg , 50 μg , 및 200 μg)에서 활성화된 항-BCMA CAR T 세포들이 CAR T 이펙터 사이토카인 생성에 미치는 효과

를 나타낸 도면이다.

[0176] **도 25C**는 $1 \mu\text{M}$ 레날리도마이드의 존재 또는 레날리도마이드의 부재 하에, BCMA 비드 상에서 PD-L1 존재 하 또는 부재하에 자극된 대표적인 건강한 공여자 및 다발성 골수종 환자로부터 유래된 항-BCMA CAR T 세포의 사이토카인 생성을 나타낸다.

[0177] **도 26A 및 26B**는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에, BCMA-컨쥬게이트된 비드에 의해, 24시간 (24 hr + stim) 또는 7일 (d7 + stim) 동안 자극되거나, 또는 자극 없이 24시간 배양된 (24 hr), 4명의 상이한 공여자(공여자 1-4)로부터 생성된 항-BCMA CAR-발현 T 세포에 있어서, 유전자 발현 (RNA-seq 결과에 기초; **도 26A**) 및 크로마틴 접근성 (ATAC-seq 결과에 기초; **도 26B**)에 대한 주요 구성원소 분석(principal component analysis: PCA)의 결과를 나타낸다.

[0178] **도 27A 및 27B**는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에, 24시간 (24 hr + stim, **도 27A**) 또는 7일 (d7 + stim, **도 27B**) 동안 BCMA-컨쥬게이트된 비드에 의해 자극된 CAR+ T 세포에 있어서, 증가되거나(우측) 또는 감소된(좌측) 발현을 나타내는 피크 또는 유전자를 비롯하여, 유전자 발현에서 \log_2 폴드-변화에 따른 발현의 통계적 유의성(조정된 p-값의 \log_{10})을 나타낸 화산(volcano) 플롯이다. 표는 통계적으로 유의한 발현의 증가(업) 또는 감소(다운)을 나타내는 피크 또는 유전자의 수를 가리킨다.

[0179] **도 27C 및 27D**는 24시간 (24 hr + stim, **도 27A**) 또는 7일 (d7 + stim, **도 27B**) 동안 BCMA-컨쥬게이트된 비드에 의해 자극된 CAR+ T 세포에 있어서, 증가되거나(우측) 또는 감소된(좌측) 발현을 나타내는 피크 또는 유전자를 비롯하여, g 크로마틴 접근성에서 \log_2 폴드-변화에 따른 발현의 통계적 유의성(조정된 p-값의 \log_{10})을 나타낸 화산(volcano) 플롯이다. 표는 통계적으로 유의한 접근성의 증가(업) 또는 감소(다운)를 나타내는 피크 또는 유전자의 수를 가리킨다.

[0180] **도 28A 및 28B**는 24시간 (24 hr + stim, **도 28A**) 또는 7일 (d7 + stim, **도 28B**) 동안, BCMA-컨쥬게이트된 비드에 의해 자극된 CAR+ T 세포에서 그의 발현이 통계적으로 유의하게 증가 또는 감소된 유전자 세트들이 풍부된 생물학적 시그널링 경로에서의 유전자 발현의 방향성과 유의성을 나타낸 도면이다.

[0181] **도 29**는 T 세포 활성화 및 시그널링과 관련된 선택된 유전자에 있어서, 유전자 발현 변화와 함께, 각 유전자에 있어서 평균 크로마틴 접근성 변화(원형) 및 개별적인 크로마틴 접근성 피크(다이아몬드)를 비교한 플롯이다.

[0182] **도 30**은 7일의 배양 동안 레날리도마이드의 존재 하에 증가된 접근성으로 피크에 대해 모티프와 결합하는 것으로 예측된 전사 인자, 모티프 풍부(enrichment) 분석, 풍부 $\log p$ -값, 유병율(prevalence)를 나타낸 도면이다.

[0183] **도 31**은 CD4+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포 및 CD8+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포 양자 모두에서의 세포내 이카로스 발현의 유세포 분석 결과를 나타낸 도면이다. CAR-발현 T 세포들을 어떤 농도 범위의 레날리도마이드 또는 화합물 1로 처리된 CAR-T 항-특발성 항체 ($5 \mu\text{g/mL}$)에 의해 자극하였다. 이카로스에 대한 중앙 형광 강도(MFI) 값을 정규화하고 비시클 대조군에 대한 백분율로서 상대적인 백분율로서 계산하였다.

[0184] **도 32A 및 32B**는 표적 세포와의 인큐베이션 후 화합물 1 (**도 32A**) 또는 레날리도마이드 (**도 32B**)의 존재 하에서의 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 사이토카인 생성 분석 결과를 나타낸다. 다양한 농도의 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에 K562.CD19 표적 세포와 공동-배양된 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 삼중 웰(triplicate wells)로부터 제24시간에 채취된 상등액의 멀티플렉스 사이토카인 분석. 2가지 E:T 비율로, 3명의 상이한 공여자들로부터의 CAR-발현 T 세포에 대한 IFN- γ , IL-2, 및 TNF- α 농도를 결정하였다. 데이터는 3회의 실험에 걸쳐, 평균 +/- S.D.를 나타낸다.

[0185] **도 33**은 표적 세포와 함께 인큐베이션한 후 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 세포용해 기능을 분석한 도면이다. 3명의 상이한 공여자로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포들을 K562.CD19 표적 세포와 함께 5일에 걸쳐 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에 2 가지 E:T 비율로 삼중으로 공동배양하였다. 결과를 정규화된 살해 지수(killing index)로서 계산하여 나타냈다. 데이터는 3회의 실험에 걸친 평균 +/- S.D.를 나타낸다.

[0186] **도 34A 및 34B**는 항-특발성 항체 자극에 이어 화합물 1 (**도 34A**) 또는 레날리도마이드 (**도 34B**)의 존재 하에서의 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 사이토카인 생성 분석을 나타낸다. 100 또는 1000 nM 화합물 1 (**도 34A**),

또는 500 또는 5000 nM 레날리도마이드 (**도 34B**)의 존재 하에 아고니스트인 항-특발성 항체와 함께 공동-배양된 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 삼중 웰로부터 제24시간에 채취된 상등액의 멀티플렉스 사이토카인 분석 결과를 나타낸다. 3명의 상이한 공여자로부터의 CAR-발현 T 세포에 대한 IFN- γ , IL-2, 및 TNF- α 농도를 탐지하였다. 데이터는 3회의 실험에 걸친 평균 +/- S.D.를 나타낸다.

[0187] **도 35A 및 35B**는 항-특발성 항체 자극에 이어 화합물 1의 존재 하에 CD4+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포 (**도 35A**) 및 CD8+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포 (**도 35B**) 상에서의 표면 마커 발현 분석 결과를 나타낸 도면이다. 3명의 상이한 공여자로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포들을 100 또는 1000 nM의 화합물 1의 존재 하에 0, 0.3, 3, 또는 30 μ g/mL의 항-특발성 항체로 자극하였다. 세포들을 제4일에 유세포 분석하였다. 항-특발성 항체의 각 농도에 대한 비히를 대조군에 상대적인 중앙 형광 강도의 절대 변화를 계산하였다. 데이터는 3회의 실험 결과를 나타낸 것이다.

[0188] **도 36A 및 36B**는 항-특발성 항체 자극에 이어 레날리도마이드의 존재 하에 CD4+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포 (**도 36A**) 및 CD8+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포 (**도 36B**) 상에서의 표면 마커 발현 분석 결과를 나타낸 도면이다. 3명의 상이한 공여자로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포들을 500 또는 5000 nM의 레날리도마이드의 존재 하에 0, 0.3, 3, 또는 30 μ g/mL의 항-특발성 항체로 자극하였다. 세포들을 제4일에 유세포 분석하였다. 항-특발성 항체의 각 농도에 대한 비히를 대조군에 상대적인 중앙 형광 강도의 절대 변화를 계산하였다. 데이터는 3회의 실험 결과를 나타낸 것이다.

[0189] **도 37A 및 37B**는 연속 자극 후 화합물 1 (**도 37A**) 또는 레날리도마이드 (**도 37B**)의 존재 하에 CD4+ 및 CD8+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포 상의 CD28 표면 발현 분석 결과를 나타낸 도면이다. 3명의 상이한 공여자로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포들을 화합물 1 (**도 37A**) 또는 레날리도마이드 (**도 37B**)의 존재 하에 3-4일 마다 E:T 비율을 2.5:1로 하여 K562.CD19로 자극하였다. CD28에 양성인 세포의 백분율을 제28일에 유세포 분석에 의해 구하였다.

[0190] **도 38**은 연속 자극 후 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서의 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 세포 용해 기능 분석 결과를 나타낸 도면이다. 24일의 연속 자극 후 3명의 상이한 공여자로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포들을 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에 2 가지 E:T 비율로, 조사된(irradiated) K562.CD19 표적 세포와 함께 3회 공동-배양하였다. 결과를 정규화된 살해 지수로서 산출하였다.

[0191] **도 39A 및 39B**는 화합물 1의 존재 또는 부재 하에 28일의 연속 자극 기간 동안 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 집단 배가 분석 결과를 나타낸다. 3명의 상이한 공여자로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포들을 28일 동안 500 nM 화합물 1의 존재 하에 매 3-4일마다 2.5:1 또는 10:1의 E:T 비율로 K562.CD19 표적 세포로 자극하였다(x-축에 나타냄). 각각의 자극 후에 세포를 계수하고 세포 배가를 계산하였다. (**도 39A**) 10 nM, 100 nM 또는 500 nM 화합물 1의 존재 하에 연속 자극 제24일에서의 세포 배가의 백분율 변화를 **도 39B**에 나타내었다. 3명의 공여자로부터의 3회 처리의 평균 +/-S.E.M로 데이터를 나타내었다. 각 화살표는 재자극 시점을 나타낸다.

[0192] **도 40A 및 40B**는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에 28일의 연속 자극 기간 동안 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 집단 배가 분석 결과를 나타낸다. 3명의 상이한 공여자로부터의 항-CD19 CAR-발현 T 세포들을 28일 동안 1000 nM 레날리도마이드의 존재 하에 매 3-4일마다 2.5:1 또는 10:1의 E:T 비율로 K562.CD19 표적 세포로 자극하였다(x-축에 나타냄). 각각의 자극 후에 세포를 계수하고 세포 배가를 계산하였다. (**도 40A**) 100 nM 또는 1000 nM 레날리도마이드의 존재 하에 연속 자극 제24일에서의 세포 배가의 백분율 변화를 **도 40B**에 나타내었다. 3명의 공여자로부터의 3회 처리의 평균 +/-S.E.M로 데이터를 나타내었다. 각 화살표는 재자극 시점을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

[0134] **0193]** 본 발명에 따라 T 세포 요법제와 같은 T 세포 기능 또는 활성과 관련된 면역요법제 및 면역조절 화합물, 예컨대 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3-유비퀴틴 리가아제의 억제제의 투여와 연관된 조합 요법이 제공된다. 일부 측면에서, 제공된 방법은 예컨대 T 세포 요법제와 같은 입양 세포 요법을 위한 세포 (예컨대 CAR-발현 T 세포)를 포함하는 조성물 등, 면역요법 또는 면역요법제의 투여와 관련된 T 세포 활성의 증식 및/또는 활성을 증강 또는 조절한다. 일부 구체예에서, 조합 요법은 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 및/또는 E3-유비퀴틴 리가아제의 억제제와 같은 면역조절 화합물의 투여, 및 예컨대 T 세포 요법과 같은 입양 세포 요법을 위한 세포 (예컨대 CAR-발현 T 세포)를 포함하는 조성물과 같은 T 세포 요법제의 투여를

포함한다.

- [0136] [0194] T 세포-기반 요법, 예컨대 입양 T 세포 요법 (대상 질환 또는 질병에 특이적인 키메라 수용체, 예컨대 키메라 항원 수용체 (CARs) 및/또는 다른 재조합 항원 수용체를 발현하는 세포 뿐 아니라 다른 입양 면역 세포를 투여하는 것을 포함하는 요법들 입양 T 세포 요법들을 포함함)은 암 및 기타 질병 및 장애의 치료에 효과적일 수 있다. 키메라 항원 수용체s (CARs)와 같은 재조합 수용체의 T 세포 표면 상에서의 조작된 발현은 T 세포 특이성의 재배향(redirection)을 가능케 한다. 임상 연구에서, CAR-T 세포, 예컨대 항-CD19 CAR-T 세포는 백혈병 환자와 림프종 환자 모두에서 지속가능한, 완전 반응을 생성하였다(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).
- [0137] [0195] 특정 상황상, 입양 세포 요법에 사용할 수 있는 접근법은 항상 완전히 만족스럽지는 않을 수 있다. 일부 상황에서, 최적 효능은 표적, 예컨대, 표적 항원을 인식하고 그를 표적하는, 대상체 내의 적절한 위치, 종양, 및 그 환경으로 이동하고, 그곳으로 위치하고 성공적으로 진입하는 상기 투여된 세포의 능력에 달려있을 수 있다. 일부 상황에서, 최적의 효능은, 활성화되는, 증폭하는, 예컨대 세포독성 살상 및 사이토카인과 같은 다양한 인자들의 분비를 포함하는 다양한 효과기 기능을 작용, 지속, 예컨대 장기간 지속, 분화, 전이 또는 특정 표현 형적 상태로의 재프로그래밍에 관여 (예컨대, 장기 기억, 덜 분화된, 및 효과기 상태), 질병의 국소적 미세환경에서 면역 억제 상태를 회피하거나 저감, 청소 (clearance) 다음에 효과적이고 강인한 재반응 (recall response) 및 표적 리간드 또는 항체에 대한 재노출을 제공, 및 고갈, 아네르기, 말초 내성, 말단 분화 및/또는 억제 상태로의 분화를 회피하거나 감소시키는 상기 투여된 세포의 능력에 달려있을 수 있다.
- [0138] [0196] 일부 구체예에서, 조작된 세포의 노출 및 지속은 환자에게 투여 한 후에 감소되거나 내려간다. 그러나, 일부 경우, 재조합 수용체를 발현하는 투여 되는 세포에 대하여 대상체의 노출 증가는 (예를 들어, 세포 수 증가 또는 지속 시간 증가) 입양 세포 요법에서의 효능 및 치료 결과를 향상시킬 수 있다는 관찰이 있다. 다수의 임상 실험에서 다양한 CD19-발현 암을 가진 대상체들에 대해 상이한 CD19-표적화 CAR-발현 T 세포를 투여한 다음에 수행된 1차 분석은 CAR-발현 세포에의 더 많고 및/또는 더 긴 노출 정도와 치료 결과 사이의 상관 관계를 밝혀주었다. 이러한 결과는, 중증의 또는 상당한 종양 부담을 가진 개체들에서의 환자 생존과 관해도 포함하였다.
- [0139] [0197] 일부 측면에서, 제공된 방법 및 용도는 치료된 대상체의 특정 그룹에서와 같이, 특정한 대체 방법에 비해 향상되거나 보다 내구성 있는 반응 또는 효능을 제공하거나 달성하게 해준다. 일부 구체예에서, 본 발명의 방법들은 예컨대 T 세포 요법과 같은 입양 세포 요법을 위한 세포 (예컨대 CAR-발현 T 세포)를 포함하는 조성물과 같은 T 세포 요법제, 및 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제, 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물을 투여함으로써 유리한 장점을 갖는다.
- [0140] [0198] 제공된 방법은 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물이 T 세포의 팽창, 증식 및 지속성과 관련된 기능을 비롯한 T 세포 기능을 향상시킨다는 관찰에 기초한다. 레날리도마이드는 현재 다발성 콜수종 (MM) 및 외투 세포 림프종 (MCL)의 치료에 승인된 면역조절 약물로서, 활성화된 B 세포 면역표현형의 미만성 거대 B-세포 림프종의 치료에 임상 시험되고 있다. 경우에 따라, 레날리도마이드는 E3 유비퀴틴 리가아제 세레블론 (CRBN)의 활성을 조절함으로써 적어도 부분적으로 항종양 면역 반응을 증가시키는데, 이는 이카로스 및 아이올로스 전사 인자의 증가된 유비퀴틴화를 일으키고, 이것은 다시 종양 세포 표면에서 다양한 수용체의 변화된 발현을 야기한다 (예컨대 참조: Otahal et al. (2016) *Oncimmunology.*, April; 5(4): e1115940).
- [0141] [0199] 이러한 발견은 T 세포와 관련된 방법, 예컨대 입양 T 세포 요법에 있어서 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제, 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 복합 요법이, T 세포 요법의 기능 향상을 달성함을 가리키는 것이다. 일부 구체예에서, 세포 요법 (예컨대, 조작된 T 세포의 투여)과 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 조합은, T 세포 요법의 하나 이상의 기능 및/또는 효과, 예컨대 지속성, 팽창(expansion), 세포독성, 및/또는 치료 결과, 예컨대 종양 또는 기타 질병 또는 표적 세포의 부담을 감소 또는 제거하는 능력을 향상 또는 증가시켜 준다.
- [0142] [0200] 특정 측면에서, 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제, 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물이, 항원과 마주친 후를 비롯하여 활성화 후 T 세포 요법의 세포(예컨대 CAR-T 세포)의 지속적인 기능 및/또는 생존을 촉진하는 것으로 본 발명에서 밝혀졌다. 일부 측면에서, 레날리도마이드는 장기간 예컨대 세포 사멸 또는 고갈을 방지함으로써 그러한 T 세포의 지속 능력 또

는 장기간 기능을 증가시켜준다. 일부 구체예에서, 이러한 개선은 T 세포 요법제 (예컨대 CAR-T 세포) 또는 면역조절 화합물 (예컨대 레날리도마이드)를 단독으로 투여하는 것과 관련된 단일요법(monotherapy)으로 치료된 대상체에 비해, 예컨대 종양 부담 감소 및/또는 생존력 증가 등 전반적인 반응성 개선을 나타내는 조합 요법을 결과시킬 수 있다. 일부 측면에서, 제공된 방법은 대체 치료법에 비해, 예컨대 T 세포 요법제 (예컨대 CAR-T 세포) 또는 면역조절 화합물 (예컨대 레날리도마이드)를 단독으로 투여하는 것과 관련된 단일요법에 비해, 전반적인 반응 및/또는 생존율을 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 이상 증진시킨다.

[0143] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물과의 조합은 하나 이상의 결과 또는 기능적인 속성을 개선하면서도, T 세포에서의 하나 이상의 부작용이나 원치 않는 변화에 영향을 미치지 않고, 예를 들어 면역조절 화합물이 없는 것을 제외한 나머지는 동일한 조건 하에서 배양된 세포에 비해, 예컨대 시험관내 분석으로 측정시, 세포가 활성화되거나, 하나 이상의 목적하는 사이토카인을 분비하거나 팽창 및/또는 지속하는 세포의 능력을 감소시키지 않는다. 그러므로 일부 구체예에서, 본 발명에 따라, 일반적으로 하나 이상의 다른 요망되는 기능적 특성, 예컨대 CAR-T 세포의 기능성이 손상됨이 없이, 예컨대 고유한 T 세포 기능성 및/또는 고유한 T 세포 표현형과 같은 T 세포 기능 또는 표현형의 향상을 일으키는 방법 및 조합이 제공된다.

[0144] 일부 구체예에서, 제공된 방법은 일부 측면에서 치료 결과를 향상시킬 수 있는, T 세포 요법, 예컨대 CAR-T 세포 요법을 강화시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 이 방법은 T 세포 요법의 세포가 약한 팽창을 나타내고, 소진되거나, 대상체에서 감소된 또는 저감된 지속성을 나타내는 대상체에서 및/또는 다른 치료법에 대해 내성을 나타내거나 난치성이나 공격성인 암 또는 고위험 암 및/또는 다른 유형의 암에 비해 또는 상이한 CAR-T 세포 요법제가 투여된 경우에 비해 면역조절 화합물 없이 투여된 CAR-T 세포요법제에 대해 상대적으로 낮은 반응율을 나타내거나 나타낼 가능성이 높은 암에 걸린 대상체에서 특히 유리하다.

[0145] 일부 측면에서, 제공된 방법은 T 세포 요법제 투여 개시시 또는 투여 개시로부터 약 12-15일에, 혈액 내 검출가능한 그러한 세포 또는 그의 CD8+ 또는 CD3+ 서브세트가 10 μ L 미만, 예컨대 5 μ L 미만 또는 1 μ L 미만인 대상체에서 T 세포의 지속성 결여 및/또는 고갈을 극복하는 것과 같이, T 세포 요법을 증강, 증가 또는 강화시킬 수 있다. 일부 구체예에서, T 세포 요법제, 예컨대 CAR-T 세포가 투여된 대상체는, 대상체의 생물학적 샘플 예컨대 대상체의 혈액에서와 같이, 대상체에서 상기 요법의 T 세포의 존재, 부재 또는 수준에 대해 모니터링된다. 일부 구체예에서, 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제, 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물은, T 세포 요법제 (예컨대 CAR-T 세포)가 투여된 바 있으나 그러한 세포들이 약하게 팽창하거나 및/또는 대상체의 샘플 예컨대 혈액 샘플에서, 역치(threshold) 수준 이하인 대상체에게, 대상체에서의 CAR-T 세포의 강력한 또는 강건한 팽창이 일반적으로 T 세포 요법제(예컨대 CAR-T), 일부 경우, 이 동일한 T 세포 요법제(예컨대 동일한 CAR-T 세포)가 투여된 복수의 대상체에서 일반적으로 관찰된 시점에, 상기 대상체에 투여된다. 일부 측면에서, 면역조절 화합물, 예컨대 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제, 예컨대, 레날리도마이드는, T 세포 요법제의 투여 개시로부터 약 12-15일 후, 그러한 세포, 또는 그의 CD8+ 또는 CD3+ 서브세트가 혈액 내에서 10 μ L 미만, 예컨대 5 μ L 미만 또는 1 μ L 미만으로 검출가능한 경우에 투여된다.

[0146] 특정 측면에서, 제공된 방법은 T 세포 요법에 대한 피크 반응이 관찰되었으나, 그 반응, 예컨대 T 세포의 존재 및/또는 종양 부담 감소가, 저감되었거나 또는 더 이상 검출가능하지 않은 대상체에서 T 세포 요법을 증강, 증가 또는 강화시킬 수 있다. 일부 측면에서, 면역조절 화합물, 예컨대 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제, 예컨대 레날리도마이드는 다음 시점, 즉: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출가능한 후; (ii) 혈액 내 검출가능한 T 세포 요법의 세포 수가, 혈액 내에서 검출가능하였던 후, 검출가능하지 않거나, 감소되거나, 선택적으로 T 세포 요법제 투여 후 선행 시점에 비해 감소된 후; (iii) 혈액 내 검출가능한 T 세포 요법의 세포 수가 T 세포 요법제 투여 개시 후 대상체의 혈액에서 검출가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수에 비해 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상 감소된 후; (iv) T 세포 요법의 피크 또는 최대 수준이 대상체의 혈액에서 검출가능한 후, 대상체의 혈액 중에서 검출가능한 T 세포 또는 그로부터 유래된 세포의 수가 대상체 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만인 때; (v) T 세포 요법제로 치료된 후 관해에 이어 대상체가 재발되거나 및/또는 질병 진행을 나타낸 후; 및/또는 (iv) 대상체가 T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 증가된 종양 부담을 나타낸 후 1주일 이내, 예컨대 1, 2, 또는 3일 후에 대상체에게 투여된다.

[0147] 일부 구체예에서, 이 방법은 예컨대 T 세포 요법과 같은 입양 세포 요법을 위한 세포 (예컨대 CAR-밸런T 세포)를 포함하는 조성물과 같은 T 세포 요법제 단독에 의한 치료에 대한 반응, 예컨대 완전 반응이, 다른 T

세포 요법에 의한 치료 또는 다른 질병 또는 악성 종양의 치료에 비해 비교적 낮거나 (예컨대 그렇게 치료된 대상체의 약 60% 미만, 약 50% 미만 또는 약 45% 미만에서 CR) 및/또는 대상체가 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제, 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물 단독에 의한 치료에 대해 반응하지 않는 질병 또는 질병 상태, 예컨대 B 세포 악성종양 또는 혈액학적 악성 종양 및 특히 그러한 질병, 질병 상태 또는 악성 종양을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0148] [0206] 일부 구체예에서, 본 발명에서 제공된 조합 요법은 입양 세포 요법용 세포, 예컨대, CAR-발현 T 세포를 포함하는 조성물과 같은 T 세포 요법제 투여 개시 후, 대상체가 T 세포 요법제에 의한 치료 후 관해에 이어 재발된, 암에 걸린 대상체에 대해 사용된다. 일부 구체예에서, 그러한 관해에 이어 재발된 대상체들은 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제, 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물을 투여받는다. 일부 구체예에서, 본 발명에서 제공된 조합 요법은 예컨대 암과 같은 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 사용하기 위한 것으로서, 여기서 면역조절 화합물의 용량은 단일 제제로서는 불충분하거나 및/또는 질병 또는 질병 상태 또는 그의 증상 또는 결과를 완화, 경감 또는 예방하기 위한 T 세포 요법제의 투여 부재시, 그 대상체에서 질병 또는 질병 상태 또는 그의 증상 또는 결과를 완화, 경감 또는 예방하는데 불충분한 양이다. 일부 구체예에서, 이 방법은 따라서 질병 또는 질병 상태의 증상 또는 또는 결과 또는 부담을 다음의 (i) 과 (ii)의 조합보다 큰 정도로 경감 또는 완화시킨다: (i) 면역조절제의 단독 투여에 의해 발휘되는 감소 또는 완화 정도, 선택적으로 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체 집단의 평균적인 감소 또는 완화 정도, 및 (ii) T 세포 요법제의 단독 투여에 의해 발휘되는 감소 또는 완화 정도, 선택적으로 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체 집단의 평균적인 감소 또는 완화 정도. 일부 구체예에서, 이 방법은 예컨대 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체 집단의 평균에 비해, 질병의 그러한 증상, 경과 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 이상 더 많이 감소 또는 완화시킨다.

[0149] [0207] 일부 구체예에서, 제공된 조합 요법은, 재조합 항원 수용체, 예컨대 CAR-T 세포의 최적 자극이 달성하기 어렵거나 및/또는 일관되게 관찰되지 않는, 예컨대 암과 같은 특정 질병 또는 질병 상태를 치료하는 것과 관련하여 사용된다. 일부 구체예에서, 최적 자극보다 낮은 것은 예컨대 종양에서, 생체내 질병 항원의 수준이 낮거나 접근불가능한 결과일 수 있다. 일부 구체예에서, 특정한 암, 예컨대 NHL, 예컨대 고위험 또는 공격적인 NHL, 예컨대 DLBCL, 및/또는 만성 림프구성 백혈병 (CLL)은, 경우에 따라 질병 그 자체에 의해 영향을 받는, 내재적인 T 세포 기능성의 감소 또는 결합과 연관될 수 있다. 예를 들어, CLL 및 NHL, 예컨대 DLBCL과 같은 많은 암의 병인(pathogenesis)은, 종양 미세환경에서 예컨대 하나 이상의 요인에 의해 추진되는, T 세포의 면역억제에 기인하는 것과 같은, 종양 성장 및 면역 침습의 촉진을 일으키는, 면역결핍과 관련될 수 있다. 경우에 따라, 입양 세포 요법과 관련하여 사용되기 위해 그러한 환자의 암으로부터 얻어진 내재적이 T 세포 결함을 완화시키는 것은 입양 T 세포 요법, 예컨대 CAR-T 세포 요법에 대한 보다 강력한 반응을 제공할 수 있다. 경우에 따라, 최적 자극보다 낮은 것은 대상체에 투여된 조작된 T 세포 상에서의 CAR의 발현 수준의 차이에 기인할 수 있다. 이러한 임의의 구체예에서, 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제, 예컨대, 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여는, 대상체에서 그러한 생체내 T 세포의 자극 또는 활성을 증강시킬 수 있다.

[0150] [0208] 제공된 방법의 일부 구체예에서, 투여된 유전자 조작된 세포의 하나 이상의 특징들이 레퍼런스 조성물의 투여된 세포에 비해 개선 또는 증가되거나 또는 더 클 수 있다. 예를 들어 항원으로 재자극 시 대상체에서 증가되거나 더 큰 리콘 반응이 있거나 대상체에서 그러한 투여된 세포의 증가되거나 더 장기간의 팽창 및/또는 지속성이 얻어질 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 증가는 레퍼런스 세포 조성물의 투여시의 동일한 특성 또는 특징에 비해 그러한 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 증가될 수 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 그러한 특성 또는 특징의 증가는 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제, 예컨대, 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여 개시 및 유전자 조작된 세포의 투여로부터 7일, 14일, 21일 이내, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 12개월 이내에서 관찰되거나 존재할 수 있다.

[0151] [0209] 일부 구체예에서, 레퍼런스 세포 조성물은 암에 걸리지 않거나 걸린 것으로 의심되지 않는 대상체의 혈액으로부터의 T 세포 조성물이거나 또는 면역조절 화합물 존재하에 인큐베이션 또는 투여되지 않은 것을 제외하고 실질적으로 동일한 조건 하에서 수득, 단리, 생성, 생산, 인큐베이션 및/또는 투여된 T 세포 집단의 조성물일 수 있다. 일부 구체예에서, 레퍼런스 세포 조성물은 동일한 재조합 수용체, 예컨대, CAR의 발현을 비롯하여,

실질적으로 동일한 유전자 조작된 세포를 함유한다. 일부 측면에서, 이러한 T 세포들은 예컨대 유사하게 제조되고, 유사하게 제형화되어, 동일하거나 대략 동일한 용량 및 다른 유사한 인자와 함께 투여되는 등, 동일 또는 실질적으로 동일하게 처리된다.

[0152] [0210] 일부 구체예에서, 제공된 방법은 투여되는 대상체에서 증가된 지속성 및/또는 더 나은 효능을 갖는 유전자 조작된 세포를 결과시킨다. 일부 구체예에서, 유전자 조작된 세포, 예컨대 CAR-밸현 T 세포의 대상체 내에서의 지속성은, 대체 방법, 예컨대 레퍼런스 세포 조성물의 투여, 예컨대 T 세포 요법제를 투여하지만 면역조절화합물의 투여는 없는 다른 대체 방법에서 달성될 지속성이 비해 더 크다. 일부 구체예에서, 지속성은 적어도 약 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 100배 이상 증가한다.

[0153] [0211] 일부 구체예에서, 투여된 세포의 지속성의 정도(degree 또는 extent)는 대상체에게 투여 후 검출 또는 정량될 수 있다. 예를 들어 일부 측면에서, 정량적 PCR (qPCR)을 이용하여 대상체의 혈액 또는 혈청 또는 장기 또는 조직 (예컨대, 병소)에서 재조합 수용체 (예컨대, CAR-밸현 세포)를 발현하는 세포의 양을 추정한다. 일부 측면에서, 지속성은 DNA의 마이크로그램당 수용체, 예를 들어 CAR을 인코딩하는 DNA 또는 플라스미드의 복제물 또는, 예를 들어 혈액 또는 혈청 샘플의 마이크로리터당 또는 말초 혈액 단분자 세포 (PBMC) 또는 백혈구의 총 수당 수용체-밸현, 예를 들어 CAR-밸현 세포 또는 샘플의 마이크로리터당 T 세포의 수로서 정량화된다. 일부 구체예에서, 일반적으로, 수용체에 특이적인 항체를 사용하여, 수용체를 발현하는 세포를 검출하는 유동세포계측 분석을 또한 수행할 수 있다. 또한, 세포 기반 분석을 사용하여, 질병 또는 질환의 세포와 결합할 수 있고/있거나, 이에 대한 반응, 예를 들어 세포독성 반응을 중화시킬 수 있고/있거나, 유도할 수 있거나, 수용체에 의해 인식되는 항원을 발현할 수 있는 세포와 같은 기능성 세포의 수 또는 백분율을 검출할 수 있다. 이러한 구체예 중 임의의 것에 있어서, 재조합 수용체와 결합된 또 다른 마커 (예를 들어, CAR-밸현 세포)의 발현의 정도 또는 수준을 사용하여, 대상체에서 내인성 세포와 투여된 세포를 구별할 수 있다.

[0154] [0212] 또한 본 발명에 따라 세포의 조작, 제조 및 생산을 위한 방법, 세포 및/또는 면역조절 화합물을 함유하는 조성물, 및 예컨대 제공된 조합 요법에 따라 세포 및/또는 면역조절 화합물을 함유하고 이를 이용, 생산 및 투여하기 위한 키트 및 장치가 제공된다.

[0155] [0213] 본 출원에 언급된 특허 문서, 과학 논문 및 데이터베이스를 포함한 모든 간행물은 각각의 개별 간행물이 참조로 개별적으로 통합된 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 참조로 그 내용 전체가 통합된다. 본원에 제시된 정의가 본원에 참조로 포함된 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 간행물에 기재된 정의와 상반되거나 불일치하는 경우, 참조로 본원에 포함된 정의보다 본원에 제시된 정의가 우선한다.

[0156] [0214] 본원에 사용된 섹션 제목은 단지 정리 목적을 위한 것이며 기술된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니된다.

I. 조합 요법

[0158] [0215] 본 발명에 따라 1) 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제, 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물, 및 2) CAR-밸현 세포, 예컨대 T 세포와 같은 T 세포 요법제의 조합 요법제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 질병 또는 장애, 예컨대 암 또는 중식성 질병을 치료하기 위한 조합 요법을 위한 방법이 제공된다 일부 구체예에서, T 세포 요법제는 질병 또는 장애, 예컨대 암 또는 중식성 질병과 관련된 항원을 특이적으로 인식하거나 및/또는 표적화하는 T 세포를 포함하는 면역 세포 요법제이다. 또한 T 세포 요법제를 포함하는 조성물 및/또는 면역조절 화합물을 포함하는 조성물을 함유하는 키트와 같은 제조 물품 및 조합물, 그리고 암을 비롯한 질병, 질병 상태 및 장애를 치료 또는 예방하기 위한 그러한 조성물 및 조합물의 용도도 제공된다.

[0159] [0216] 일부 구체예에서, 이러한 방법은 T 세포 요법제(예컨대 CAR-밸현 T 세포)의 투여 전, 투여와 동시, 투여 도중, 투여 경과 중(경과 중 일회 및/또는 주기적으로), 및/또는 투여 후 (예컨대, 투여 개시 후), 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제, 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 투여는 면역조절 화합물 및 T 세포 요법의 순차(sequential) 또는 간헐적(intermittent) 투여를 포함할 수 있다.

[0160] [0217] 일부 구체예에서, 세포 요법은 입양 세포 요법이다. 일부 구체예에서, 세포 요법은 종양 침윤 립프구 (TIL) 요법, 트랜스제닉 TCR 요법 또는 선택적으로 키메라 항원 수용체 (CAR)-밸현 세포 요법인 재조합-수용체 발현 세포 요법 (선택적으로 T 세포 요법)이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 요법은 B 세포 표적화

요법이다. 일부 구체예에서, 상기 요법은 B 세포 성숙 항원 (BCMA)을 표적으로 한다. 일부 구체예에서, 상기 요법은 CD19를 표적으로 한다. 일부 구체예에서, 세포 및 세포를 투여하기 위한 투여계획은 다음에 이어지는 "T 세포 요법의 투여"라는 소제목 A 이하의 설명에 포함된 것들을 포함할 수 있다.

[0161] [0218] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 T-세포 기능성을 강화한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 항-콜수종 활성을 드라이브한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 억제 미세환경을 변경한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드이거나 또는 레날리도마이드의 유사체 또는 유도체, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클래스레이트, 또는 다행을 비롯하여, 레날리도마이드와 동일 또는 유사한 특성을 갖는 화합물이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물을 투여하기 위한 투여계획은 다음에 이어지는 "면역조절 화합물의 투여"라는 소제목 B 이하의 설명에 포함된 것들을 포함할 수 있다.

[0162] [0219] 일부 구체예에서, T 세포 요법 (예컨대 CAR-발현 T 세포) 및 면역조절 화합물은 대상체에 투여되기 위한 의약 조성물로서 제공된다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 설명된 바와 같은 면역조절 화합물 및 임양 세포 요법을 위한 T 세포와 같은, 조합 요법을 위한 물질 중 일방 또는 양방의 치료적 유효량을 함유한다. 일부 구체예에서, 상기 물질들은 별도 의약 조성물들로 투여되도록 제형화된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 제공된 임의의 의약 조성물들은 각각의 투여 경로에 적합한 투여 형태로 조성될 수 있다.

[0163] [0220] 일부 구체예에서, CAR-T 세포 요법제와 같은 조작된 세포를 포함하는 T 세포 요법제 및 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 치료하고자 하는 질병 또는 질병 상태(예컨대 암)에 걸려 있거나 또는 질병 또는 질병 상태(예컨대 암)에 걸릴 위험이 있는 대상체 또는 환자에게 투여한다. 일부 측면에서, 이 방법은, 면역요법 또는 면역요법제에 의해 인식된, 예컨대 조작된 T 세포에 의해 인식된 항원을 발현하는 암에 있어서 종양 부담을 경감시키는 것과 같이, 질병 또는 질병 상태의 하나 이상의 증상을 치료, 예컨대 완화시킨다.

[0164] [0221] 일부 구체예에서, 치료되는 질병 또는 질병 상태는 항원의 발현이 질병, 질병 상태 또는 장애와 관련되거나 및/또는 병인과 연관이 있거나, 예컨대, 그러한 질병, 질병 상태, 또는 장애를 일으키거나, 악화시키거나 또는 달리 연관되는 것들이다. 예시적인 질병 및 질병 상태는 악성종양 또는 세포의 형질전환(예컨대 암), 자가면역 또는 염증 질환, 또는 예컨대 세균, 바이러스 또는 다른 병원체에 의해 일어나는 감염성 질환과 관련된 질병 또는 질병 상태를 포함할 수 있다. 예시적인 항원으로는 치료될 수 있는 다양한 질병 및 질병 상태와 관련된 항원을 들 수 있고, 여기에는 본 발명에 설명된 임의의 항원들이 포함된다. 특정 구체예에서, 키메라 항원 수용체 또는 트랜스제닉 TCR을 비롯하여, 조합 요법의 조작된 세포 상에서 발현되는 재조합 수용체는, 질병 또는 질병 상태와 관련된 항원에 특이적으로 결합한다.

[0165] [0222] 일부 구체예에서, 질병 또는 질병 상태는 종양, 예컨대 고형 종양, 림프종, 백혈병, 혈액 종양, 전이성 종양, 또는 기타 암 또는 종양 유형이다.

[0166] [0223] 일부 구체예에서, 암 또는 중식성 질병은 B 세포 악성종양 또는 혈액학적 악성종양이다. 일부 구체예에서 암 또는 중식성 질병은 급성 림프모구 백혈병 (ALL), 비-호지킨 림프종 (NHL) 또는 만성 림프구성 백혈병 (CLL)이다. 일부 구체예에서, 상기 암은 CLL이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 골수종, 림프종 또는 백혈병을 치료하는데 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 비-호지킨 림프종 (NHL), 급성 림프모구 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 미만성 거대-세포 림프종 (DLBCL), 급성 골수성 백혈병 (AML) 또는 골수종, 예를 들어 다발성 골수종 (MM)을 치료하는데 이용될 수 있. 일부 구체예에서, 상기 방법은 MM 또는 DBCBL을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0167] [0224] 일부 구체예에서, 질병 또는 장애와 관련된 항원은 ROR1, B 세포 성숙 항원 (BCMA), tEGFR, 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, 3, 또는 4, erbB 다이머, EGFR vIII, FBP, FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 e 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, kdr, 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포부착 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 흑색종의 우선 발현된 항원 (PRAME), 서바이빈, EGP2, EGP40, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 a2 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-A1 MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, 엽산 수용체-a, CD44v6, CD44v7/8, avb6 인테그린, 8H9, NCAM, VEGF 수용체s, 5T4, Foetal AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 및 범용 태그와 관련된 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, MUC1, MUC16, PSCA, NKG2D 리간드, NY-ESO-1, MART-1, gp100, G 단백질 커플링된 수용체 5D (GPCR5D), 종양태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암태아성 항원 (CEA), 전립선 특이 항원, PSMA, Her2/neu,

에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, 월름 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, 및 병원체-특이 항원으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 항원은 범용 태그(universal tag)이거나 또는 이것과 연관된 것이다.

[0168] [0225] 일부 구체예에서 암 또는 증식성 질병은 BCMA를 발현한다. 일부 구체예에서, 제공된 방법은 BCMA를 표적으로 하는 재조합 수용체-발현 T 세포 (예컨대 CAR-T 세포)를 이용한다.

[0169] [0226] 일부 구체예에서, 상기 방법은 고형 종양과 같은, 비-혈액학적 암을 치료하는데 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 방광암, 폐암, 뇌암, 흑색종 (예: 소-세포 폐, 흑색종), 유방암, 자궁경부암, 난소암, 결장암, 췌장암, 자궁내막암, 식도암, 신장암, 간암, 전립선암, 피부암, 갑상선암 또는 자궁암을 치료하는데 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 암 또는 증식성 질환은 췌장암, 방광암, 대장암 (colorectal cancer), 유방암, 전립선암, 신장암, 간세포암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 췌장암, 직장암, 갑상선암, 자궁암, 위암, 식도암, 두경부암, 흑색종, 신경내분비암, CNS 암, 뇌종양, 골암 또는 연조직 육종과 같은 암이다.

[0170] [0227] 일부 구체예에서, 일부 구체예에서, 질병 또는 질병 상태는 감염성 질환 또는 질병 상태, 예컨대, 바이러스, 레트로바이러스, 박테리아, 및 원충 감염, 면역결핍, 사이토메갈로바이러스 (CMV), 엽스타인-바 바이러스 (Epstein-Barr virus)(EBV), 아데노바이러스, BK 폴리오마바이러스 (polyomavirus)이나, 이에 제한되지 않는다. 일부 구체예에서, 질환 또는 질병 상태는 자가면역 또는 염증성 질환 또는 질병 상태, 예컨대 관절염, 예를 들어 류머티즘성 관절염 (RA), I형 당뇨병, 전신 홍반성 낭창 (SLE), 염증성 장 질병, 건선, 경피증, 자가면역 갑상선 질병, 그레이브스병 (Grave's disease), 크론병 (Crohn's disease) 다발성 경화증, 천식, 및/또는 이식 관련 질환 또는 질병 상태이다.

[0171] [0228] 질병의 예방 또는 치료를 위한, 면역조절 화합물 (예컨대, 레날리도마이드) 및/또는 T 세포 요법 (예컨대 CAR-발현 T 세포)과 같은 면역요법제의 적절한 용량은, 치료하고자 하는 질병의 종류, 특정한 면역조절 화합물, 세포 및/또는 세포 상에 발현되는 재조합 수용체, 질병의 위중도 및 경과, 투여 경로, 면역조절 화합물 및/또는 T 세포 요법제가 예방 목적으로 투여되는지 또는 치료 목적으로 투여되는지 여부, 이전의 치료법, 투여빈도, 대상체의 임상 이력 및 세포에 대한 반응 및 임상에 참가하는 의사의 재량에 따라 달라질 수 있다. 조성물과 세포는 일부 구체예에서 대상체에게 한번에 또는 수회로 나누어 적절히 투여된다. 제공된 조합요법의 예시적인 투여계획 및 스케줄에 대해 설명한다.

[0172] [0229] 일부 구체예에서, T 세포 요법 및 면역조절 화합물은 추가 조합 치료의 일부로서 투여될 수 있으며, 동시에 또는 임의 순서로 순차적으로, 또 다른 치료제를 개재시켜 투여될 수 있다. 일부 맥락에서, T 세포 요법제, 예컨대 조작된 T 세포, 예컨대 CAR-발현 T 세포들은, 상기 T 세포 요법제가 하나 이상의 부가적인 치료제의 효과를 증강시키도록, 또는 그 역으로, 충분히 근접한 시간 이내에 또 다른 치료제와 함께 공동-투여된다. 일부 구체예에서, 세포들은 하나 이상의 부가적인 치료제의 투여에 앞서 투여된다. 일부 구체예에서, T 세포 요법제, 예컨대 조작된 T 세포, 예컨대 CAR-발현 T 세포들은 하나 이상의 부가적인 치료제를 투여한 후에 투여된다. 일부 구체예에서, 조합 요법은 화학요법제의 투여와 같은, 림프구고갈 요법을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 조합 요법은 항암제, 체크포인트 억제제 또는 기타 면역조절제와 같은 또 다른 치료제를 투여하는 것을 더 포함한다. 이러한 용도에는 그러한 방법 및 치료에 있어서의 조합 요법의 사용, 및 그러한 조합 요법을 수행하기 위한 의약의 제조시 그러한 조성물의 용도가 포함된다. 일부 구체예에서, 방법 및 그에 따른 용도는 대상체에서 질병 또는 질병 상태 또는 장애, 예컨대 암 또는 증식성 질병을 치료한다.

[0173] [0230] 면역요법제 (예컨대, CAR-T 세포 요법제와 같은 T 세포 요법제) 및/또는 면역조절 화합물의 투여 전, 투여 도중 또는 투여 후, T 세포 요법제의 생물학적 활성, 예컨대 조작된 세포 집단의 생물학적 활성을, 일부 구체예에서, 예컨대, 임의의 수의 공기 방법에 의해 측정한다. 평가하고자 하는 파라미터들에는 표적 세포를 파괴하는 조작된 세포의 능력, T 세포 활성의 지속성 및 기타 척도, 예컨대 후술되는 섹션 III에 구체적으로 설명되어 있는 분석법과 같이, 기술분야에 알려진 적절한 방법을 이용하여 측정가능한 것들이 포함된다. 일부 구체예에서, 세포, 예컨대 T 세포 기반 치료법을 위해 투여되는 T 세포의 생물학적 활성은 예컨대 항원에 의한 재자극 시 세포독성 세포 살해, 하나 이상의 사이토카인의 발현 및/또는 분비, 증식 또는 팽창을 평가함으로써 구한다. 일부 측면에서 생물학적 활성은 종양 부담 또는 부하의 감소와 같은, 질병 부담 및/또는 임상 결과를 평가함으로써 측정된다. 일부 구체예에서, 조합 요법 중 어느 한쪽 또는 양자 모두의 물질의 투여 및/또는 상기 요법제의 임의의 반복 투여는, 조합 요법제의 어느 한쪽 또는 양자 모두의 물질의 투여 전, 투여 도중, 투여 경과 도중 또는 투여 후의 평가 결과에 기초하여 결정될 수 있다.

[0174] [0231] 일부 구체예에서, 세포 요법제와 조합된 면역조절 화합물의 조합 효과는 면역조절 화합물만을 사용하는

치료법 또는 세포 요법제를 이용하는 단독요법에 비해 상승적일 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 본 발명에 따라 제공된 방법은 목적하는 치료 효과의 증가 또는 개선, 예컨대 암과 관련된 하나 이상의 증상의 감소 또는 억제를 증가 또는 개선시키는 결과를 일으킨다.

[0175] [0232] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 조작된 T 세포, 예컨대 CAR T-세포의 팽창 또는 증식을 증가시킨다. 일부 구체예에서, 팽창 또는 증식의 증가는 대상체에게 투여시 생체내에서 관찰된다. 일부 구체예에서, 조작된 T 세포, 예컨대 CAR-T 세포의 수의 증가는, 약 1.2배, 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 6.0배, 7.0배, 8.0배, 9.0배, 10.0배 또는 그 이상을 상회한다

A. 세포 요법제의 투여(Administration of T Cell Therapy)

[0177] [0233] 본 발명의 방법, 조성물, 조합물, 키트 및 용도의 일부 구체예에서, 조합 요법은 대상체에게 면역 세포 요법제, 예컨대 T 세포 요법제 (예컨대 CAR-발현 T 세포)를 투여하는 것을 포함한다. 이러한 치료제의 투여는 전술한 바와 같이 하나 이상의 면역조절 화합물의 투여 전, 투여 후, 투여와 동시에 개시될 수 있다.

[0178] [0234] 일부 구체예에서, 세포-기반 요법제는 세포, 예컨대 종양 또는 암과 같은 병소 표면에서 발현되는 분자를 표적으로 하는, 예컨대 T 세포 또는 NK 세포와 같은 면역 세포이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 면역 세포는 T 세포 수용체 (TCR) 또는 다른 항원-결합 수용체를 발현한다. 일부 구체예에서, 면역 세포는 재조합 수용체, 예컨대 트랜스제닉 TCR 또는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현한다. 일부 구체예에서, 상기 세포들은 대상체에 대해 자가이다. 일부 구체예에서, 세포들은 대상체에 대해 동종이계이다.

[0179] [0235] 일부 측면에서, T 세포 요법은 종양 침윤 럼프구 (TIL) 요법, 트랜스제닉 TCR 요법 또는 유전자 조작된 세포, 예컨대 재조합-수용체 발현 세포 요법제를 포함하는 T 세포 요법이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 재조합 수용체는 예컨대 종양 또는 암의 세포에서 발현되거나 이와 연관된, 질병 또는 질병 상태와 연관된 것과 같은 리간드에 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, T 세포 요법은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 조작된 T 세포를 투여하는 것을 포함한다.

[0180] [0236] 일부 구체예에서, 제공된 세포들은 리간드-결합 도메인s 또는 그의 결합 단편, 및 T 세포 수용체s (TCRs) 및 그의 성분들, 및/또는 기능성 비-TCR 항원 수용체s, 예컨대 키메라 항원 수용체s (CARs)를 함유하는 것들을 비롯하여, 재조합 수용체와 같은 수용체를 발현하거나 및/또는 발현하도록 조작된다. 일부 구체예에서, 재조합 수용체는 항원에 특이적으로 결합하는 세포의 리간드-결합 도메인을 함유한다. 일부 구체예에서, 재조합 수용체는 항원에 특이적으로 결합하는 세포의 항원-인식 도메인을 함유하는 CAR이다. 일부 구체예에서, 항원과 같은 리간드는, 세포 표면에서 발현되는 단백질이다. 일부 구체예에서, CAR은 TCR-유사 CAR이고 항원은 주요조직적합성 복합체(MHC) 분자 맥락에서 세포 표면 상에서 인식되는, TCR과 같은, 세포내 단백질의 웹타이드 항원과 같은 가공된 웹타이드 항원이다.

[0181] [0237] 후술하는 섹션 II에 재조합 수용체를 함유하는 조작된 세포를 비롯한 조작된 세포들에 대해 설명되어 있다. CARs 및 재조합 TCR를 비롯한 예시적인 재조합 수용체, 이를 수용체를 조작하여 세포내로 도입하는 방법으로는 국제특허출원 공개번호 WO200014257, WO2013126726, WO2012/129514, WO2014031687, WO2013/166321, WO2013/071154, WO2013/123061, WO2016/0046724, WO2016/014789, WO2016/090320, WO2016/094304, WO2017/025038, WO2017/173256, 미국특허출원공개번호 US2002131960, US2013287748, US20130149337, 미국특허 Nos. 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 유럽특허출원번호 EP2537416, 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 개시된 것들을 들 수 있다. 일부 측면에서, 유전자 조작된 항원 수용체에는 미국특허 No.: 7,446,190에 설명된 CAR, 및 국제특허출원공개 No.: WO/2014055668 A1에 설명된 것들이 포함된다

[0182] [0238] 일부 구체예에서, 항원은 αvβ6 인테그린 (avb6 인테그린), B 세포 성숙 항원 (BCMA), B7-H3, B7-H6, 탄산탈수효소 9 (CA9, CAIX 또는 G250으로도 알려짐), 암-고환 항원, 암/고환 항원 1B (CTAG, NY-ESO-1 및 LAGE-2로도 알려짐), 암태아성 항원 (CEA), 사이클린, 사이클린 A2, C-C 모티프 캐모카인 리간드 1 (CCL-1), CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD123, CD133, CD138, CD171, 콘드로이틴 설레이트 프로테오글리칸 4 (CSPG4), 표피 성장 인자 단백질 (EGFR), 절단된(truncated) 표피 성장 인자 단백질 (tEGFR), III형 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 수

용체 상동체 5 또는 FCRH5로도 알려짐), 태아 아세틸콜린 수용체 (태아 AchR), 엽산 결합 단백질 (FBP), 엽산 수용체 알파, 강글리오사이드 GD2, 0-아세틸화 GD2 (OGD2), 강글리오사이드 GD3, 당단백질 100 (gp100), 글리피칸-3 (GPC3), G 단백질 커플링된 수용체 5D (GPCR5D), Her2/neu (수용체 티로신 키나아제 erb-B2), Her3 (erb-B3), Her4 (erb-B4), erbB 다이머, 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-22R α), IL-13 수용체 알파 2 (IL-13R α 2), 키나아제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, L1 세포 부착 분자 (L1-CAM), L1-CAM의 CE7에 피토프, 류신 리치 리피트 함유 8 패밀리 멤버 A (LRRC8A), Lewis Y, 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A10, 메소텔린 (MSLN), c-Met, 쥐의 사이토메갈로바이러스 (CMV), 뮤신 1 (MUC1), MUC16, 내추럴 킬러 그룹 2 멤버 D (NKG2D) 리간드, 멜란 A (MART-1), 신경 세포 부착 분자 (NCAM), 종양태아성 항원, 흑색종의 우선 발현된 항원 (PRAME), 프로게스테론 수용체, 전립선 특이 항원, 전립선 줄기 세포 항원 (PSCA), 전립선 특이 막 항원 (PSMA), 수용체 티로신 키나아제 유사 오펜 수용체 1 (ROR1), 서바이빈, 영양막 당단백질 (5T4로도 알려진 TPBG), 종양-관련 당단백질 72 (TAG72), 티로시나제 관련 단백질 1 (TRP1, TYRP1 또는 gp75로도 알려짐), 티로시나제 관련 단백질 2 (TRP2, 도파크롬 토토미라제, 도파크롬 엘타-이소미라제 또는 DCT로도 알려짐), 혈관 상피성장인자 수용체 (VEGFR), 혈관 상피성장인자 수용체 2 (VEGFR2), 월름 종양 1 (WT-1), 병원체-특이 또는 병원체-발현된 항원, 또는 범용 태그와 관련된 항원, 및/또는 바이오티닐화 분자, 및/또는 HIV, HCV, HBV 또는 다른 병원체에 의해 발현된 분자들이거나 이들을 포함한다. 일부 구체예에서 수용체에 의해 표적화된 항원들로는 공지의 몇몇 B 세포 마커와 같은, B 세포 악성종양과 관련된 항원을 들 수 있다. 일부 구체예에서, 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30이거나 이들을 포함한다.

[0183]

[0239] 일부 구체예에서, 항원은 병원체-특이 또는 병원체-발현된 항원이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 항원은 바이러스 항원 (예컨대 HIV, HCV, HBV, 등으로부터의 바이러스 항원), 세균 항원s, 및/또는 기생충 항원이다.

[0184]

[0240] 일부 구체예에서, 조합 요법은 대상체에게 세포, 예컨대 범용 태그 상에 존재하거나 및/또는 암과 관련된 항원을 표적으로 하거나 및/또는 이를 특이적으로 인식하는 재조합 수용체를 발현하는 T 세포를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, T 세포에 의해 인식되거나 표적화되는 항원은 ROR1, B 세포 성숙 항원 (BCMA), 탄산탈수효소 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 다이머, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파2, IL-13R-알파2, 키나아제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 부착 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 흑색종의 우선 발현된 항원 (PRAME), 서바이빈, 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 수용체s, 5T4, Foetal AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐의 CMV, 뮤신 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, G 단백질 커플링된 수용체 5D (GPCR5D), 종양태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암태아성 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, 0-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, 월름 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, 선택적으로 전술한 임의의 것들의 인간 항원; 병원체-특이 항원이다.

[0185]

[0241] 입양 세포 요법을 위해 조작된 세포를 투여하는 방법은 공지이며 본 발명에서 제공된 방법 및 조성물과 연계하여 이용될 수 있다. 예를 들어, 입양 T 세포 요법은, 예컨대, Gruenberg 등의 미국특허출원공개 No. 2003/0170238; Rosenberg의 미국특허 No. 4,690,915; Rosenberg (2011) *Nat Rev Clin Oncol.* 8(10):577-85)에 설명되어 있다. 예컨대, 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 참조.

[0186]

[0242] 일부 구체예에서, 세포 요법, 예를 들어, 입양 T 세포 요법은 자가조직 전달 (autologous transfer)에 의하여 수행되는데, 자가조직 전달에서 세포는 상기 세포 요법을 받는 대상체로부터 또는 그러한 대상체로부터 유래한 샘플로부터 단리 및/또는 달리는 제조된다. 따라서, 일부 측면에서, 세포는 대상체, 예컨대 치료를 필요로 하는 환자로부터 유래하고, 상기 세포는, 단리 및 가공 다음에 동일한 대상체에게 투여된다.

[0187]

[0243] 일부 구체예에서, 세포 요법, 예를 들어, 입양 T 세포 요법은 동종이계 전달 (allogeneic transfer)에 의해 수행되는데, 동종이계 전달에서 세포는 상기 세포 요법을 받거나 궁극적으로 받는 대상체, 예컨대 제1 대

상체 이외의 대상체로부터 단리 및/또는 달리는 제조된다. 그러한 구체예에서, 세포는 그 후 동일한 종의 상이한 대상체, 예를 들어, 제2 대상체에 투여된다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 대상체는 유전적으로 동일하다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 대상체는 유전적으로 유사하다. 일부 구체예에서, 제2 대상체는 제1 대상체와 동일한 HLA 클래스 또는 수퍼타입을 발현한다.

[0188] [0244] 특정 구체예에서, 세포, 또는 세포의 각 서브-유형 집단은 대상체에게 약 100만 내지 약 1000억 개의 세포 수준으로 및/또는 대상체의 체중 킬로그램당 그러한 양의 세포로 투여될 수 있는데, 예컨대 체중 킬로그램당 100만 내지 약 500억 세포 (예컨대, 약 500만 세포, 약 2500만 세포, 약 5억 세포, 약 10억 세포, 약 50억 세포, 약 200억 세포, 약 300억 세포, 약 400억 세포 또는 상기 수치들 중 임의의 2 가지에 의하여 구획되는 범위), 예컨대 약 1000만 내지 약 1000억 세포 (예컨대, 약 2000만 세포, 약 3000만 세포, 약 4000만 세포, 약 6000만 세포, 약 7000만 세포, 약 8000만 세포, 약 9000만 세포, 약 100억 세포, 약 250억 세포, 약 500억 세포, 약 750억 세포, 약 900억 세포, 또는 상기 수치들 중 임의의 2 가지에 의하여 구획되는 범위), 및 일부 경우 약 1억 세포내지 약 500억 세포 (예컨대 약 1억2천만 세포, 약 2억5천만 세포, 약 3억5천만 세포, 약 4억5천만 세포, 약 6억5천만 세포, 약 8억 세포, 약 9억 세포, 약 30억 세포, 약 300억 세포, 약 450억 세포) 또는 이를 범위들 사이의 임의의 수치이다. 용량은 질환 또는 장애 및/또는 환자 및/또는 다른 치료에 대한 특별한 속성에 따라 다를 수 있다.

[0189] [0245] 일부 구체예에서, 예컨대, 대상체가 인간인 경우, 용량은 약 1×10^8 미만의 총 재조합 수용체 (예컨대, CAR)-발현 세포, T 세포, 또는 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 예컨대, 약 1×10^6 내지 1×10^8 범위의 그러한 세포, 예컨대 2×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 , 또는 1×10^8 또는 그러한 총 세포, 또는 전술한 임의의 2 수치 사이의 범위이다.

[0190] [0246] 세포들은 적절한 임의 수단에 의해 투여될 수 있다. 세포들은 종양 부담 감소와 같은 치료 효과를 달성하기 위해 투여계획에 따라 투여된다. 용량 계산 및 투약은 부분적으로는 T 세포 요법제 투여 개시 전, 투여 개시 후 및/또는 투여와 동시에 투여될 수 있는, 면역조절 화합물의 투여 스케줄에 따라 달라질 수 있다. T 세포 요법제의 다양한 투약 스케줄은 다양한 시점, 볼루스(bolus) 투여 및 펄스 주입(pulse infusion)에 따라 일회 또는 복수회 투여하는 것을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

1. 조성물 및 제형

[0192] [0247] 일부 구체예에서, T 세포 요법제, 예컨대 재조합 항원 수용체, 예컨대 CAR 또는 TCR에 의해 조작된 세포를 포함하는 T 세포 요법제의 세포의 용량은 의약 조성물 또는 제형과 같은 조성물 또는 제형으로서 제공된다. 이러한 조성물은 질병, 질병 상태 및 장애의 예방 또는 처리에서와 같이, 제공된 방법에 따라 사용될 수 있다.

[0193] [0248] 일부 구체예에서, 조작된 T 세포 (예컨대, CAR T 세포)와 같은 T 세포 요법은 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화된다. 일부 구체예에서, 담체의 선택은 부분적으로는, 특정 세포 또는 물질 및/또는 투여 방법에 의해 결정된다. 따라서, 다양한 적합한 제형이 존재한다. 예를 들어, 의약 조성물은 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는, 예를 들어 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산나트륨 및 염화벤잘코늄을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 2종 이상의 보존제의 혼합물이 사용된다. 보존제 또는 그의 혼합물은 통상적으로 총 조성물 중 약 0.0001 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 담체는, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 기재되어 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 일반적으로, 사용되는 용량 및 농도에서 수용체에 유독하지 않은 것이며, 인산염, 시트르산염 및 다른 유기 산과 같은 완충액; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 보존제 (예컨대, 염화옥타데실디메틸벤질 암모늄; 염화헥사메토늄; 염화벤잘코늄; 염화벤제토늄; 폐놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥사놀; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기)의 폴리펩타이드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 소수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 포함한 단당류, 이당류 및 다른 탄수화물; EDTA와 같은 칼레이트제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당류; 나트륨과 같은 염-형성 반대-이온; 금속 복합체(예를 들어, Zn-단백질 복합체); 및/또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 비이온성 계면활성제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0194] [0249] 일부 측면에서, 조성물 중에 완충제가 포함된다. 적합한 완충제는, 예를 들어 시트르산, 시트르산나트륨, 인산, 인산칼륨 및 다양한 다른 산 및 염을 포함한다. 일부 측면에서, 2종 이상의 완충제의 혼합물이 사용된다. 완충제 또는 그의 혼합물은 통상적으로 총 조성물 중 약 0.001 중량% 내지 약 4 중량%의 양으

로 존재한다. 투여 가능한 의약 조성물의 제조 방법이 공지되어 있다. 예시적인 방법이, 예를 들어, 문헌 [Remington: Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (May 1, 2005)]에 더욱 상세히 기재되어 있다.

[0195] 제형은 수용액을 포함할 수 있다. 제형 또는 조성물은 또한, 각각의 활성이 상호 악영향을 미치지 않는 세포 또는 체제에 의해 예방되거나 치료되는 특정 지표, 질환 또는 질병 상태에 유용한 1종 이상의 활성 성분을 함유할 수 있는데, 예컨대 그 활성은 세포에 상보성이고 및/또는 각각의 활성은 서로 유해한 영향을 주지 않는 것인 하나 이상의 활성 성분이다. 이러한 활성 성분은 의도된 목적에 유효한 양으로 조합물 중에 적절히 존재한다. 따라서, 일부 구체예에서, 의약 조성물은 화학치료제, 예를 들어 아스파라기나제, 부술판, 카르보플라틴, 시스플라틴, 다우노루비신, 독소루비신, 플루오로우라실, 켐시타빈, 하이드록시우레아, 메토트렉세이트, 파클리탁셀, 리툭시맙, 빙글라스틴, 빙크리스틴 등과 같은 다른 약학적 활성 제제를 추가로 포함한다.

[0196] [0251] 의약 조성물은 일부 구체예에서, 질환 또는 질병 상태의 치료 또는 예방에 유효한 양, 예컨대 치료적 유효량 또는 예방법적 유효량의 세포를 함유한다. 일부 구체예에서, 치료 대상체의 주기적 평가에 의해, 치료 또는 예방법적 효능을 모니터링한다. 수일 또는 그 이상에 걸친 반복 투여에 대하여, 질병 상태에 따라, 치료는 원하는 질환 징후에 대한 억제가 나타날 때까지 반복된다. 그러나, 다른 투여 요법이 유용할 수 있고 결정될 수 있다. 요망되는 용량은 조성물의 단일 볼루스 투여, 조성물의 다회 볼루스 투여 또는 조성물의 연속 주입 투여에 의해 전달될 수 있다.

[0197] [0252] 세포는 표준 투여 기법, 제형 및/또는 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 상기 조성물의 저장 및 투여를 위하여, 제형 및 시린지 및 바이알과 같은 장치가 제공된다. 세포에 관하여, 투여는 자가 또는 이종의 것일 수 있다. 예를 들어, 면역반응 세포 또는 전구세포는 하나의 대상체로부터 얻어질 수 있으며, 동일한 대상체 또는 상용 가능한 상이한 대상체에 투여될 수 있다. 말초혈 유래 면역반응 세포 또는 그의 전구세포 (예를 들어, 생체내, 생체외 또는 시험관내 유래)는 카테터 투여, 전신 주사, 국소 주사, 정맥내 주사 또는 비경구 투여를 포함하여, 국소 주사를 통해 투여될 수 있다. 치료 조성물 (예를 들어, 유전자 변형된 면역반응 세포를 함유하는 의약 조성물)의 투여 시, 이는 일반적으로 단위 용량의 주사 가능한 형태 (용액, 혼탁액, 유제)로 제형화될 것이다.

[0198] [0253] 제형은 경구, 정맥내, 복강내, 피하, 폐, 경피, 근육내, 비강내, 협측, 설하 또는 좌제 투여용의 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 체제 또는 세포 집단은 비경구로 투여된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "비경구"는 정맥내, 근육내, 피하, 직장, 질 및 복강내 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 체제 또는 세포 집단은 정맥내, 복강내 또는 피하 주사에 의해, 말초 전신 전달을 사용하여, 대상체에 투여된다.

[0199] [0254] 일부 구체예에서, 조성물은, 일부 측면에서 선택된 pH로 완충될 수 있는 멜균 액체 제조물, 예를 들어 등장성 수용액, 혼탁액, 유제, 분산액 또는 점성 조성물로서 제공된다. 액체 제조물은 일반적으로 젤, 다른 점성 조성물 및 고체 조성물보다 제조가 용이하다. 추가로, 액체 조성물은 특히 주사에 의해 투여하기에 다소 편리하다. 한편, 점성 조성물은 특정 조직과의 접촉 시간을 연장하기 위해 적절한 점성 범위 내에서 제형화될 수 있다. 액체 또는 점성 조성물은, 예를 들어 물, 염수, 인산염 완충 염수, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜) 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있는 담체를 포함할 수 있다.

[0200] [0255] 용매, 예컨대 적절한 담체, 희석제 또는 부형제, 예컨대 멜균 수, 생리 염수, 글루코스, 텍스트로스 등과의 혼합물에 세포를 혼입시킴으로써, 멜균 주사용 용액을 제조할 수 있다. 조성물은 또한 동결건조될 수 있다. 조성물은 투여 경로 및 요망되는 제조물에 따라, 보조 물질, 예컨대 습윤제, 분산제 또는 유화제 (예를 들어, 메틸셀룰로스), pH 완충제, 젤화 또는 점도 강화 첨가제, 보존제, 착향료, 착색제 등을 함유할 수 있다. 일부 측면에서, 적절한 제조물을 제조하기 위해, 표준 텍스트를 참고할 수 있다.

[0201] [0256] 항균 보존제, 산화방지제, 칼레이트제 및 완충액을 포함하여, 조성물의 안정성 및 멜균성을 향상시키는 다양한 첨가제를 첨가할 수 있다. 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등등에 의해, 미생물의 작용을 확실히 방지할 수 있다. 주사 가능한 약학적 형태의 연장된 흡수는 흡수를 증가시키는 제제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 유도할 수 있다.

[0202] [0257] 생체내 투여에 사용되는 제형은 일반적으로 멜균된 것이다. 멜균은, 예를 들어 멜균 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성될 수 있다.

[0203] [0258] 질환의 예방 또는 치료를 위하여, 적절한 용량은 치료될 질환의 유형, 제제 또는 체제들의 유형, 세포

또는 재조합 수용체의 유형, 질환의 중증도 및 경과, 제제 또는 세포가 예방 또는 치료 목적을 위하여 투여되는 가 여부, 이전의 치료, 대상체의 임상 내력 및 제제 또는 세포에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 따른다. 일부 구체예에서, 조성물은 대상체에게 한 번에 또는 일련의 치료를 통해 적절하게 투여된다.

[0204] [0259] 경우에 따라, 세포 요법은 세포를 포함하는 단일 의약 조성물로서 투여된다. 일부 구체예에서, 주어진 용량은 세포 또는 제제의 단일 볼루스 투여에 의해 투여된다. 일부 구체예에서, 이것은 세포 또는 제제의 복수 볼루스 투여에 의해, 예컨대 3일을 초과하는 기간에 걸쳐, 또는 세포 또는 제제의 연속 주입 투여에 의해 투여된다.

2. 투여 계획 및 투여

[0206] [0260] 일부 구체예에서, 용량의 세포가 본 발명의 조합 요법에 따라 대상체에 투여된다. 일부 구체예에서, 용량의 크기 또는 투여 시기는 대상체의 특정 질병 또는 질병 상태의 기능으로서 결정된다. 제공된 설명을 참조로 특정 질병에 대한 용량의 크기 또는 투여 시기를 실험적으로 결정할 수 있다.

[0207] [0261] 특정 구체예에서, 세포, 또는 세포의 각 서브-유형 집단은 대상체에게 약 10만 내지 약 1000억 개의 세포 수준으로 및/또는 대상체의 체중 킬로그램당 그러한 양의 세포로 투여될 수 있는데, 예컨대 대상체의 체중 킬로그램당 10만 내지 약 500억 세포 (예컨대, 약 500만 세포, 약 2500만 세포, 약 5억 세포, 약 10억 세포, 약 50억 세포, 약 200억 세포, 약 300억 세포, 약 400억 세포 또는 상기 수치들 중 임의의 2 가지에 의하여 구획되는 범위), 100만 내지 약 500억 세포 (예컨대, 약 500만 세포, 약 2500만 세포, 약 5억 세포, 약 10억 세포, 약 50억 세포, 약 200억 세포, 약 300억 세포, 약 400억 세포 또는 상기 수치들 중 임의의 2 가지에 의하여 구획되는 범위), 예컨대 약 1000만 내지 약 1000억 세포 (예컨대, 약 2000만 세포, 약 3000만 세포, 약 4000만 세포, 약 6000만 세포, 약 7000만 세포, 약 8000만 세포, 약 9000만 세포, 약 100억 세포, 약 250억 세포, 약 500억 세포, 약 750억 세포, 약 900억 세포, 또는 상기 수치들 중 임의의 2 가지에 의하여 구획되는 범위), 및 일부 경우 약 1억 세포내지 약 500억 세포 (예컨대 약 1억2천만 세포, 약 2억5천만 세포, 약 3억5천만 세포, 약 4억5천만 세포, 약 6억5천만 세포, 약 8억 세포, 약 9억 세포, 약 30억 세포, 약 300억 세포, 약 450억 세포) 또는 이들 범위들 사이의 임의의 수치이다. 용량은 질환 또는 장애 및/또는 환자 및/또는 다른 치료에 대한 특별한 속성에 따라 다를 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 값은 재조합 수용체-발현 세포의 수를 말하며; 다른 구체예에서, 이들은 투여되는 T 세포 또는 PBMC 또는 총 세포의 수를 말한다.

[0208] [0262] 일부 구체예에서, 세포 요법은 각각 포함하기로, 약 1×10^5 내지 5×10^8 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMCs) 수, 약 5×10^5 내지 1×10^7 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMCs) 수, 또는 약 1×10^6 내지 1×10^7 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMCs) 수를 포함하는 용량의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 세포 요법은 적어도 약 1×10^5 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMCs) 수를 포함하는 세포 용량의 투여를 포함하는데, 예컨대 적어도 약 1×10^6 개, 적어도 약 1×10^7 개, 적어도 약 1×10^8 개의 그러한 세포를 포함한다.

[0209] [0263] 일부 구체예에서, 예를 들어, 대상체가 인간인 경우, 상기 용량은 약 5×10^8 개의 총 재조합 수용체 (예컨대, CAR)-발현 세포, T 세포, 또는 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMCs)보다 더 적은 수의 세포를 포함하는데, 예컨대 약 1×10^6 내지 5×10^8 개의 이러한 세포, 예컨대 2×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 또는 5×10^8 개의 이러한 총 세포 범위의 또는 상기 수치들 중 임의의 2 수치 사이의 범위이다.

[0210] [0264] 일부 구체예에서, 상기 수는 CD3+ 또는 CD8+의 총 수에 관한 것이며, 일부 경우, 재조합 수용체-발현 (예컨대, CAR+) 세포에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 상기 세포 요법은 각각 포함하기로, 약 1×10^5 내지 1×10^8 개의 CD3+ 또는 CD8+ 총 T 세포 또는 CD3+ 또는 CD8+ 재조합 수용체-발현 세포, 약 5×10^5 내지 1×10^7 개의 CD3+ 또는 CD8+ 총 T 세포 또는 CD3+ 또는 CD8+ 재조합 수용체-발현 세포, 또는 약 1×10^6 내지 1×10^7 개의 CD3+ 또는 CD8+ 총 T 세포 또는 CD3+ 또는 CD8+ 재조합 수용체-발현 세포 수를 포함하는 용량의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 세포 요법은 각각 포함하기로, 약 1×10^5 내지 1×10^8 개의 총 CD3+/CAR+ 또는 CD8+/CAR+ 세포, 약 5×10^5 내지 1×10^7 개의 총 CD3+/CAR+ 또는 CD8+/CAR+ 세포, 또는 약 1×10^6 내지 1×10^8 개의 총 CD3+/CAR+ 또는 CD8+/CAR+ 세포를 포함하는 용량의 투여를 포함한다.

$\times 10^7$ 개의 총 CD3+/CAR+ 또는 CD8+/CAR+ 세포 수를 포함하는 용량의 투여를 포함한다.

[0211] [0265] 일부 구체예에서, 유전자 조작된 세포의 용량은 약 1×10^5 내지 5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^5 내지 2.5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^5 내지 1×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^5 내지 5×10^7 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^5 내지 2.5×10^7 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^5 내지 1×10^7 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^5 내지 5×10^6 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^5 내지 2.5×10^6 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^5 내지 1×10^6 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^6 내지 5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^6 내지 2.5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^6 내지 1×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^6 내지 5×10^7 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^6 내지 2.5×10^7 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^6 내지 1×10^7 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^6 내지 5×10^6 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^6 내지 2.5×10^6 총 CAR-발현 T 세포, 2.5×10^6 내지 5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 2.5×10^6 내지 2.5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 2.5×10^6 내지 1×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 2.5×10^6 내지 5×10^7 총 CAR-발현 T 세포, 2.5×10^6 내지 1×10^7 총 CAR-발현 T 세포, 2.5×10^6 내지 5×10^6 총 CAR-발현 T 세포, 5×10^6 내지 5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 5×10^6 내지 2.5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 5×10^6 내지 1×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 5×10^6 내지 5×10^7 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^7 내지 5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^7 내지 2.5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^7 내지 1×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^7 내지 5×10^7 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^7 내지 2.5×10^7 총 CAR-발현 T 세포, 2.5×10^7 내지 5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 2.5×10^7 내지 2.5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 2.5×10^7 내지 1×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 2.5×10^7 내지 5×10^7 총 CAR-발현 T 세포, 5×10^7 내지 5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 5×10^7 내지 2.5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 5×10^7 내지 1×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^8 내지 5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 1×10^8 내지 2.5×10^8 총 CAR-발현 T 세포, 또는 2.5×10^8 내지 5×10^8 총 CAR-발현 T 세포를 포함한다.

[0212] [0266] 일부 구체예에서, 유전자 조작된 세포의 용량은 적어도 또는 적어도 약 1×10^5 CAR-발현 세포, 적어도 또는 적어도 약 2.5×10^5 CAR-발현 세포, 적어도 또는 적어도 약 5×10^5 CAR-발현 세포, 적어도 또는 적어도 약 1×10^6 CAR-발현 세포, 적어도 또는 적어도 약 2.5×10^6 CAR-발현 세포, 적어도 또는 적어도 약 5×10^6 CAR-발현 세포, 적어도 또는 적어도 약 1×10^7 CAR-발현 세포, 적어도 또는 적어도 약 2.5×10^7 CAR-발현 세포, 적어도 또는 적어도 약 5×10^7 CAR-발현 세포, 적어도 또는 적어도 약 1×10^8 CAR-발현 세포, 적어도 또는 적어도 약 2.5×10^8 CAR-발현 세포, 또는 적어도 또는 적어도 약 5×10^8 CAR-발현 세포를 포함한다.

[0213] [0267] 일부 구체예에서, 세포 요법은 약 1×10^5 내지 5×10^8 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 약 5×10^5 내지 1×10^7 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 약 1×10^6 내지 1×10^7 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 세포 수를 포함하는 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세포 요법은 적어도 또는 적어도 약 1×10^5 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 예컨대 적어도 또는 적어도 1×10^6 개, 적어도 또는 적어도 약 1×10^7 개, 적어도 또는 적어도 약 1×10^8 개의 그러한 세포의 세포 수를 포함하는 용량의 세포를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 수는 CD3+ 또는 CD8+의 총 수에 관한 것이며, 일부 경우에는 재조합 수용체-발현 (예컨대 CAR+) 세포에 관한 것이기도 하다. 일부 구체예에서, 세포 요법은 약 1×10^5 내지 5×10^8 개의 CD3+ 또는 CD8+ 총 T 세포 또는 CD3+ 또는 CD8+ 재조합 수용체-발현 세포, 약 5×10^5 내지 1×10^7 개의 CD3+ 또는 CD8+ 총 T 세포 또는

CD3+ 또는 CD8+ 재조합 수용체-발현 세포, 또는 약 1×10^6 내지 1×10^7 개의 CD3+ 또는 CD8+ 총 T 세포 또는 CD3+ 또는 CD8+재조합 수용체-발현 세포의 세포 수를 포함하는 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세포 요법은 세포 약 1×10^5 내지 5×10^8 개의 총 CD3+/CAR+ 또는 CD8+/CAR+ 세포, 약 5×10^5 내지 1×10^7 개의 총 CD3+/CAR+ 또는 CD8+/CAR+ 세포, 또는 약 1×10^6 내지 1×10^7 개의 총 CD3+/CAR+ 또는 CD8+/CAR+ 세포의 세포 수를 포함하는 용량을 투여하는 것을 포함한다.

[0214] [0268] 일부 구체예에서, 용량의 T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 또는 CD4+ 및 CD8+ T 세포를 포함한다.

[0215] [0269] 일부 구체예에서, 예를 들어, 대상체가 인간인 경우, 예컨대 CD4+ 및 CD8+ T 세포를 포함하는 용량에서, 상기 용량 중의 CD8+ T 세포는 약 1×10^6 내지 5×10^8 개의 총 재조합 수용체 (예컨대, CAR)-발현 CD8+ 세포를 포함하는데, 예컨대 약 5×10^6 내지 1×10^8 개의 그러한 세포, 예컨대 1×10^7 , 2.5×10^7 , 5×10^7 , 7.5×10^7 , 1×10^8 , 또는 5×10^8 개의 총 그러한 세포, 또는 전술한 수치들 중 임의의 2 수치 사이의 개수이다. 일부 구체예에서, 환자는 다회 용량을 투여받고, 용량 각각 또는 총 용량은 전술한 수치들 중 어느 하나 이내일 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 세포 용량은 각각 포함하기로, 약 1×10^7 내지 0.75×10^8 개의 총 재조합 수용체-발현 CD8+ T 세포, 1×10^7 내지 2.5×10^7 개의 총 재조합 수용체-발현 CD8+ T 세포, 약 1×10^7 내지 0.75×10^8 개의 총 재조합 수용체-발현 CD8+ T 세포의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 세포 용량은 약 1×10^7 , 2.5×10^7 , 5×10^7 , 7.5×10^7 , 1×10^8 , 또는 5×10^8 개의 총 재조합 수용체-발현 CD8+ T 세포의 투여를 포함한다.

[0216] [0270] 일부 구체예에서, 세포, 예컨대, 재조합 수용체-발현 T 세포의 용량은 대상체에게 단일 용량으로서 투여되거나 또는 2주일, 1개월, 3개월, 6개월, 1년 또는 그 이상의 기간 동안 오직 1회 투여된다.

[0217] [0271] 일부 구체예에서, 상기 세포 요법은 0.1×10^6 세포/대상체의 체중 kg, 0.2×10^6 세포/kg, 0.3×10^6 세포/kg, 0.4×10^6 세포/kg, 0.5×10^6 세포/kg, 1×10^6 세포/kg, 2.0×10^6 세포/kg, 3×10^6 세포/kg 또는 5×10^6 세포/kg 이상 또는 약 그 이상, 또는 0.1×10^6 세포/대상체의 체중 kg, 0.2×10^6 세포/kg, 0.3×10^6 세포/kg, 0.4×10^6 세포/kg, 0.5×10^6 세포/kg, 1×10^6 세포/kg, 2.0×10^6 세포/kg, 3×10^6 세포/kg 또는 5×10^6 세포/kg이거나 약 그 정도인 세포 수를 포함하는 용량의 투여를 포함한다.

[0218] [0272] 일부 구체예에서, 상기 세포 요법은 각각 포함하기로, 약 0.1×10^6 세포/대상체의 체중 kg 내지 1.0×10^7 세포/kg, 약 0.5×10^6 세포/kg 내지 5×10^6 세포/kg, 약 0.5×10^6 세포/kg 내지 3×10^6 세포/kg, 약 0.5×10^6 세포/kg 내지 2×10^6 세포/kg, 약 0.5×10^6 세포/kg 내지 1×10^6 세포/kg, 약 1.0×10^6 세포/대상체의 체중 kg 내지 5×10^6 세포/kg, 약 1.0×10^6 세포/kg 내지 3×10^6 세포/kg, 약 1.0×10^6 세포/kg 내지 2×10^6 세포/kg, 약 2.0×10^6 세포/대상체의 체중 kg 내지 5×10^6 세포/kg, 약 2.0×10^6 세포/kg 내지 3×10^6 세포/kg, 또는 약 3.0×10^6 세포/대상체의 체중 kg 내지 5×10^6 세포/kg인 세포 수를 포함하는 용량의 투여를 포함한다.

[0219] [0273] 일부 구체예에서, 상기 세포 용량은 약 2×10^5 세포/kg 내지 약 2×10^6 세포/kg, 예컨대 약 4×10^5 세포/kg 내지 약 1×10^6 세포/kg 또는 약 6×10^5 세포/kg 내지 약 8×10^5 세포/kg를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 세포 용량은 대상체의 체중 킬로그램당 2×10^5 개 이하의 세포 (예컨대, 항원-발현, 예컨대 CAR-발현 세포)를 포함하는데 (세포/kg), 예컨대 약 3×10^5 세포/kg 이하의, 약 4×10^5 세포/kg 이하의, 약 5×10^5 세포/kg 이하의, 약 6×10^5 세포/kg 이하의, 약 7×10^5 세포/kg 이하의, 약 8×10^5 세포/kg 이하의, 약 9×10^5 세포/kg 이하의, 약 1×10^6 세포/kg 이하의, 또는 약 2×10^6 세포/kg 이하이다. 일부 구체예에서, 상기 세포 용량은 대상체의 체중 킬로그램당 약 2×10^5 개 이상 또는 약 2×10^5 개의 세포 (예컨대, 항원-발현, 예컨대 CAR-발현 세포)를 포함하는데 (세포/kg), 예컨대 약 3×10^5 세포/kg 이상 또는 약 3×10^5 세포/kg, 약 4×10^5

10^5 세포/kg 이상 또는 약 4×10^5 세포/kg, 약 5×10^5 세포/kg 이상 또는 약 5×10^5 세포/kg, 약 6×10^5 세포/kg 이상 또는 약 6×10^5 세포/kg, 약 7×10^5 세포/kg 이상 또는 약 7×10^5 세포/kg, 약 8×10^5 세포/kg 이상 또는 약 8×10^5 세포/kg, 약 9×10^5 세포/kg 이상 또는 약 9×10^5 세포/kg, 약 1×10^6 세포/kg 이상 또는 약 1×10^6 세포/kg, 또는 약 2×10^6 세포/kg 이상 또는 약 2×10^6 세포/kg이다.

[0220] [0274] 입양 세포 요법과 관련하여, 주어진 세포의 "용량"의 투여는 단일 조성물 및/또는 단일 무중단 투여(uninterrupted administration)로서, 예컨대 단일 주사 또는 연속적 주입으로서 주어진 양 또는 세포의 수의 투여를 포함하고, 또한 3 일 이하의 특정 기간에 걸쳐 다중의 개별적인 조성물이나 주입으로 제공되는, 분할 용량으로서 주어진 양이나 세포의 수의 투여를 포함한다. 따라서, 일부 상황에서, 용량은 특정한 단일 시점에서 개시되거나 주어진 특정 수의 세포의 단일 또는 연속 투여이다. 그러나 일부 상황에서는, 용량은 3 일 이하의 기간에 걸쳐 다회의 주사 또는 주입으로 투여되는데, 예컨대 3 일 또는 2 일 동안 1 회 또는 하루에 걸친 다중 주입에 의한다.

[0221] [0275] 따라서, 일부 측면에서, 용량의 세포는 단일 의약 조성물로서 투여된다. 일부 구체예에서, 용량의 세포는 용량의 세포를 집합적으로 함유하는 복수의 조성물로서 투여된다.

[0222] [0276] "분할 용량(split dose)"이라는 용어는 1일을 초과하여 투여되도록 분할된 용량을 가리킨다. 이러한 투약 유형은 본 발명의 방법에 의해 포괄되며 단일 용량인 것으로 간주된다. 일부 구체예에서, 분할 용량의 세포는 3일이 넘는 기간에 걸쳐, 용량의 세포를 집합적으로 포함하는 복수의 조성물로서 투여된다.

[0223] [0277] 따라서, 세포의 용량은 분할 용량으로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 용량은 2 일 이상 또는 3 일 이상에 걸쳐 대상체에게 투여될 수 있다. 용량을 분할하는 예시적인 방법은 제1 일에 용량의 25%를 투여하고 제2 일에 용량의 나머지 75%를 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 용량의 33%는 제1 일에 투여되고 나머지 67%는 제2 일에 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 용량의 10%는 제1 일에 투여되고, 용량의 30%는 제2 일에 투여되고, 용량의 60%는 제3 일에 투여된다. 일부 구체예에서, 분할 용량은 3 일 이상에 걸쳐 이루어지지는 않는다.

[0224] [0278] 일부 구체예에서, 세포의 용량은 일반적으로 질병 부담을 감소시키는데 충분히 효과적일 정도로 크다.

[0225] [0279] 일부 구체예에서, 세포는 원하는 용량으로 투여되는데, 이는 일부 측면에 있어서 원하는 용량 또는 세포 수 또는 세포 유형(들) 및/또는 원하는 세포 유형의 비를 포함한다. 따라서, 일부 구체예에서, 상기 세포의 용량은 총 세포 수 (또는 체중 kg당 세포 수) 및 개개의 서브-유형 집단의 원하는 비, 예컨대 CD4+ 대 CD8+ 비에 기초한다. 일부 구체예에서, 상기 세포의 용량은 개개 집단에서 세포의, 또는 개개의 세포 유형의 원하는 총 세포 수 (또는 체중 kg당 세포 수)에 기초한다. 일부 구체예에서, 상기 용량은 이러한 특징의 조합에 기초하는데, 예컨대 원하는 총 세포 수, 원하는 비, 및 개개 집단에서 원하는 총 세포 수와 같은 특징이다.

[0226] [0280] 일부 구체예에서, 세포 집단 또는 서브-유형, 예컨대 CD8+ 및 CD4+ T 세포는 원하는 총 세포의 용량, 예컨대 원하는 T 세포의 용량의 용인되는 차이로, 또는 그 내에서 투여된다. 일부 측면에서, 원하는 용량은 원하는 세포의 수 또는 세포가 투여되는 대상체의 체중 단위당 원하는 세포의 수로서, 예컨대 세포/kg이다. 일부 측면에서, 원하는 용량은 최소한의 세포 수 또는 체중 단위당 최소한의 세포 수이거나, 또는 그보다 많다. 일부 측면에서, 원하는 용량으로 투여된 총 세포 중에서, 각 집단 또는 서브-유형은 원하는 결과 비로 (예컨대 CD4+ 대 CD8+ 비), 또는 그 근처에 존재하는데, 예컨대 그러한 비의 특정 용인 차이 내이거나 오류 내이다.

[0227] [0281] 일부 구체예에서, 세포는 하나 이상의 각 세포 집단 또는 서브-유형의 원하는 용량, 예컨대 CD4+ 세포의 원하는 용량 및/또는 CD8+ 세포의 원하는 용량의 용인되는 차이로 또는 그 이내로 투여된다. 일부 측면에서, 원하는 용량은 상기 서브-유형 또는 집단의 원하는 세포 수, 또는 상기 세포가 투여되는 대상체의 체중 단위당 원하는 그러한 세포의 수, 예컨대 세포/kg이다. 일부 측면에서, 원하는 용량은 최소한의 세포 수 또는 체중 단위당 최소한의 세포 수이거나, 또는 그보다 많다.

[0228] [0282] 따라서, 일부 구체예에서, 용량은 총 세포의 원하는 고정 용량 및 원하는 비에 기초하고, 및/또는 하나 이상의, 예를 들어 각각 개별적인 서브-유형 또는 서브-집단의 원하는 고정 용량에 기초한다. 따라서, 일부 구체예에서, 용량은 T 세포의 원하는 고정 또는 최소 용량 및 원하는 CD4+ 대 CD8+ 세포의 비에 기초하고 및/또는 CD4+ 및/또는 CD8+ 세포의 원하는 고정 또는 최소 용량에 기초한다.

[0229] [0283] 일부 구체예에서, 세포는 다수의 세포 집단 또는 서브-유형, 예컨대 CD4+ 및 CD8+ 세포 또는 서브 유형

의 원하는 결과 비의 용인 범위에서 또는 그 이내에서 투여된다. 일부 측면에서, 원하는 비는 특정 비일 수 있고 또는 비의 범위일 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 원하는 비 (예컨대 CD4+ 대 CD8+ 세포의 비)는 약 1:5 내지 약 5:1 (또는 약 1:5보다 크고, 약 5:1보다 작음), 또는 약 1:3 내지 약 3:1 (또는 약 1:3보다 크고, 약 3:1보다 작음), 예컨대 약 2:1 내지 약 1:5 (또는 약 1:5보다 크고, 약 2:1보다 작음)이고, 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, 상기 용인되는 차이는 상기 원하는 비의 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%, 및 이를 범위 사이의 임의의 수치를 포함하여 그 이내이다.

[0230] [0284] 특정 구체예에서, 세포의 수 및/또는 농도는 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)-발현 세포의 수를 지칭한다. 다른 구체예에서, 상기 세포의 수 및/또는 농도는 투여된 모든 세포, T 세포 또는 말초 혈액 단핵구 (PBM C)의 수 또는 농도를 말한다.

[0231] [0285] 일부 측면에서, 용량의 크기는 하나 이상의 기준에 기초하여 결정되는데, 예컨대 화학요법과 같은 이전 치료에 대한 환자의 반응, 대상체의 질환 부담, 예컨대 종양 부하, 벌크, 크기 또는 정도, 세기, 또는 전이 유형, 단계 및/또는 독성 결과, 예컨대 CRS, 대식세포 활성화 증후군, 종양 용해 증후군, 신경독성, 및/또는 투여되는 세포 및/또는 재조합 수용체에 대한 숙주 면역 반응률을 발병할 가능성 또는 이환률에 기초한다.

[0232] [0286] 일부 구체예에서, 세포와 조합하여 면역조절 화합물을 투여함으로써 세포의 팽창 또는 증식을 유의하게 증가시킬 수 있고, 이에 따라 대상체에 세포를 더 낮은 용량으로 투여할 수 있다. 경우에 따라, 제공된 방법은 면역조절 화합물 투여 없이 세포 요법제를 투여하는 방법에서의 용량보다 더 적은 용량, 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물을 투여하지 않고 세포 요법제를 투여하는 방법의 용량보다 적어도 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배 또는 10배 더 낮은 용량으로도, 동일하거나 더 좋은 치료 효과를 달성할 수 있다.

[0233] [0287] 일부 구체예에서, 예컨대, 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 2.25×10^7 범위이다. 일부 구체예에서, 세포의 용량은 적어도 또는 적어도 약 5×10^6 , 6×10^6 , 7×10^6 , 8×10^6 , 9×10^6 , 10×10^6 내지 약 15×10^6 재조합-수용체 발현 세포, 예컨대 CD8+인 세포를 발현하는 재조합-수용체의 세포 수를 함유한다. 일부 구체예에서, 이러한 용량, 이러한 세포의 표적 수는 투여된 조성물 중 재조합-수용체를 발현하는 총 세포에 관한다.

[0234] [0288] 일부 구체예에서, 예컨대, 더 낮은 용량은 대상체 체중 킬로그램 당 약 5×10^6 세포, 재조합 수용체 (예컨대 CAR)-발현 세포, T 세포, 및/또는 PBMCs, 예컨대 대상체 체중 킬로그램 당 그러한 세포를 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 1×10^5 개 미만으로 함유한다. 일부 구체예에서, 더 낮은 용량은 대상체 체중 킬로그램 당 그러한 세포를 약 1×10^5 , 2×10^5 , 5×10^5 , 또는 1×10^6 개 미만으로 함유하거나, 또는 전술한 임의의 2 수치 사이의 범위의 값으로 함유한다. 일부 구체예에서, 그러한 값이라 함은 재조합 수용체-발현 세포의 수를 가리키며; 다른 구체예에서, 이들은 투여된 총 세포, T 세포 또는 PBMCs의 수를 가리킨다.

[0235] [0289] 일부 구체예에서, 대상체는 세포를 복수 용량, 예컨대 2 이상의 용량 또는 복수의 연속적인 용량으로 투여받는다. 일부 구체예에서, 2 용량이 대상체에 투여된다. 일부 구체예에서, 대상체는 연속 용량을 투여받으며, 예컨대 제1 용량 투여로부터 대략 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21일 후에 제2 용량이 투여된다. 일부 구체예에서, 제1 용량에 이어 복수의 연속 용량이 투여되며, 예컨대 연속 용량 투여 후 부가적인 용량 또는 용량들이 투여된다. 일부 측면에서, 부가적인 용량으로 대상체에 투여되는 세포의 수는 제1 용량 및/또는 연속 용량과 동일 또는 유사하다. 일부 구체예에서, 부가적인 용량 또는 용량들은 선행 용량들보다 더 많다. 일부 구체예에서, 대상체에게 하나 이상의 후속 용량의 세포를 투여할 수 있다. 일부 구체예에서, 세포의 후속 용량은 세포의 제1 용량 투여 개시로부터 약 7일, 14일, 21일, 28일 또는 35일 이상 경과 후에 투여된다. 세포의 후속 용량은 제1 용량보다 많거나, 동일하거나 더 적을 수 있다. 일부 구체예에서,

T 세포 요법제의 투여, 예컨대 제1 및/또는 제2 용량의 세포의 투여를 반복할 수 있다.

[0236] [0290] 일부 구체예에서, T 세포 요법제, 예컨대 세포의 용량, 또는 세포의 분할 용량의 제1 용량의 투여는 예컨대, 레날리도마이드와 같은 면역조절화합물의 투여 전, 투여와 동시 또는 투여 후(후속하여 또는 후속적으로) 개시된다.

[0237] [0291] 일부 구체예에서, 세포의 용량, 또는 세포의 후속 용량은, 조합 요법에 따라 면역조절 화합물의 투여 개시와 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 세포의 용량, 또는 세포의 후속 용량은, 조합 요법에 따라 면역조절 화합물의 투여 개시와 같은 탈에 투여된다. 일부 구체예에서, 세포의 용량, 또는 세포의 후속 용량은, 조합 요법에 따라 면역조절 화합물의 투여 개시로부터 1일 이내, 2일 이내, 3일 이내, 4일 이내, 5일 이내, 6일 이내, 또는 7일 이내에 투여된다.

[0238] [0292] 일부 구체예에서, 세포의 용량, 또는 세포의 후속 용량은, 조합 요법에 따라 면역조절 화합물의 투여 시작 또는 개시에 앞서 투여된다. 일부 구체예에서, 세포의 용량은 제공된 조합 요법에 따라 면역조절 화합물의 투여로부터 적어도 또는 적어도 약 1시간, 적어도 또는 적어도 약 2시간, 적어도 또는 적어도 약 3시간, 적어도 또는 적어도 약 6시간, 적어도 또는 적어도 약 12시간, 적어도 또는 적어도 약 1일, 적어도 또는 적어도 약 2일, 적어도 또는 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 또는 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 또는 적어도 약 7일, 적어도 약 12일, 적어도 또는 적어도 약 14일, 적어도 약 15일, 적어도 또는 적어도 약 21일, 적어도 또는 적어도 약 28일, 적어도 약 30일, 적어도 또는 적어도 약 35일, 적어도 또는 적어도 약 42일, 적어도 약 60일 또는 적어도 약 90일 전에 투여된다.

[0239] [0293] 일부 구체예에서, 제공된 조합 요법에 따른 면역조절 화합물(예컨대, 레날리도마이드)은 면역요법제(예컨대, T 세포 요법제, 예컨대 CAR-T 세포 요법제)의 선행 투여가 면역요법제(예컨대, T 세포 요법제, 예컨대 CAR-T 세포 요법제)의 투여개시 직전 T 세포의 기능성에 비해 T 세포의 기능성 감소와 연관이 있거나 연관이 있을 가능성이 있는 때 또는 T 세포 요법의 개시 후 선행 시점에서 투여된다. 일부 구체예에서, 이 방법은 세포 요법, 예컨대, 입양 T 세포 요법의 세포의 용량의 투여 후, 그러나 면역조절 화합물의 투여 전, T 세포의 하나 이상의 기능, 예컨대, 혈액 내의 수준 또는 양에 의해 측정되는 바와 같은, 예컨대 세포의 팽창 또는 지속성, 또는 예컨대 섹션 III에 설명되는 바와 같이, 본 발명에 설명된 바람직한 결과 또는 다른 결과에 대해 대상체로부터의 샘플을 평가하는 것을 포함한다. 조합 요법의 투약에 관하여 평가 또는 결정하는 다양한 파라미터들이 섹션 III에 설명되어 있다.

B. 면역조절 화합물의 투여

[0241] [0294] 제공된 조합 요법, 조성물, 조합물, 키트 및 용도는 면역조절 화합물, 예컨대 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제, 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여를 포함하되, 이러한 면역조절 화합물은 T 세포 요법제의 투여, 예컨대, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포의 투여 전, 투여에 후속하여, 투여 도중, 투여와 동시 또는 거의 동시에 순차적으로 및/또는 간헐적으로 투여될 수 있다.

[0242] [0295] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 탈리도마이드의 구조 또는 기능성 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제인 면역조절 화합물의 한 부류이다.

[0243] [0296] 일부 구체예에서, 병변은 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억화합물인 면역조절 화합물을 투여함으로써 치료 및/또는 과괴된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 세레블론(CRBN)에 결합한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 CRBN E3 유비퀴틴-리가아제 복합체에 결합한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 CRBN 및 CRBN E3 유비퀴틴-리가아제 복합체에 결합한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 CRBN의 단백질 또는 유전자 발현을 상향 조절한다. 일부 측면에서, CRBN은 CRL4^{CRBN} E3 유비퀴틴 리가아제의 기질 아답터이며, 효소의 특이성을 조절한다. 일부 구체예에서, CRB 또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체에의 결합은 E3 유비퀴틴 리가아제 활성을 억제한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 KZF1(Ikaros) 및 IKZF3(Aiolos)의 유비퀴틴화를 유도하고 및/또는 IKZF1(Ikaros) 및 IKZF3(Aiolos)의 분해를 유도한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 CRL4^{CRBN} E3 유비퀴틴 리가아제에 의한 카제인 키나아제 1A1(CK1α)의 유비퀴틴화를 유도한다. 일부 구체예에서, CK1α의 유비퀴틴화는 CK1α 분해를 결과한다.

[0244] [0297] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 Ikaros(IKZF1) 전사 인자의 억화합물이다. 일부 구체예에서, 면역

조절 화합물은 Ikaros의 유비퀴틴화를 증가시킨다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 Ikaros의 분해를 증가시킨다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 Ikaros의 단백질 또는 유전자 발현을 하향 조절한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여는 Ikaros 단백질 수준의 감소를 일으킨다.

[0245] [0298] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 Aiolos (IKZF3) 전사 인자의 억화합물이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 Aiolos의 유비퀴틴화를 증가시킨다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 Aiolos의 분해를 증가시킨다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 Aiolos의 단백질 또는 유전자 발현을 하향 조절한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여는 Aiolos 단백질 수준의 감소를 일으킨다.

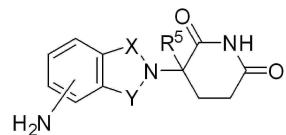
[0246] [0299] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 Ikaros (IKZF1) 및 Aiolos (IKZF3) 전사 인자 양자 모두의 억화합물이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 Ikaros 및 Aiolos 양자 모두의 유비퀴틴화를 증가시킨다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 Ikaros 및 Aiolos 양자 모두의 분해를 증가시킨다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 Ikaros 및 Aiolos 양자 모두의 단백질 또는 유전자 발현을 하향 조절한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여는 Ikaros의 단백질 수준 및 Aiolos의 단백질 수준 양자 모두의 감소를 일으킨다.

[0247] [0300] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 선택적 사이토카인 억제 약물 (SelCID)이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 포스포디에스터라아제-4 (PDE4)의 활성을 억제한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 CDC25 포스파타아제의 효소 활성을 억제한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 CDC25 포스파타아제의 세포내 트래피킹 (intracellular trafficking)을 변경시킨다.

[0248] [0301] 일부 구체예에서, 조합 요법에서 면역조절 화합물은 탈리도마이드 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1H-아소인돌-1,3(2H)-디온) 또는 탈리도마이드의 유사체 또는 유도체이다. 특정 구체예에서, 탈리도마이드 유도체는 유사한 생물학적 활성을 갖는 탈리도마이드의 구조적 변이체를 포함한다. 예시적인 탈리도마이드 유도체는 레날리도마이드 (REVLYMMUNOMODULATORY COMPOUNDTM; Celgene Corporation), 포말리 도마이드 (ACTIMMUNOMODULATORY COMPOUNDTM 또는 POMALYSTTM로도 알려짐; Celgene Corporation), CC-1088, CDC-501 및 CDC-801, 미국 특허 5,712,291; 7,320,991; 및 8,716,315; U.S. 출원 2016/0313300; 및 PCT 공개 WO 2002/068414 및 WO 2008/154252에 개시된 화합물을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0249] [0302] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 본 발명에 참조로서 포함되는 미국 특허 5,635,517에 기재되는 바와 같이 벤조 고리에서 아미노로 치환되는 1-옥소- 및 1,3 디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린이다.

[0250] [0303] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 다음의 화학식의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로서:

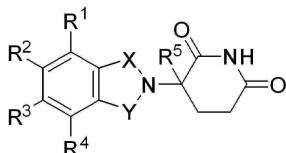


[0251]

[0252] 여기서, X 및 Y 중 하나는 -C(O)-이고 X 및 Y 중 다른 하나는 -C(O)-이거나 -CH₂-이고, R⁵는 수소 또는 저급 알킬이다. 일부 구체예에서, X는 -C(O)-이고 Y는 -CH₂-이다. 일부 구체예에서, X 및 Y 양자 모두는 -C(O)-이다. 일부 구체예에서, R⁵는 수소이다. 다른 구체예에서, R⁵는 메틸이다.

[0253] [0304] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)프탈 면역조절 화합물 및 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌 부류에 속하는 화합물인데, 예컨대 각각 참조로서 본 발명에 포함되는 미국 특허 6,281,230; 6,316,471; 6,335,349; 및 6,476,052, 및 국제 특허 출원 PCT/US97/13375 (국제 공개 WO 98/03502)에 개시된 것들이다.

[0254] [0305] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 다음의 화학식의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



[0255]

여기서,

[0256]

X 및 Y 중 하나는 $-C(O)-$ 이고 X 및 Y 중 다른 하나는 $-C(O)-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0258]

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

[0259]

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

[0260]

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

[0261]

단, X 및 Y이 $-C(O)-$ 이고,

[0262]

(i) 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 가 플루오로; 또는

[0263]

(ii) R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 중 하나가 아미노이면,

[0264]

 R^5 는 수소 외 다른 것이다.

[0265]

[0306] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 각각 참조로서 본 발명에 포함되는 미국 특허 7,091,353, 미국 특허 공개 2003/0045552, 및 국제 출원 PCT/US01/50401 (국제 공개 WO02/059106)에 기재되어 있는 이소인돌-면역조절 화합물 부류에 속하는 화합물이다. 예컨대, 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 [2-(2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일메틸]-아미드; (2-(2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일메틸)-카르밤산 3차-부틸 에스테르; 4-(아미노메틸)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온; N-(2-(2,6-디옥소-피페리딜-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일메틸)-아세트아미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}사이클로프로필-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-furyl카르복사미드; {N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)카르바모일}메틸 아세테이트; N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)카르바모일; 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.

[0266]

[0307] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 각각이 참조로서 본 발명에 포함되는 미국 특허 출원 공개 2002/0045643, 국제 공개 WO 98/54170, 및 미국 특허 6,395,754에 개시되는 이소인돌-면역조절 화합물 부류에 속하는 화합물이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 참조로서 본 발명에 포함되는 미국 특허 5,798,368에 개시되는 테트라 치환된 2-(2,6-디옥소피페르딘-3-일)-1-옥소이소인돌린이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 참조로서 본 발명에 포함되는 미국 특허 6,403,613에 개시되는 1-옥소 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 이소인돌린이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 양자 모두 참조로서 본 발명에 포함되는 미국 특허 6,380,239 및 미국 특허 7,244,759에 기재되는 바와 같이 인돌린 고리의 4- 또는 5-위치에서 치환된 1-옥소 또는 1,3-디옥소이소인돌린이다.

[0267]

[0308] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 2-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-4-카르바모일-부

티르산 또는 4-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-4-카르바모일-부티르산이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 4-카르바모일-4-[4-[(퓨란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일]-부티르산, 4-카르바모일-2-{4-[(퓨란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일}-부티르산, 2-{4-[(퓨란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일}-4-페닐카르바모일-부티르산, 또는 2-{4-[(퓨란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일}-펜탄디오산(pentanedioic acid)이다.

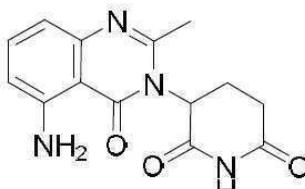
[0268] [0309] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 참조로서 본 발명에 포함되는 미국 특허 6,458,810에 기재되는 바와 같은 2-위치에서 2,6-디옥소-3-하이드록시피페리딘-5-일로 치환되는 이소인돌린-1-온 또는 이소인돌린-1,3-디온이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온, 또는 그의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정체, 클라스레이트 또는 다형체이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온이다.

[0269] [0310] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 [Oshima, K. et al., *Nihon Rinsho.*, 72(6):1130-5 (2014)]; [Millrine, D. et al., *Trends Mol Med.*, 23(4):348-364 (2017)]; 및 [Collins, et al., *Biochem J.*, 474(7):1127-1147 (2017)]에 기재되는 바와 같다.

[0270] [0311] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 탈리도마이드의 유도체이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 탈리도마이드의 구조 및/또는 기능성 유사체이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드, 포말리도마이드, 아바도마이드, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염이다.

[0271] [0312] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드, 포말리도마이드, 아바도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 아바도마이드의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드, 레날리도마이드의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형이다.

[0272] [0313] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 다음의 구조식



(화학식 I)

[0273] [0274] 을 갖는 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온으로도 알려진 아바도마이드, 또는 그의 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물; 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형 (이하 화합물 1)이다.

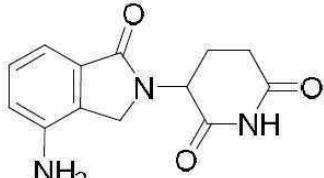
[0275] [0314] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온의 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온의 용매화물이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 화학식 I의 구조를 갖는다.

[0276] [0315] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온으로도 알려진 레날리도마이드이거나, 또는 그의 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물; 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형이다. 일부 구체예에서, 레날리도마이드는 2,6-피페리딘디온, 3-(4-아미노-1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소인돌-2-일)-, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-2,6-피페리딘디온, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-2,6-피페

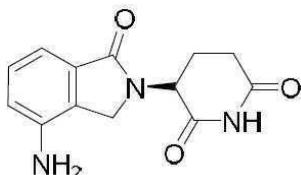
리딘디온, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온으로서, 이들 모두는 호환될 수 있고 또는, 그의 에난티오며 또는 에난티오머들의 혼합물; 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형이다.

[0277] [0316] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 (R)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 (S)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 (R)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온과 (S)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 혼합물이다.

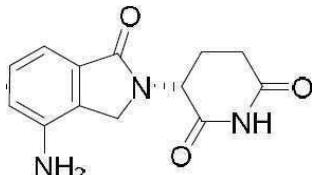
[0278] [0317] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은



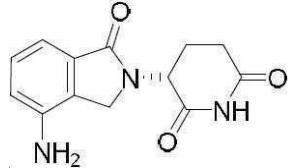
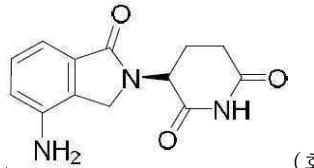
[0279] [0317] (화학식 II), 또는 그의 에난티오며 또는 에난티오머들의 혼합물; 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은



[0280] [0317] (화학식 IIA), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형이다. 다른 구체예에서, 면역조절 화합물은



[0281] [0317] (화학식 IIB), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형이다. 특정 구체예에서, 면역조절 화합물은



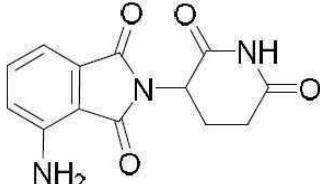
[0282] [0317] (화학식 IIA) 및 (화학식 IIB), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형의 혼합물을 포함한다.

[0283] [0318] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 에난티오며 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 (R)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온 및/또는 (S)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 용매화물이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 (RS)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온 및/또는 (S)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 수화물이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 (R)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온 및/또는 (S)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 약학적으로 허용가능한 염이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드, 또는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 화학식 II의 구조를 갖는다. 일부 구체예에서, 면역조절

화합물은 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 구조를 갖거나 또는 이들의 혼합물이다.

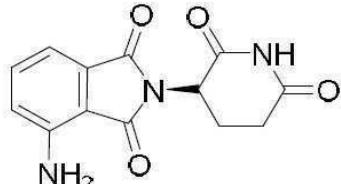
[0284]

[0319] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온으로도 알려진 포말리도마이드이거나, 또는 그의 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물; 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클래스레이트, 또는 다형이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은

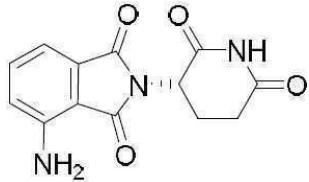


[0285]

(화학식 III), 또는 그의 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물; 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클래스레이트, 또는 다형이다. 일부 구체예에서, 면역조

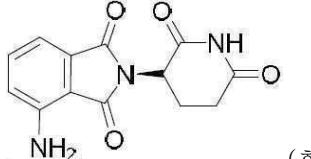


절 화합물은 (화학식 IIIA), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클래스레이트, 또는 다형이다. 다른 구체예에서, 면역조절 화합물은



[0286]

(화학식 IIIB), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클래스레이트, 또는 다형이다. 특정 구체예에서, 면역조절 화합물은



[0287]

(화학식 IIIA)과 (화학식 IIIB), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클래스레이트, 또는 다형의 혼합물이다.

[0288]

[0320] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클래스레이트, 또는 다형이다. 일부 구체예에서, 면역조절 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-디온, 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 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클래스레이트, 또는 다형이다. 일부 구체예에서, 면역조절 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 구체예에서, 면역조절 화합물은 (R)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 수화물이다. 일부 구체예에서, 면역조절 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 허용가능한 염이다. 일부 구체예에서, 면역조절 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 임의 비율의 혼합물이다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 화학식 III의 구조를 갖는다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 구조를 갖거나 또는 그의 혼합물이다.

[0289]

[0321] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드이거나 이를 포함한다. 레날리도마이드는 다발성 골수종, 결손 5q와 관련된 골수 이형성 증후군, 및 가장 최근에는 재발성/난치성 맨틀-세포 림프종 (MCL)의 치료

에 대하여 FDA 승인을 받았다. 레날리도마이드는 탈리도마이드의 합성 유도체이며, 현재 T 세포와 항원 제시 세포(APC) 사이의 면역 시냅스 형성의 시행을 포함하여 다중 면역조절 효과를 갖는 것으로 이해된다. 예를 들어, 일부 경우에는, 레날리도마이드가 T 세포 반응을 조절하여 CD4+ 및 CD8+ T 세포에서 인터루킨(IL)-2 생산을 증가시키고, Th2에서 Th1로의 T 헬퍼(Th) 반응의 이동을 유도하고, T 세포의 조절 하위세트(Tregs)의 증폭을 억제하고, 여포성 램프종(FL) 및 만성 램프성 백혈병(CLL)에서 면역학적 시냅스의 기능을 개선시킨다(Otahal et al., Oncoimmunology (2016) 5(4):e1115940). 레날리도마이드는 또한 다발성 골수종(MM) 환자에서 직접 종양세포파괴성(tumoricidal)을 갖고 지지 세포, 예컨대 램프성 조직의 미세환경에서 발견되는 간호-유사 세포(nurse-like cell)에 영향을 주어 CLL 종양 세포의 생존을 직접 및 간접적으로 조절한다.

1. 조성물 및 제형

[0290] [0322] 본 발명에 제공된 조합 요법, 조성물, 조합물, 키트 및 용도의 일부 구체예에서, 조합 요법제는 하나 이상의 조성물, 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물을 함유하는 의약 조성물로서 투여될 수 있다.

[0291] [0323] 일부 구체예에서, 조성물, 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물을 함유하는 의약 조성물은 희석제, 아쥬반트, 부형제, 또는 비히클 등, 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물 및/또는 세포가 함께 투여되는 담체를 포함할 수 있다. 적절한 약학적 담체의 예가 E. W. Martin의 "Remington's Pharmaceutical Sciences"에 설명되어 있다. 이러한 조성물은 환자에게 적절한 투여 형태를 제공할 수 있도록, 적절한 양의 담체와 함께 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 치료적 유효량을 일반적으로 순수한 형태로 함유한다. 이러한 약학적 담체는 멸균 액체, 예컨대, 물 및 예컨대 땅콩 기름, 대두유, 광물유, 참기름과 같은 페트롤륨, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일일 수 있다. 식염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액 역시 액상 담체, 특히 주사 가능한 용액을 위한 담체로서 사용될 수 있다. 의약 조성물은 희석제(들), 아쥬반트(들), 항유착제(들), 결합제(들), 코팅제(들), 충전제(들), 향료(들), 색소(들), 윤활제(들), 활택제(들), 보존제(들), 세제(들), 흡수제(들), 유화제(들), 약학적 부형제(들), pH 완충제(들), 또는 감미료(들), 및 이들의 조합을 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 액체, 고체, 동결건조 분말, 젤 형태 및/또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 측면에서, 담체의 선택은 부분적으로는 특정한 억제제에 의해 및/또는 투여 방법에 의해 결정된다.

[0292] [0324] 약학적으로 허용가능한 담체는 일반적으로 사용되는 용량 및 농도에서 수혜자에게 비독성이며, 이의 비제한적인 예로는: 포스페이트, 시트레이트 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드; 벤제토늄 클로라이드; 폐놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 폴리머; 글리신, 글루타민, 아스파라진, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신과 같은 아미노산; 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 비롯한 단당류, 이당류 및 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트화제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 슈가; 나트륨과 같은 염-형성 카운터-이온; 금속 복합체(예컨대 Zn-단백질 복합체); 및/또는 비-이온성 계면활성제 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 안정화제 및/또는 보존제를 들 수 있다. 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물을 함유하는 조성물은 동결건조될 수도 있다.

[0293] [0325] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 근육내, 정맥내, 피내, 복강내 주사, 피하, 종양내, 경막외, 코, 구강, 질, 직장, 국소, 국소, 귀, 흡입, 협측(예컨대 설하), 및 경피 투여 또는 임의의 경로를 비롯한 공기의 임의 경로에 의해 투여되도록 조성될 수 있다. 일부 구체예에서, 다른 투여 방식도 상정할 수 있다. 일부 구체예에서, 투여는 예컨대 정맥내 또는 피하 주사, 안구내(intraocular) 주사, 안구내(periocular) 주사, 망막하주사, 유리체내 주사, 경막내 주사, 사슬골하 주사, 맥락막내 주사, 전방내 주사, 결막하(subconjunctival) 주사, 결막하(subconjunctival) 주사, 서브테논(sub-Tenon's) 주사, 레트로전술 주사, 골반 주사, 또는 후방 점액 전달에 의할 수 있다. 일부 구체예에서, 투여는 비경구, 폐내 및 비강내, 및 국소 치료가 요망되는 경우 병변내 투여에 의한다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 주어진 용량은 단일 볼루스 투여에 의해 투여된다. 일부 구체예에서, 이는 다수의 볼루스 투여, 예를 들어 3일 이하의 기간 동안, 또는 연속 주입 투여에 의해 투여된다.

[0294] [0326] 일부 구체예에서, 투여는 치료 부위에 따라 국소, 국소 또는 전신 일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료를 필요로 하는 영역으로의 국소 투여는, 예를 들어 수술이 진행되는 동안 국소 주입, 국소 적용, 예를 들어 수술 후 상처 드레싱과 관련하여, 주사에 의해, 국소 주입에 의해. 카테터, 좌약 또는 임플란트에 의한 카테터에 의해 달성될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 또한 다른 생물학적 활성제와 함께 순차적으로, 간헐적으로 또

는 동일한 조성물로서 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 투여는 또한 제어 방출 제형 및 장치 제어 방출을 포함하는 제어 방출 시스템, 예를 들어 펌프에 의한 제어 방출 시스템을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 투여는 경구이다.

[0296] [0327] 일부 구체예에서, 약학적 및 치료적 활성 화합물 및 그의 유도체는 전형적으로 단위 투여 제형 또는 복수 투여 제형으로서 제형화 및 투여된다. 각각의 단위 용량은 목적하는 치료 효과를 나타내는데 충분한 미리 정해진 양의 치료적 활성 화합물을, 필요한 약학적 담체, 비히클 또는 화석제와 함께 함유한다. 일부 구체예에서, 단위 투여 제형의 예로는 적절한 양의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 유도체를 함유하는 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 혼탁액, 및 경구 용액 또는 혼탁액 및 오일 워터 에멀젼을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 단위 투여 제형은 앰풀, 시린지 또는 개별 포장된 정제 또는 캡슐에 함유될 수 있다. 단위 투여 제형은 여러 분획으로 나누어 투여하거나 또는 여러개를 한꺼번에 투여할 수 있다. 일부 구체예에서, 복수 투여 제형은 분리된 단위 투여 제형으로 투여될 단일 용기에 포장된 복수의 동일한 단위 투여 제형이다. 복수 투여 제형의 예로는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병 또는 파인트 또는 갤런들이 병을 들 수 있다.

[0297] [0328] 활성 성분은 마이크로캡슐, 콜로이드 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포좀, 알부민 마이크로스피어, 마이크로에멀젼, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀젼에 포획될 수 있다. 특정 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드를 함유하는 의약 조성물은 포접 복합체, 예컨대 사이클로덱스트린 포접 복합체 또는 리포솜으로서 제제화된다. 리포좀은 숙주 세포 (예를 들어, T-세포 또는 NK 세포)를 특정 조직으로 표적화하는 역할을 할 수 있다. 예컨대 문헌 [Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980), 및 미국특허 4,235,871, 4,501,728, 4,837,028, 및 5,019,369]에 설명된 것과 같은 다양한 방법을 이용하여 리포좀을 제조할 수 있다.

[0298] [0329] 일부 측면에서 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드를 함유하는 의약 조성물은 시간-방출, 지연 방출 및 지속 방출 전달 시스템을 사용하여, 조성물의 전달이, 치료하고자 하는 위치의 감작을 일으키는데 충분한 시간 동안 및 그 전에 일어나도록 할 수 있다. 다양한 유형의 방출 전달 시스템이 이용가능하며 알려져 있다. 이러한 시스템은 조성물의 반복 투여를 피할 수 있어, 대상체 및 의사의 편의성을 증가시킨다.

[0299] [0330] 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드를 함유하는 조성물은 또한 동결건조될 수 있다. 조성물은 투여 경로 및 목적하는 준비에 따라 습윤제, 분산제 또는 유화제 (예를 들어, 메틸셀룰로오스), pH 완충제, 겔화제 또는 점도 증진 첨가제, 보존제, 향미제, 색상 등과 같은 보조 물질을 함유할 수 있다. 적절한 준비를 위해 일부 측면에서 표준 텍스트를 참조 할 수 있다.

[0300] [0331] 항미생물 보존제, 항산화제, 킬레이트제 및 완충제를 포함하여 조성물의 안정성 및 무균성을 향상시키는 다양한 첨가제가 첨가될 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 흡수 지연제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용함으로써 주사용 의약 형태의 흡수 연장을 달성할 수 있다.

[0301] [0332] 지속 방출 제제가 제조될 수 있다. 서방성 제제의 적합한 예로는 항체를 함유하는 소수성 고형 중합체의 반투과성 매트릭스를 들 수 있으며, 이 매트릭스는 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐과 같은 성형 제품의 형태일 수 있다.

[0302] [0333] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드를 함유하는 조성물은 염, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 투여된다. 적합한 약학적으로 허용가능한 산부가염은 염산, 브롬화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산과 같은 무기산, 및 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 말산, 젖산, 푸마르산, 벤조산, 글리콜산, 글루콘산, 숙신산 및 아릴솔폰산, 예를 들어 p-톨루엔 솔폰산과 같은 유기산으로부터 유도된 것을 포함한다.

2. 면역조절 화합물 투여 스케줄

[0304] [0334] 일부 구체예에서, 제공된 조합 요법은 치료적 유효량의 면역조절 약물 (면역조절 화합물), 예를 들어 레날리도마이드 및 세포 요법제, 예컨대 T 세포 요법제 (예를 들어, CAR-발현 T 세포)을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0305] [0335] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여는, T 세포 요법제(예컨대, CAR-발현 T 세포)의 투여 전, 투여에 후속하여, 투여 도중, 투여와 동시 또는 거의 동시에 순차적으로 및/또는 간헐적으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이 방법은 T 세포 요법제의 투여에 앞서 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여를 개시하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 이 방법은 T 세포 요법제의 투여 후에 면역조

절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여를 개시하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 투여 스케줄은 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드를 T 세포 요법제의 투여와 동시에 개시하는 것을 포함한다.

[0306] [0336] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 주기적으로 투여된다. 일부 구체예에서, 이러한 주기, 즉 사이클은 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드를 투여한 다음, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드가 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지는 투여 기간을 포함한다. 일부 구체예에서, 예컨대 면역조절 화합물의 투여 개시로부터의 사이클의 총 일수는, 약 21일, 28일, 30일, 40일, 50일, 60일이거나 이를 초과한다.

[0307] [0337] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 개시는, 적어도 1 사이클에서 수행되며 T 세포 요법제의 투여 개시는 같은 날, 선택적으로 동시에 수행된다. 일부 구체예에서, 적어도 1 사이클에서의 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 개시는 T 세포 요법제의 투여 개시 전에 일어난다. 일부 구체예에서, 적어도 1 사이클에서의 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 개시는 T 세포 요법제의 투여 개시와 동시에 또는 같은 날에 수행된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 약 0 내지 30일, 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, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, T 세포 요법제의 투여 개시 전 약 96시간, 72시간, 48시간, 24시간, 12시간, 6시간 또는 1시간 이내에 투여된다.

[0308] [0338] 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드가 세포 요법제 (예컨대 T 세포 요법제, 예컨대 CAR-T 세포 요법제)에 앞서 주어지는 임의의 이러한 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여는, 세포 요법제의 투여가 개시될 때까지 및/또는 세포 요법제의 투여 개시 후 일정 시간 동안 규칙적인 간격으로 지속된다.

[0309] [0339] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 세포 요법제 (예컨대 T 세포 요법제, 예컨대 CAR-T 세포 요법제)의 투여 후에 투여되거나 추가로 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 세포 요법제 (예컨대 T 세포 요법제)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 구체예에서, 제공된 방법은 세포 요법제의 투여 개시 후 면역조절 화합물을, 예컨대 규칙적인 간격으로 지속적인 투여하는 것을 포함한다.

[0310] [0340] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 세포 요법제 (예컨대 T 세포 요법제, 예컨대 CAR-T 세포 요법제)의 투여 개시로부터 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 이상 경과 후에 투여된다.

[0311] [0341] 전술한 임의의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 세포 요법제 (예컨대 T 세포 요법제, 예컨대 CAR-T 세포 요법제)의 투여 개시 전 및 투여 개시 후에 투여된다.

[0312] [0342] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 개시는, 하기 시점들 또는 그 후, 선택적으로 직후 또는 1 내지 3일 후에 수행된다: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하게된 때; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소된 때; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소된 때; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포 (PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만인 때; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해 (remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발된 때; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸 때.

[0313]

[0343] 일부 구체예에서, 적어도 1 사이클에서의 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 개시는 T 세포 요법제의 투여 개시 후에 수행된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 개시는, T 세포 요법제의 투여 개시로부터 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 또는 적어도 약 12일, 적어도 약 14일, 적어도 또는 적어도 약 15일, 적어도 약 21일, 적어도 또는 적어도 약 24일, 적어도 약 28일, 적어도 약 30일, 적어도 약 35일 또는 적어도 약 42일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 후에 수행된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 개시는, T 세포 요법제의 투여 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후에 수행된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 개시는, T 세포 요법제의 투여 개시로부터 2 내지 28일 또는 7 내지 21일 후에 수행된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 개시는, T 세포 요법제의 투여 개시로부터 약 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 24일, 또는 28일 이상 경과 후에 수행된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 세포 요법제의 투여 개시 후 1일 수회, 1일 2회, 매일, 격일로, 1주 3회, 1주 2회, 또는 1주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 매일 투여된다. 일부 구체예에서 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 1일 2회 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 1일 3회 투여된다. 다른 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 격일로 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 매일(daily) 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 복수의 연속일의 투여 기간 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 30일을 초과하는 기간의 연속일 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 약 7 연속일을 초과하여, 약 14 연속일을 초과하여, 약 21 연속일을 초과하여, 약 21 연속일을 초과하여, 또는 약 28 연속일을 초과하는 기간 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 최대 21 연속일의 투여 기간 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 최대 21 연속일의 투여 기간 동안 투여되며 여기서 상기 사이클은 면역조절 화합물의 투여 개시로부터 30일을 초과하여 포함한다.

[0314]

[0344] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 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 이하, 또는 30 연속일 이하의 투여 기간 동안 투여된다. 특정 구체예에서, 레날리도마이드는 21일의 치료 사이클에 걸쳐 14일 동안 1일 1회 투여된다. 특정 구체예에서, 레날리도마이드는 28일의 치료 사이클에 걸쳐 21일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 14 연속일 이하의 투여 기간 동안 투여된다.

[0315]

[0345] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 복수의 연속일 동안 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드을 투여한 다음 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지는 사이클로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 휴지 기간은 약 1일 초과, 약 3 연속일 초과, 약 5 연속일 초과, 약 7 연속일 초과, 약 8 연속일 초과, 약 9 연속일 초과, 약 10 연속일 초과, 약 11 연속일 초과, 약 12 연속일 초과, 약 13 연속일 초과, 약 14 연속일 초과, 약 15 연속일 초과, 약 16 연속일 초과, 약 17 연속일 초과, 약 18 연속일 초과, 약 19 연속일 초과, 약 20 연속일 초과, 또는 약 21일 이상의 연속일을 초과하는 기간이다. 일부 구체예에서, 상기 휴지 기간은 7 연속일 초과, 14 연속일 초과, 21일 초과, 또는 28일을 초과하는 기간이다. 일부 구체예에서, 상기 휴지 기간은 약 14 연속일을 초과한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 사이클은 휴지 기간을 포함하지 않는다.

[0316]

[0346] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 적어도 1회 반복되는 사이클로 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 적어도 2 사이클, 적어도 3 사이클, 적어도 4 사이클, 적어도 5 사이클, 적어도 6 사이클, 적어도 7 사이클, 적어도 8 사이클, 적어도 9 사이클, 적어도 10 사이클, 적어도 11 사이클, 또는 적어도 12 사이클로 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24 사이클로 투여된다.

[0317]

[0347] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 1일 6회, 1일 5회, 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일로, 매 3일마다, 주2회, 주1회 또는 T 세포 요법제 투여 개시전 또는 개시 후 오직 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 T 세포 요법제의 투여 기간 전, 동안, 경과 동안, 및/또는 후에 규칙적인 간격으로 복수 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, T 세포 요법제의 투여에 앞서 규칙적인 간격으로 하나 이상의 용량으로 투여된다. 일부

구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, T 세포 요법제의 투여 후 규칙적인 간격으로 하나 이상의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 하나 이상의 용량의 투여는 T 세포 요법제의 용량의 투여와 동시에 일어날 수 있다.

[0318] [0348] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 용량, 빈도, 기간, 시기 및/또는 순서는, 예컨대 본 명세서의 섹션 III에 설명된 것들과 같이, 치료 결과의 평가 및/또는 스크리닝 단계의 특정한 역치 또는 결과 기준에 기초하여 결정된다.

[0319] [0349] 일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 치료적 유효량의 면역조절 화합물이 앞서 투여된 바 있는 대상체에게 세포 요법제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 대상체에게 재조합 수용체를 발현하는 세포의 용량을 투여하기 전에 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물을 이용한 치료는 용량의 세포를 투여하는 것과 동시에 일어난다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 용량의 세포를 투여한 후에 투여된다.

[0320] [0350] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21일 이상 동안 매일 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21일 이상 동안 1일 2회 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21일 이상의 기간 동안 1일 3회 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21일 이상의 기간 동안 격일로 투여된다.

[0321] [0351] 본 발명에 제공된 방법들의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드, 및 T 세포 요법제는 동시에 또는 거의 동시에 투여된다.

[0322] [0352] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대 레날리도마이드는, 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 약 0.1 mg 내지 50 mg, 약 0.1 mg 내지 25 mg, 약 0.1 mg 내지 10 mg, 약 0.1 mg 내지 5 mg, 약 0.1 mg 내지 1 mg, 약 1 mg 내지 100 mg, 약 1 mg 내지 50 mg, 약 1 mg 내지 25 mg, 약 1 mg 내지 10 mg, 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 100 mg, 약 5 mg 내지 50 mg, 약 5 mg 내지 25 mg, 약 5 mg 내지 10 mg, 약 10 mg 내지 100 mg, 약 10 mg 내지 50 mg, 10 mg 내지 25 mg, 약 25 mg 내지 100 mg, 약 25 mg 내지 50 mg 또는 약 50 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 양은 면역조절 화합물, 예컨대 레날리도마이드의 1일 1회 투여량이다.

[0323] [0353] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대 레날리도마이드는, 약 1 mg 내지 약 20 mg, 예컨대, 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg, 약 5 mg 내지 약 15 mg, 예를 들어 약 5 mg, 10 mg, 15 mg 또는 20 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 레날리도마이드는 약 10 µg/kg 내지 5 mg/kg, 예컨대, 약 100 µg/kg 내지 약 2 mg/kg, 약 200 µg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 400 µg/kg 내지 약 600 µg/kg, 예컨대 약 500 µg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 양은 면역조절 화합물, 예컨대 레날리도마이드의 1일 1회 투여량이다.

[0324] [0354] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는, 적어도 또는 적어도 약 0.1 mg/1일, 0.5 mg/1일, 1.0 mg/1일, 2.5 mg/1일, 5 mg/1일, 10 mg/1일, 25 mg/1일, 50 mg/1일 또는 100 mg/1일의 1일 총 투여량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 레날리도마이드의 용량은 약 25 mg/1일이다. 특정 구체예에서, 레날리도마이드의 용량은 약 10 mg/1일이다.

[0325] [0355] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대 레날리도마이드는, 약 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg을 초과하고 25 mg 미만인 양으로 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대 레날리도마이드는, 약 1 mg/1일, 2.5 mg/1일, 5 mg/1일, 7.5 mg/1일, 10 mg/1일, 15 mg/1일을 초과하고 25 mg/1일보다 적은 양으로 투여된다.

[0326] [0356] 전술한 임의의 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대 레날리도마이드는 경구 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대 레날리도마이드는 정제 또는 캡슐로서 투여된다.

[0327] [0357] 일부 구체예에서, 투여량, 예컨대 1일 투여량은, 하나 이상의 분할된 용량, 예컨대 2, 3, 또는 4개 용량으로 투여되거나 또는 단일 제형으로서 투여된다. 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 단독으로, 약학적으로 허용가능한 담체의 존재 하에, 또는 다른 치료제의 존재 하에 투여될 수 있다.

[0328] [0358] 예컨대 특정 제제 및 투여 경로에 따라 면역조절 화합물의 투여량을 더 많게 또는 더 적게 사용할 수 있다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 단독으로 투여되거나 또는 상기 화합물이 하나 이상의 약학적으로 허

용가능한 담체s, 부형제 또는 희석제와 혼합되어 있는 의약 조성물 형태로서 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 치료하고자 하는 장기 또는 조직에 국소적으로 또는 전신적으로 투여될 수 있다. 예시적인 투여 경로의 예로는 국소, 주사(예컨대 피하, 근육내, 피내, 복강내, 종양내 및 정맥내), 경구, 설하, 직장, 경피, 경비, 질 및 흡입 경로를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 투여 경로는 경구, 비경구, 직장, 코, 국소 또는 눈 경로이거나 흡입에 의한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 경구 투여된다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물은 캡슐, 정제 및 분말과 같은 고체 투여 제형, 또는 엘릭시르, 시럽 및 혼탁액과 같은 액체 투여 제형으로서 경구 투여된다.

[0329] [0359] 일단 환자의 질병이 호전되면, 예방적인 또는 치료 유지에 적합한 용량으로 조정할 수 있다. 예를 들어, 투여량 또는 투여 빈도 또는 양자 모두를, 증상의 함수로서, 목적하는 치료 또는 예방 효과가 유지되는 수준으로 감소시킬 수 있다. 만일 증상이 적절한 수준으로 완화되었으면, 치료를 중단할 수 있다. 그러나, 환자는, 증상이 재발할 경우 장기적으로 간헐적인 치료를 필요로 할 수 있다. 환자는 또한 장기적으로 만성 치료를 필요로 할 수도 있다.

C. 림프구고갈 치료(Lymphodepleting Treatment)

[0330] [0360] 일부 측면에서, 제공된 방법은 T 세포 요법제의 투여 개시 전 또는 투여 개시와 동시에, 하나 이상의 림프구고갈 치료를 수행하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 림프구고갈 치료는 사이클로포스파미드와 같은 포스파미드의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 림프구고갈 치료는 플루다라빈의 투여를 포함할 수 있다.

[0332] [0361] 일부 측면에서, 면역고갈 (예컨대 림프구고갈) 요법을 받는 사전 컨디셔닝(preconditioning) 대상체는 입양 세포 요법 (ACT)의 효과를 향상시킬 수 있다. 사이클로스포린과 플루다라빈과의 조합을 비롯한, 림프구고갈 제제를 이용한 사전 컨디셔닝은, 전달된 세포의 반응 및/또는 지속성을 향상시키는 것을 포함하여, 세포 치료에서 전달된 종양 침윤 림프구 (TIL) 세포의 효능을 향상 시키는데 효과적이었다. 예컨대 참조: Dudley et al., Science, 298, 850-54 (2002); Rosenberg et al., Clin Cancer Res, 17(13):4550-4557 (2011). 마찬가지로, CAR+ T 세포의 맥락에서, 일부 연구에서는 림프구고갈 제제, 가장 일반적으로 사이클로포스파미드, 플루다라빈, 벤다무스틴 또는 이들의 조합을 통합시켰으며, 때때로 저선량 방사선 조사를 동반시켰다. 참조; 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.

[0333] [0362] 이러한 사전 컨디셔닝은 치료의 효능을 약화시킬 수 있는 하나 이상의 다양한 결과의 위험을 감소시키는 것을 목표로 수행될 수 있다. 여기에는 T 세포, B 세포, NK 세포가 IL-2, IL-7 및/또는 IL-15와 같은 사이토카인의 활성화 또는 항상성을 위해 TIL과 경쟁하는 "사이토카인 싱크(cytokine sink)"라고 알려진 현상; 조절 T 세포, NK 세포 또는 면역계의 다른 세포에 의한 TIL 억제; 종양 미세환경에서 음성 조절제의 영향이 포함된다. Muranski 등, Nat Clin Pract Oncol. 12 월; 3 (12) : 668-681 (2006)].

[0334] [0363] 그러므로 일부 구체예에서, 제공된 방법은 대상체에게 림프구고갈 치료를 실시하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 세포 용량 투여 전에 대상체에게 림프구고갈 요법을 실시하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 림프구고갈 치료는 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파미드와 같은 화학요법제를 함유한다. 일부 구체예에서, 세포의 투여 및/또는 림프구갈 치료는 외래 환자 전달을 통해 수행된다.

[0335] [0364] 일부 구체예에서, 상기 방법은 세포 용량 투여 전에 대상체에게 사이클로포스파미드, 플루다라빈 또는 그의 조합과 같은 림프구고갈 제제 또는 화학요법제와 같은 사전 컨디셔닝 제제를 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 대상체는 첫번째 또는 후속 용량 투여로부터 적어도 2 일 전에, 예를 들어 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7 일 전에 사전 컨디셔닝 제제를 투여받을 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체는 세포 용량 투여 전 7 일 이내, 예를 들어 6, 5, 4, 3 또는 2 일 이내에 사전 컨디셔닝 제제를 투여받는다.

[0336] [0365] 일부 구체예에서, 대상체는 약 20 mg/kg 내지 100 mg/kg, 예컨대 약 40 mg/kg 내지 80 mg/kg의 용량의 사이클로포스파미드로 사전 컨디셔닝된다. 일부 측면에서, 대상체는 약 60 mg/kg의 사이클로포스파미드로 사전 컨디셔닝된다. 일부 구체예에서, 플루다라빈은 단일 투여로 투여되거나 또는 다회 투여, 예컨대 매일, 격일, 또는 매 3일마다 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 사이클로포스파미드는 1 일 또는 2일 동안 1일 1회 투여된다.

[0337] [0366] 일부 구체예에서, 림프구고갈 제제가 플루다라빈을 포함하는 경우, 대상체는 플루다라빈을 약 1 mg/m²

내지 100 mg/m^2 , 예컨대 약 10 mg/m^2 내지 75 mg/m^2 , 15 mg/m^2 내지 50 mg/m^2 , 20 mg/m^2 내지 30 mg/m^2 , 또는 24 mg/m^2 내지 26 mg/m^2 의 용량으로 투여받는다. 일부 경우, 대상체는 25 mg/m^2 의 플루다라빈을 투여받는다. 일부 구체예에서, 플루다라빈은 단일 용량으로 투여되거나 또는 매일, 격일 또는 매 3일마다 제공되는 것과 같은 복수 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 플루다라빈은 1 일 내지 5 일 동안, 예를 들어 3 일 내지 5 일 동안 매일 투여된다.

[0338] [0367] 일부 구체예에서, 림프구고갈 제제는 사이클로포스파미드 및 플루다라빈의 조합과 같은 제제의 조합을 포함한다. 따라서, 이러한 제제의 조합은 사이클로포스파미드를 전술한 것과 같은 임의의 용량 또는 투여 스케줄로, 그리고 플루다라빈을 전술한 것과 같은 임의의 용량 또는 투여 스케줄로 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 측면에서, 대상체는 세포 투여 전에, 60 mg/kg ($\sim 2 \text{ g/m}^2$)의 사이클로포스파미드 및 3 내지 5 용량의 25 mg/m^2 플루다라빈을 투여받는다.

[0339] [0368] 예시적인 한 가지 투여 요법으로서, 1차 용량 투여에 앞서, 대상체는 세포 투여 1일 전에 면역조절 화합물과 사이클로포스파미드 및 플루다라빈 (CY/FLU)의 림프구고갈 사전 컨디셔닝 화학요법을, CAR-밸현 세포의 1차 투여로부터 적어도 2일 전에, 일반적으로 상기 세포 투여 전 7일 이내에 투여받는다. 또 다른 예시적인 투여 계획에서, 대상체는 면역조절 화합물을 세포 투여로부터 수일 후, 예컨대 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 또는 14일을 초과한 후에 투여받는다. 경우에 따라, 예컨대, 사이클로포스파미드는 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여로부터 24 내지 27일 후에 투여받는다. 사전 컨디셔닝 처리 후, 대상체에게 전술한 바와 같은 CAR-밸현 T 세포의 용량을 투여한다.

[0340] [0369] 일부 구체예에서, 세포 용량의 주입 전에 사전 컨디셔닝 제제의 투여는 치료 결과를 개선시킨다. 예를 들어, 일부 측면에서, 사전 컨디셔닝은 그 용량으로 치료 효능을 향상시키거나, 대상체에서 재조합 수용체-밸현 세포 (예를 들어, CAR-밸현 세포, 예컨대 CAR-밸현 T 세포)의 지속성을 증가시킨다. 일부 구체예에서, 사전 컨디셔닝 처리는 세포 투여 후, 주어진 기간 후에 최소한도의 잔여 또는 분자 검출가능한 질환도 나타내지 않으면서 대상체가 살아있는 무병 생존을 증가시킨다. 일부 구체예에서, 무병 생존 중앙값까지의 시간이 증가된다.

[0341] [0370] 일단 세포가 대상체 (예컨대 사람)에 투여되면, 일부 측면에서 조작된 세포 집단의 생물학적 활성은 다수의 공지된 방법 중 임의의 방법에 의해 측정된다. 평가할 파라미터는 생체내에서 예를 들어, 이미징 또는 생체외에서, 예를 들어 ELISA 또는 유세포 계측법에 의한, 조작된 또는 천연의 T 세포 또는 다른 면역 세포의 항원에 대한 특이적 결합을 포함한다. 특정 구체예에서, 조작된 세포가 표적 세포를 파괴하는 능력은 예를 들어 문헌 [Kochenderfer et al., J. Immunotherapy, 32(7): 689-702 (2009), 및 Herman et al. J. Immunological 방법, 285(1): 25-40 (2004)]에 설명된 세포독성 분석과 같은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 구체예에서, 세포의 생물학적 활성은 또한 CD107a, IFN γ , IL-2 및 TNF와 같은 특정 사이토인의 발현 및/또는 분비를 분석함으로써 측정될 수 있다. 일부 측면에서, 생물학적 활성은 종양 부담 또는 부하의 감소와 같은 임상적 결과를 평가함으로써 측정된다. 일부 측면에서, 독성 결과, 세포의 지속성 및/또는 확장, 및/또는 숙주 면역 반응의 존재 또는 부재가 평가된다.

[0342] [0371] 일부 구체예에서, 세포 용량의 주입 전에 사전 컨디셔닝 제제의 투여는 용량으로 대상체에서 치료 효과를 개선하거나 또는 재조합 수용체-밸현 세포(예를 들어, CAR-밸현 T 세포와 같은 CAR-밸현 세포)의 지속성을 증가시킴으로써 치료 결과를 향상시킨다. 그러므로, 일부 구체예에서, 면역조절 화합물과 세포 요법과의 조합 요법인 방법에서 주어지는 사전 컨디셔닝 제제의 용량은 면역조절 화합물이 사용되지 않는 방법에서 주어지는 용량보다 높다.

II. T 세포 요법 및 조작된 세포

[0343] [0372] 일부 구체예에서, 제공된 조합 요법에서 사용되기 위한 T 세포 요법은 질병 또는 질병 상태와 연관된 분자를 인식하고 및/또는 이에 특이적으로 결합하여, 그러한 분자와 결합시 그러한 분자에 대한 변역 반응과 같은 반응을 일으키도록 설계된 재조합 수용체를 발현하는 조작된 세포를 투여하는 것을 포함한다. 수용체에는 키메라 수용체s, 예컨대, 키메라 항원 수용체s (CARs), 및 트랜스제닉 T 세포 수용체s (TCRs)를 비롯한 여타의 트랜스제닉 항원 수용체가 포함될 수 있다.

[0344] [0373] 일부 구체예에서, 세포는 조작된 수용체, 예를 들어 조작된 항원 수용체, 예를 들어 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 함유하거나 또는 함유하도록 조작된다. 또한 그러한 세포들로 이루어지는 집단(population), 그러한 세포를 함유하고 및/또는 그러한 세포로 풍부된 조성물, 예컨대 그 안에서 T 세포 또는

CD8+ 또는 CD4+ 세포와 같은 특정 유형의 세포가 풍부되거나 또는 선택된 것이 제공된다. 조성물 중에는 입양 세포 치료와 같은 투여용의 의약 조성물 및 제형이 있다. 또한 대상체 예컨대 환자에게 세포와 조성물을 투여하는 치료 방법도 제공된다.

[0346] [0374] 따라서, 일부 구체예에서, 세포는 유전 공학을 통해 도입되는 하나 이상의 핵산을 포함하고, 이에 의해 그러한 핵산의 재조합 또는 유전적으로 조작된 생성물을 발현한다. 일부 구체예에서, 유전자 전달은 우선 세포를 자극시킴으로써, 예컨대, 사이토카인 또는 활성화 마커의 발현에 의해 측정되는 바 증식, 생존 및/또는 활성화와 같은 반응을 유도하는 자극과 세포를 조합시킨 후, 활성화된 세포를 형질도입시키고, 임상 적용에 충분한 수로 배양 증식시킴으로써 탈성된다.

A. 재조합 수용체

[0348] [0375] 세포는 일반적으로 재조합 수용체, 예컨대 항원 수용체, 예컨대 기능적 비-TCR 항원 수용체, 예컨대 키메라 항원 수용체 (CAR) 및 다른 항원-결합 수용체, 예컨대 트랜스제닉 T 세포 수용체 (TCR)를 발현한다. 또한, 수용체 중에는 기타 키메라 수용체가 있다.

1. 키메라 항원 수용체 (CAR)

[0350] [0376] 일부 구체예에서, 제공된 구체예에서 사용되는, T 세포와 같은 조작된 세포는 특정 세포 유형의 표면에서 발현되는 항원과 같은, 특정 항원(또는 마커 또는 리간드)에 대한 특이성을 갖는 CAR을 발현한다. 일부 구체예에서, 상기 항원은 폴리펩타이드이다. 일부 구체예에서, 이는 탄수화물 또는 다른 분자이다. 일부 구체예에서, 상기 항원은 정상 세포 또는 비-표적화된 세포 또는 조직과 비교하여, 질환 또는 질병 상태의 세포, 예를 들어, 종양 또는 병원성 세포에서 선택적으로 발현되거나 과발현된다. 다른 구체예에서, 항원은 정상 세포 상에서 발현되고 및/또는 조작된 세포 상에서 발현된다.

[0351] [0377] 특정 구체예에서, 재조합 수용체, 예컨대 키메라 수용체는 세포내 시그널링 영역을 함유하는데, 이는 세포질 시그널링 도메인 또는 영역 (세포내 시그널링 도메인 또는 영역으로도 불림), 예를 들어 T 세포에서 1차 활성화 시그널을 유도할 수 있는 세포질 (세포내) 영역, 예컨대 T 세포 수용체 (TCR) 요소의 세포질 시그널링 도메인 또는 영역 (예컨대, CD3-제타 (CD3 ζ) 사슬의 제타 사슬의 세포질 시그널링 도메인 또는 영역 또는 그의 기능적 변이체 또는 시그널링 부분)을 포함하고 및/또는 면역수용체 티로신계 활성화 모티프 (ITAM)를 포함한다.

[0352] [0378] 일부 구체예에서, 키메라 수용체는 리간드 (예컨대 항원)에 특이적으로 결합하는 세포외 결합 도메인을 더 함유한다. 일부 구체예에서, 키메라 수용체는 항원에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-인식 도메인을 함유하는 CAR이다. 일부 구체예에서, 항원과 같은 리간드는 세포 표면에서 발현되는 단백질이다.

[0353] [0379] 일부 구체예에서, CAR은 TCR-유사 CAR이고 항원은 TCR처럼, 주요 조직적합성 복합체(MHC) 분자 맥락에서 세포 표면에서 인식되는, 세포내 단백질의 웨პ타이드 항원과 같은 가공된 웨პ타이드 항원이다. 일반적으로, 웨პ타이드-MHC 복합체에 대한 TCR-유사 특이성을 나타내는 항체 또는 항원 결합 단편을 함유하는 CAR은 또한 TCR-유사 CAR로 지칭될 수 있다. 일부 구체예에서, TCR-유사 CAR의 MHC-웨პ타이드 복합체에 특이적인 세포외 항원 결합 도메인은 하나 이상의 세포내 시그널링 요소와 연결되는데, 일부 측면에서 링커 및/또는 막판통 도메인(들)을 통해서이다. 일부 구체예에서, 이러한 분자는 전형적으로 TCR과 같은 천연 항원 수용체를 통한 시그널, 및 임의로, 공자극 수용체와 조합되는 이러한 수용체를 통한 시그널을 모방하거나 이와 비슷할 수 있다.

[0354] [0380] CAR을 포함하는 예시적인 항원 수용체 및 이러한 수용체를 조작하고 세포내로 도입시키는 방법은, 예를 들어 국제특허출원공개 번호 WO200014257, WO2013126726, WO2012/129514, WO2014031687, WO2013/166321, WO2013/071154, WO2013/123061, WO2016/0046724, WO2016/014789, WO2016/090320, WO2016/094304, WO2017/025038, WO2017/173256, 미국특허출원공개 번호 US2002131960, US2013287748, US20130149337, 미국특허 Nos. 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 유럽특허출원 번호 EP2537416, 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 설명되어 있다. 일부 측면에서, 항원 수용체는 미국특허 7,446,190에 기재된 바와 같은 CAR 및 국제특허 출원공개 WO/2014055668 A1에 기재된 것들을 포함한다. CAR의 예는 전술한 간행물, 예컨대 WO2014031687, US 8,339,645, US 7,446,179, US 2013/0149337, 미국특허 7,446,190, 미국특허 8,389,282, [Kochenderfer *et al.*, 2013, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10, 267-276 (2013)]; [Wang *et al.* J.

Immunother. 35(9): 689-701, (2012)]; 및 [Brentjens et al., Sci Transl Med. 5(177) (2013)] 중 어느 하나에 개시된 CAR을 포함한다. 또한, WO2014031687, US 8,339,645, US 7,446,179, US 2013/0149337, 미국특허 7,446,190, 및 미국특허 8,389,282 참조. CAR과 같은 키메라 수용체는 일반적으로 세포외 항원 결합 도메인, 예컨대 항체 분자의 일부분, 일반적으로 항체의 가변 중쇄 (VH) 영역 및/또는 가변 경쇄 (VL) 영역, 예컨대 scFv 항체 단편을 포함한다.

[0355] 일부 구체예에서, CAR은 특정 항원 (또는 마커 또는 리간드)에 대한 특이성을 가지고 구성되는데, 예컨대 임양 요법에 의하여 표적화되는 특정 세포 유형에서 발현되는 항원, 예컨대 암 마커 및/또는 완충 반응 (dampening response)을 유도하려는 목적의 항원, 예컨대 정상 세포 또는 비-질환 세포 유형 상에서 발현되는 항원이다. 따라서, CAR은 전형적으로 그의 세포외 부분에 하나 이상의 항원 결합 분자, 예컨대 하나 이상의 항원-결합 단편, 도메인 또는 일부분, 또는 하나 이상의 항체 가변 도메인 및/또는 항체 분자를 포함한다. 일부 구체예에서, CAR은 항체 분자의 항원-결합 부분 또는 부분들을 포함하는데, 예컨대 모노클로날 항체 (mAb)의 가변 중쇄 (VH) 및 가변 경쇄 (VL)로부터 유래되는 단일-쇄 항원 단편 (scFv), 또는 단일 도메인 항체 (sdAb), 예컨대 sdFv, 나노바디, V_H 및 V_{NAR}이다. 일부 구체예에서, 항원-결합 단편은 가요성 링커에 의해 연결된 항체 가변 영역을 포함한다.

[0356] CAR에 포함된 항원 결합 도메인에는 항체 단편이 있다. "항체 단편" 또는 "항원-결합 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부분을 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 말한다. 항체 단편의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디; 선형 항체; 중쇄 가변(V_H) 영역, 단일-사슬 항체 분자, 예컨대 scFv 및 V_H 영역만을 포함하는 단일 도메인 항체; 및 항체 단편으로부터 형성되는 다중 특이적 항체를 포함한다. 특정 구체예에서, 항체는 중쇄 가변(V_H) 영역 및/또는 경쇄 가변(V_L)영역, 예컨대 scFv을 포함하는 단일-사슬 항체 단편이다.

[0357] 특정 구체예에서, 다중특이 결합 분자, 예컨대, 다중특이 CAR와 같은 다중특이 키메라 수용체는, 예컨대 이중특이 항체, 다중특이 단일-사슬 항체, 예컨대, 디아바디, 트리바디, 및 테트라바디, 탄뎀 디-scFvs, 및 탄뎀 트리-scFvs를 비롯한 임의의 다중특이 항체를 포함할 수 있다.

[0358] 단일-도메인 항체 (sdAbs)는 항체의 중쇄 가변 영역의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 영역의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 구체예에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체이다.

[0359] 항체 단편은 다양한 기술에 의해 제조될 수 있으며, 예컨대 온전한 항체의 단백질 분해성 소화 및 재조합 숙주 세포에 의한 생산이 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 구체예에서, 항체는 재조합적으로-생산된 단편인데, 예를 들어 자연적으로 존재하지 않는 배열을 포함하는 단편, 예컨대 웨타이드 링커와 같은 합성 링커에 의해 결합되는 2 개 이상의 항체 영역 또는 사슬을 갖는 것들, 및/또는 자연적으로-존재하는 온전한 항체의 효소 소화에 의해 생성될 수 없는 것들이다. 일부 구체예에서, 상기 항체 단편은 scFv이다.

[0360] 일부 구체예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 단일-사슬 항체 단편, 예컨대 단일 사슬 가변 단편 (scFv) 또는 디아바디 또는 단일 도메인 항체 (sdAb)이다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 V_H 영역만을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 중쇄 가변(V_H) 영역 및 경쇄 가변(V_L) 영역을 포함하는 scFv이다.

[0361] 일부 구체예에서, 수용체에 의해 표적화되는 항원은 폴리펩타이드이다. 일부 구체예에서, 이것은 탄수화물이거나 다른 분자이다. 일부 구체예에서, 항원은 정상 또는 표적화되지 않은 세포 또는 조직과 비교시, 질병 또는 질병 상태의 세포, 예컨대, 종양 또는 병원성 세포에서 선택적으로 발현되거나 과발현된다. 다른 구체예에서, 항원은 정상 세포에서 발현되거나 및/또는 조작된 세포에서 발현된다.

[0010] 특정 구체예에서, 항원은 αvβ6 인테그린 (avb6 인테그린), B 세포 성숙 항원 (BCMA), B7-H3, B7-H6, 탄산탈수효소 9 (CA9, CAIX 또는 G250으로도 알려짐), 암-고환 항원, 암/고환 항원 1B (CTAG, NY-ESO-1 및 LAGE-2로도 알려짐), 암태아성 항원 (CEA), 사이클린, 사이클린 A2, C-C 모티프 캐모카인 리간드 1 (CCL-1), CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD123, CD133, CD138, CD171, 콘드로이틴 살레이트 프로테오글리칸 4 (CSPG4), 표피 성장 인자 단백질 (EGFR), 절단된(truncated) 표피 성장 인자 단백질 (tEGFR), III형 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 상동체 5 또는 FCRL5로도 알려짐), 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 커플링된 수용체 5D (GPCR5D), Her2/neu (수용체 티로신 키나아제 erb-B2), Her3 (erb-B3), Her4 (erb-B4), erbB 다이머, 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-22R α), IL-13 수용체 알파 2 (IL-13R α 2), 키나아제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, L1 세포 부착 분자 (L1-CAM), L1-CAM의 CE7에 피토프, 류신 리치 리피트 함유 8 패밀리 멤버 A (LRRC8A), Lewis Y, 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A10, 메소텔린 (MSLN), c-Met, 쥐의 사이토메갈로바이러스 (CMV), 뮤신 1 (MUC1), MUC16, 내추럴 퀄러 그룹 2 멤버 D (NKG2D) 리간드, 멜란 A (MART-1), 신경 세포 부착 분자 (NCAM), 종양태아성 항원, 흑색종의 우선 발현된 항원 (PRAME), 프로게스테론 수용체, 전립선 특이 항원, 전립선 줄기 세포 항원 (PSCA), 전립선 특이 막 항원 (PSMA), 수용체 티로신 키나아제 유사 오편 수용체 1 (ROR1), 서바이빈, 영양막 당단백질 (5T4로도 알려진 TPBG), 종양-관련 당단백질 72 (TAG72), 티로시나제 관련 단백질 1 (TRP1, TYRP1 또는 gp75로도 알려짐), 티로시나제 관련 단백질 2 (TRP2, 도파크롬 토토마라제, 도파크롬 엘타-이소마라제 또는 DCT로도 알려짐), 혈관 상피성장인자 수용체 (VEGFR), 혈관 상피성장인자 수용체 2 (VEGFR2), 월름 종양 1 (WT-1), 병원체-특이 또는 병원체-발현된 항원, 또는 범용 태그와 관련된 항원, 및/또는 바이오티닐화 분자, 및/또는 HIV, HCV, HBV 또는 다른 병원체에 의해 발현된 분자들이거나 이들을 포함한다. 일부 구체예에서 수용체에 의해 표적화된 항원들로는 공지의 몇몇 B 세포 마커와 같은, B 세포 악성종양과 관련된 항원을 들 수 있다. 일부 구체예에서, 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30이거나 이들을 포함한다.

[0363] [0388] 일부 구체예에서, 항원은 병원체-특이 또는 병원체-발현된 항원이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 항원은 바이러스 항원 (예컨대 HIV, HCV, HBV, 등으로부터의 바이러스 항원), 세균 항원s, 및/또는 기생충 항원이다.

[0364] [0389] 일부 구체예에서, CAR은 BCMA, 예컨대 인간 BCMA에 특이적인 항-BCMA CAR이다. 마우스 항-인간 BCMA 항체 및 인간 항-인간 BCMA 항체를 비롯한 항-BCMA 항체를 함유하는 키메라 항원 수용체, 및 이러한 키메라 수용체를 발현하는 세포에 대하여는 이미 설명된 바 있다. 예컨대 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 WO2017173256를 참조할 수 있다. 일부 구체예에서, 항-BCMA CAR은 WO 2016/090320 또는 WO2016090327에 설명된 항체로부터 유래된 가변 중쇄 (V_H) 및/또는 가변 경쇄 (V_L) 영역을 함유하는, scFv와 같은, 항원-결합 도메인을 함유한다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 가변 중쇄 (V_H) 및 가변 경쇄 (V_L) 영역을 함유하는 항체 단편이다. 일부 측면에서, V_H 영역은 SEQ ID NOs: 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% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열이거나 또는 이를 포함하고; 및/또는 V_L 영역은 SEQ ID NOs: 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% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열이거나 또는 이를 포함한다.

[0365] [0390] 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 30에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO:31에 제시된 V_L 을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 32에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO:33에 제시된 V_L 을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 35에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO:35에 제시된 V_L 을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 36에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO:37에 제시된 V_L 을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 38에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO:39에 제시된 V_L 을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 40에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 41에 제시된 V_L 을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 42에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 43에 제시된 V_L 을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 770에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 78에 제시된 V_L 을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 79에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 80에 제시된 V_L 을 포함

한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 81에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 82에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 83에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 84에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 85에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 86에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 87에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 88에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 89에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 90에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 91에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 92에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 93에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 94에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 95에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 96에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 97에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 98에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 99에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 100에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 101에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 102에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 103에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 104에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 105에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 106에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 107에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 108에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 109에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 110에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 111에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 112에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 181에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 182에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 183에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 184에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 185에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 186에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv와 같은 항원-결합 도메인은, SEQ ID NO: 187에 제시된 V_H 및 SEQ ID NO: 188에 제시된 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, V_H 또는 V_L은 전술한 임의의 V_H 또는 V_L 서열에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내고, BCMA에 대한 결합을 유지하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, V_H 영역은 V_L 영역에 대해 아미노-말단이다. 일부 구체예에서, V_H 영역은 V_L 영역에 대해 카르복시-말단이다. 일부 구체예에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄는 링커에 의해 연결된다. 일부 구체예에서, 링커는 SEQ ID NO: 70, 72, 73, 74 또는 189에 제시되어 있다.

[0366]

[0391] 일부 구체예에서, CAR은 CD19, 예컨대 인간 CD19에 대해 특이적인 항-CD19 CAR이다. 일부 구체예에서 항원-결합 도메인은 일부 측면에서 scFv 일 수 있는, FMC63로부터 유래된 V_H 및/또는 V_L를 포함한다. 일부 구체예에서 scFv 및/또는 V_H 도메인은 FMC63로부터 유래된다. FMC63은 일반적으로 CD19 of 인간 기원의 CD19를 발현하는 Nalm-1 및 -16 세포에 대해 발생된 마우스 모노클로날 IgG1 항체를 가리킨다 (Ling, N. R., et al. (1987). *Leucocyte typing III*. 302). FMC63 항체는 각각 SEQ ID NOS: 44, 45에 제시된 CDRH1 및 H2, 및 SEQ ID NOS: 46 또는 47에 제시된 CDRH3 및 SEQ ID NOS: 48에 제시된 CDRL1 및 SEQ ID NO: 49 또는 50에 제시된 CDR L2 및 SEQ ID NO: 51 또는 52에 제시된 CDR L3 서열을 포함한다. FMC63 항체는 SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 SEQ ID NO: 54의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함한다. 일부 구체예에서, svFv는 SEQ ID NO: 48의 CDRL1 서열, SEQ ID NO: 49의 CDRL2 서열, 및 SEQ ID NO: 51의 CDRL3 서열을 함유하는 가변 경쇄 및/또는 SEQ ID NO: 44의 CDRH1 서열, SEQ ID NO: 45의 CDRH2 서열, 및 SEQ ID NO: 46의 CDRH3 서열을 함유하는 가변 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, scFv는 SEQ ID NO: 53에 제시된 FMC63의 가변 중쇄 영역 및 SEQ ID NO: 54에 제시된 FMC63의 가변 경쇄 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄는 링커에 의해 연결된다. 일부 구체예에서, 링커는 SEQ ID NO: 70, 72, 73, 74 또는 189

에 제시되어 있다. 일부 구체예에서, scFv는 다음에 나열된 순서로, V_H, 링커, 및 V_L를 포함한다. 일부 구체예에서, scFv는 다음에 나열된 순서로, V_L, 링커, 및 V_H를 포함한다. 일부 구체예에서, svFv는 SEQ ID NO:69에 제시된 뉴클레오타이드 서열 또는 SEQ ID NO:69에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 서열에 의해 인코딩된다. 일부 구체예에서, scFv는 SEQ ID NO:55에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:55에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 서열을 포함한다.

[0367]

[0392] 일부 구체예에서 항원-결합 도메인은 일부 측면에서 scFv 일 수 있는 SJ25C1로부터 추래된 V_H 및/또는 V_L을 포함한다. SJ25C1은 인간 기원의 CD19를 발현하는 Nalm-1 및 -16 세포에 대해 발생한 마우스 모노클로날 IgG1 항체이다 (Ling, N. R., et al. (1987). *Leucocyte typing III*. 302). SJ25C1 항체는 SEQ ID NOS: 59-61에 각각 제시된 CDRH1, H2 및 H3, 및 SEQ ID NOS: 56-58에 각각 제시된 CDRL1, L2 및 L3 서열을 포함한다. SJ25C1 항체는 SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 SEQ ID NO: 63의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함한다. 일부 구체예에서, svFv는 ID NO:56의 CDRL1 서열, SEQ ID NO: 57의 CDRL2 서열, 및 SEQ ID NO:58의 CDRL3 서열을 함유하는 가변 경쇄 및/또는 SEQ ID NO:59의 CDRH1 서열, SEQ ID NO:60의 CDRH2 서열, 및 SEQ ID NO:61의 CDRH3 서열을 포함하는 가변 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, scFv는 SEQ ID NO:62에 제시된 SJ25C1의 가변 중쇄 영역 및 SEQ ID NO:63에 제시된 SJ25C1의 가변 경쇄 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄는 링커에 의해 연결된다. 일부 구체예에서, 링커는 SEQ ID NO:64에 제시된다. 일부 구체예에서, 다음의 순서로, V_H, 링커, 및 V_L을 포함한다. 일부 구체예에서, scFv는 다음의 순서로, V_L, 링커, 및 V_H를 포함한다. 일부 구체예에서, scFv는 SEQ ID NO:65에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:65에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 서열을 포함한다.

[0368]

[0393] 일부 구체예에서, 항체는 중쇄 가변(V_H) 영역 및 경쇄 가변(V_L) 영역과 같은, 2개의 항체 도메인 또는 영역을 연결하는 하나 이상의 링커를 포함하는, scFv와 같은 항원-결합 단편이다. 따라서, 항체는 일반적으로 2개의 항체 도메인 또는 영역, 예컨대 V_H 및 V_L 영역들을 연결하는 링커(들)을 포함하는, scFvs 및 디아바디, 특히 인간 단일-사슬 항체 단편과 같은 단일-사슬 항체 단편을 포함한다. 링커는 전형적으로 웨타이드 링커, 예컨대, 가요성 및/또는 가용성 웨타이드 링커, 예컨대 글리신과 세린이 풍부한 링커이다. 링커 중에는 글리신과 세린 및/또는 일부 경우 트레오닌이 풍부한 것들이 있다. 일부 구체예에서, 링커는 가용성을 향상시킬 수 있는, 리신 및/또는 글루타메이트와 같은 하전된 잔기들을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 하나 이상의 프롤린을 더 포함한다.

[0369]

[0394] 일부 측면에서, 글리신 및 세린 (및/또는 트레오닌)이 풍부한 링커는 그러한 아미노산(들)을 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 포함한다. 일부 구체예에서, 이들은 적어도 약 50%, 55%, 60%, 70%, 또는 75%, 글리신, 세린, 및/또는 트레오닌을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 실질적으로 전적으로 글리신, 세린, 및/또는 트레오닌으로 이루어진다. 링커는 일반적으로 길이가 약 약 5 내지 약 50 아미노산, 전형적으로 약 10 내지 또는 약 30, 예컨대, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30 아미노산이고, 일부 예에서 길이가 10 내지 25 아미노산이다. 예시적인 링커들은 서열 GGGGS (4GS; SEQ ID NO:19) 또는 GGGS (3GS; SEQ ID NO:71)의 반복체를 다양한 수로, 예컨대 그러한 서열의 2, 3, 4, 내지 5개 반복체를 갖는 링커들을 포함한다. 예시적인 링커들은 SEQ ID NO:72 (GGGGSGGGSGGGGS), SEQ ID NO:189 (ASGGGGSGGRASGGGS), SEQ ID NO:73 (GSTSGSGKPGSGEGSTKG) 또는 SEQ ID NO: 74 (SRGGGGSGGGSGGGSLEMA)에 제시된 서열을 갖거나 이들로 이루어진 것들을 포함한다.

[0370]

[0395] 일부 구체예에서, 예컨대 CAR과 같은 재조합 수용체의 항체 일부와 같은, CAR과 같은 재조합 수용체는 스페이서를 더 포함하는데, 이는 면역글로불린 불변 영역 또는 이들의 변이체 또는 변형된 버전의 적어도 일부분이거나 이를 포함할 수 있는데, 예컨대 힌지 영역, 예컨대 IgG4 힌지 영역 IgG1 힌지 영역, C_H1/C_L 및/또는 Fc 영역이다. 일부 구체예에서, 재조합 수용체는 스페이서 및/또는 힌지 영역을 더 포함한다. 일부 구체예에서, 불변 영역 또는 일부분은 인간 IgG의 것, 예컨대 IgG4 또는 IgG1의 것이다. 일부 측면에서, 불변 영역의 일부분은 항원-인식 요소, 예를 들어 scFv와, 막 횡단 도메인 사이의 스페이서 영역으로서 작용한다. 스페이서는, 스페이서가 없을 경우와 비교하여, 항원 결합 다음에 세포의 반응성 증가를 제공하는 길이의 것일 수 있다.

[0371]

[0396] 예시적 스페이서, 예컨대 힌지 영역은 국제 특허 출원 공개 번호 WO2014031687에 기재된 것들을 포함한

다. 일부 예에서, 스페이서는 길이가 12 개 아미노산 길이이거나 약 그 길이이거나, 또는 12 개 아미노산 이하의 길이이다. 예시적인 스페이서는 적어도 약 10 내지 229 개의 아미노산, 약 10 내지 200 개의 아미노산, 약 10 내지 175 개의 아미노산, 약 10 내지 150 개의 아미노산, 약 10 내지 125 개의 아미노산, 약 10 내지 100 개의 아미노산, 약 10 내지 75 개의 아미노산, 약 10 내지 50 개의 아미노산, 약 10 내지 40 개의 아미노산, 약 10 내지 30 개의 아미노산, 약 10 내지 20 개의 아미노산 또는 약 10 내지 15 개의 아미노산을 갖는 것들을 포함하고, 상기 열거된 범위 중 어느 하나의 끝점 사이의 임의의 정수를 포함한다. 일부 구체예에서, 스페이서 영역은 약 12 개 아미노산 또는 그 미만, 약 119 개 아미노산 또는 그 미만, 또는 약 229 개 아미노산 또는 그 미만을 갖는다. 일부 구체예에서, 스페이서는 적어도 특정 길이, 예컨대 적어도 100 아미노산, 예컨대 적어도 110, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 또는 250 아미노산 길이를 갖는 스페이서이다. 예시적인 스페이서는 IgG4 헌지 단독, C_H2 및 C_H3 도메인에 연결된 IgG4 헌지, 또는 C_H3 도메인에 연결된 IgG4 헌지를 포함한다. 예시적인 스페이서는 IgG4 헌지 단독, C_H2 및 C_H3 도메인에 연결된 IgG4 헌지 또는 C_H3 도메인에 연결된 IgG4 헌지를 포함한다. 예시적인 스페이서는 [Hudecek et al. Clin. Cancer Res., 19:3153 (2013), Hudecek et al. (2015) Cancer Immunol Res. 3(2): 125-135, 국제특허출원공개 번호 WO2014031687, 미국특허 No. 8,822,647 또는 공개출원 No. US2014/0271635]에 설명된 것들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 스페이서는 면역글로불린 헌지 영역, C_H2 및 C_H3 영역의 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 헌지, C_H2 및 C_H3 중 하나 이상은 IgG4 또는 IgG2로부터 전부 또는 일부가 유래한다. 경우에 따라, 헌지, C_H2 및 C_H3는 IgG4로부터 유래한다. 일부 측면에서, 헌지, C_H2 및 C_H3 중 하나 이상은 키메라이고 IgG4 및 IgG2로부터 유래된 서열을 함유한다. 일부 예에서, 스페이서는 IgG4/2 키메라 헌지, IgG2/4 C_H2, 및 IgG4 C_H3 영역을 함유한다.

[0372] [0397] 일부 구체예에서, 면역글로불린의 불변 영역 또는 그의 일부일 수 있는 스페이서는 인간 IgG, 예컨대 IgG4 또는 IgG1의 것이다. 일부 구체예에서, 스페이서는 서열 ESKYGPCCPCP (SEQ ID NO: 1에 제시됨)을 갖는다. 일부 구체예에서, 스페이서는 SEQ ID NO: 3에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 스페이서는 SEQ ID NO: 4에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 인코딩된 스페이서는 SEQ ID NO: 29에 제시된 서열이거나 이를 함유한다. 일부 구체예에서, 불변 영역 또는 부분은 IgD의 것이다. 일부 구체예에서, 스페이서는 SEQ ID NO: 5에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 스페이서는 SEQ ID NO: 125에 제시된 서열을 갖는다.

[0373] [0398] 일부 구체예에서, 스페이서는 IgG4 및/또는 IgG2로부터 전부 또는 일부가 유래될 수 있고 하나 이상의 도메인에서 하나 이상의 단일 아미노산 돌연변이와 같은, 돌연변이를 함유할 수 있다. 일부 예에서, 아미노산 변형은 IgG4의 헌지 영역 중 세린(S)을 프롤린(P)으로 치환하는 것이다. 일부 구체예에서, 아미노산 변형은 전장 IgG4 Fc 서열의 C_H2 영역 중 위치 177에서의 N177Q 돌연변이 또는 전장 IgG4 Fc 서열의 C_H2 영역 중 위치 176에서의 N176Q와 같이, 글리코실화 이질성(glycosylation heterogeneity)을 감소시키기 위해 아스파라긴(N)을 글루타민(Q)으로 치환하는 것이다.

[0374] [0399] 그 밖의 예시적인 스페이서 영역은 CD8a, CD28, CTLA4, PD-1, 또는 Fc γ RIIIA로부터 유래된 헌지 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 스페이서는 CD8a, CD28, CTLA4, PD-1, 또는 Fc γ RIIIA의 절단된(truncated) 세포외 도메인 또는 헌지 영역을 함유한다. 일부 구체예에서, 스페이서는 절단된 CD28 헌지 영역이다. 일부 구체예에서, 짧은 올리고- 또는 폴리펩타이드 링커, 예컨대, 길이가 2 내지 10 아미노산인 링커, 예컨대 알라닌 또는 알라닌과 아르기닌, 예컨대 3중 알라닌 (AAA) 또는 RAAA (SEQ ID NO: 180)를 함유하는 것과 같은 링커가 CAR의 scFv와 스페이서 영역 사이에 존재하여 결합을 형성한다. 일부 구체예에서, 스페이서는 SEQ ID NO: 114에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 스페이서는 SEQ ID NO: 116에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 스페이서는 SEQ ID NOS: 117-119에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 스페이서는 SEQ ID NO: 120에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 스페이서는 SEQ ID NO: 122에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 스페이서는 SEQ ID NO: 124에 제시된 서열을 갖는다.

[0375] [0400] 일부 구체예에서, 스페이서는 SEQ ID NOS: 1, 3, 4, 5 또는 29, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 122, 124, 또는 125 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 갖는다.

[0376] [0401] 일반적으로 이 항원 인식 도메인은 하나 이상의 세포 내 시그널링 요소와 연결되는데, CAR의 경우에, 예컨대 TCR 복합체와 같은 항원 수용체 복합체를 통하여 자극 및/또는 활성화를 모방하고 및/또는 다른 세포 표면

수용체를 통하여 시그널을 전달하는 시그널링 요소이다. 따라서, 일부 구체예에서, 항원-결합 성분 (예를 들어, 항체)은 하나 이상의 막관통 및 세포 내 시그널링 도메인에 연결된다. 일부 구체예에서, 막관통 도메인은 세포 외 도메인에 융합된다. 한 구체예에서, 수용체, 예를 들어 CAR의 도메인들 중 하나와 자연적으로 결합된 막관통 도메인이 사용된다. 일부 경우에, 막관통 도메인은 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호 작용을 최소화하기 위해, 동일한 또는 상이한 표면 막 단백질의 막관통 도메인에 이러한 도메인이 결합하는 것을 회피하도록 선택되거나, 아미노산 치환에 의하여 변형된다.

[0377] [0402] 일부 구체예에서, 막관통 도메인은 천연원 또는 합성원으로부터 유도된다. 상기 유도원이 천연인 경우, 일부바 측면에 있어서 상기 도메인은 임의의 막-결합 또는 막관통 단백질로부터 유도된다. 막관통 영역은 T 세포 수용체, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD8a, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, (4-1BB), CD154, CTLA-4, 또는 PD-1의 알파, 베타 또는 제타 사슬로부터 유래된 것들을 포함한다 (즉, 적어도 그의 막관통 영역을 포함). 또는, 일부 구체예에서 막관통 도메인은 합성인 것이다. 일부 측면에서, 합성 막관통 도메인은 주로 류신 및 발린과 같은 소수성 잔기를 포함한다. 일부 측면에서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 삼중체가 합성 막관통도메인의 각 말단에서 발견될 것이다. 일부 구체예에서, 결합은 링커, 스페이서 및/또는 막관통 도메인(들)에 의한다. 막관통 도메인의 예시적인 서열은 SEQ ID NOS: 8, 115, 121, 123, 178, 또는 179에 제시된 서열이거나 또는 이를 포함한다.

[0378] [0403] 세포 내 시그널링 도메인 중에는, 천연 항원 수용체를 통한 시그널, 공자극 수용체와 조합된 상기 수용체를 통한 시그널 및/또는 공자극 수용체만을 통한 시그널을 모방하거나 이와 비슷한 것들이 있다. 일부 구체예에서, 짧은 올리고- 또는 폴리펩타이드 링커, 예를 들어 길이가 2 내지 10 개 사이의 아미노산인 링커, 예컨대 글리신 및 세린을 함유하는 것, 예컨대 글리신-세린 이중체를 함유하는 링커가 존재하며, 막관통 도메인과 CAR의 세포질 시그널링 도메인과의 연결을 형성한다.

[0379] [0404] 수용체, 예를 들어, CAR은 일반적으로 적어도 하나의 세포 내 시그널링 요소 또는 요소들을 포함한다. 일부 구체예에서, 수용체는 T-세포 자극 및/또는 활성화 및 세포 독성을 매개하는 TCR CD3 사슬과 같은 TCR 복합체의 세포 내 요소, 예컨대 CD3 제타 사슬을 포함한다. 따라서, 일부 측면에서, 항원-결합 부분은 하나 이상의 세포 시그널링 모듈에 연결된다. 일부 구체예에서, 세포 시그널링 모듈은 CD3 막관통 도메인, CD3 세포 내 시그널링 도메인 및/또는 다른 CD 막관통 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 수용체, 예를 들어, CAR은 Fc 수용체 γ , CD8, CD4, CD25 또는 CD16과 같은 하나 이상의 추가 분자의 일부분을 더 포함한다. 예를 들어, 일부 측면에서, CAR 또는 다른 키메라 수용체는, CD3-제타 (CD3- ζ) 또는 Fc 수용체 γ 와, CD8, CD4, CD25 또는 CD16 사이의 키메라 분자를 포함한다.

[0380] [0405] 일부 구체예에서, CAR 또는 다른 키메라 수용체의 연결 (ligation)에 따라, 수용체의 세포질 도메인 또는 세포 내 시그널링 도메인은 면역 세포, 예컨대 CAR를 발현하도록 조작된 T 세포의 정상적인 이펙터 기능 또는 반응 중 적어도 하나를 자극 및/또는 활성화시킨다. 예를 들어, 일부 관점에서는, CAR은 T 세포의 기능, 예컨대 세포 용해 활성 또는 T-헬퍼 활성, 예컨대 사이토카인 또는 다른 인자의 분비를 유도한다. 일부 구체예에서, 항원 수용체 성분 또는 공자극 분자의 세포 내 시그널링 도메인의 절단된 부분은 온전한 면역자극 사슬을 대신하여 사용되는데, 예컨대 그것이 이펙터 기능 시그널을 전달하는 경우에 그러하다. 일부 구체예에서, 세포 내 시그널링 도메인 또는 도메인들은 T 세포 수용체 (TCR)의 세포질 서열을 포함하고, 일부 측면에서는 천연의 상황에서 항원 수용체 결합 다음에 그러한 수용체와 협력하여 작용하고 시그널링을 개시하는 공-수용체의 서열을 포함하며, 및/또는 이러한 분자의 임의의 유도체 또는 변이체 및/또는 동일한 기능적 능력을 갖는 임의의 합성 서열을 포함한다.

[0381] [0406] 천연 TCR의 관점에서, 완전한 활성화는 일반적으로 TCR을 통한 시그널링뿐만 아니라 공자극 시그널을 요구한다. 따라서, 일부 구체예에서, 완전한 활성화를 촉진시키기 위해, 2차 또는 공-자극 시그널을 발생시키는 위한 요소가 또한 CAR에 포함된다. 다른 구체예에서, CAR은 공자극 시그널을 생성하기 위한 요소를 포함하지 않는다. 일부 측면에서, 추가적인 CAR은 동일한 세포에서 발현되며, 2차 또는 공자극 시그널을 생성하기 위한 요소를 제공한다.

[0382] [0407] 일부 측면에서, T 세포 자극 및/또는 활성화는 2 부류의 세포질 시그널링 서열에 의하여 매개되는 것으로 기술된다: TCR을 통해 항원-의존성 1차 자극 및/또는 활성화를 개시하는 것들 (1차 세포질 시그널링 영역, 도메인 또는 서열), 및 항원-비의존성 방식으로 작용하여 2차 또 또는 공-자극 시그널을 제공하는 것들 (2차 세포질 시그널링 영역, 도메인 또는 서열). 일부 측면에서, CAR은 그러한 시그널링 요소들 중 하나 또는 양자 모두를 포함한다.

[0383]

[0408] 일부 측면에서, CAR은 TCR 복합체의 1차 활성화를 조절하는 1차 세포질 시그널링 영역, 도메인 또는 서열을 포함한다. 자극 방식으로 작용하는 1차 세포질 시그널링 영역, 도메인 또는 서열은 면역수용체 타이로신-계 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려진 시그널링 모티프를 함유할 수 있다. 1차 세포질 시그널링

[0384]

[0408] 일부 측면에서, CAR은 TCR 복합체의 일차 활성화를 제어하는 일차 세포질 시그널링 영역, 도메인 또는 서열을 포함한다. 자극적인 방식으로 작용하는 일차 세포질 시그널링 영역, 도메인 또는 서열은 면역수용체 타이로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려진 시그널링 모티프를 함유할 수 있다. 일차 세포질 시그널링 서열을 함유하는 ITAM의 예로는 TCR 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 엘타, CD3 앱실론, CD8, CD22, CD79a, CD79b 및 CD66d로부터 유래된 것들을 들 수 있다. 일부 구체예에서, CAR 내 세포질 시그널링 분자(들)은 세포질 시그널링 도메인, 그의 일부분, 또는 CD3 제타로부터 유래된 서열을 함유한다. 일부 구체예에서, CAR은 CD28, 4-1BB, OX40 (CD134), CD27, DAP10, DAP12, ICOS 및/또는 다른 공동자극 수용체와 같은, 공동자극 수용체의 시그널링 영역 및/또는 막관통 부분을 포함한다. 일부 측면에서, 동일한 CAR은 일차 세포질 시그널링 영역 및 공동자극 시그널링 성분 양자 모두를 포함한다.

[0385]

[0409] 일부 구체예에서, 일차 세포질 시그널링 영역은 하나의 CAR 내에 포함되는 반면, 공자극 요소는 또 다른 항원을 인식하는 다른 수용체, 예컨대 다른 CAR에 의해 제공된다. 일부 구체예에서, CAR은, 양자가 동일한 세포상에서 발현되는, 활성화 또는 자극 CAR, 및 공동자극 CAR을 포함한다 (WO2014/055668 참조).

[0386]

[0410] 일부 측면에서, 세포는 하나 이상의 자극 또는 활성화 CAR 및/또는 공동자극 CAR을 포함한다. 일부 구체예에서, 세포는 억제 CAR을 더 포함하는데 (iCARs, [Fedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5(215) (2013)] 참조), 예컨대 그에 의하여 질병-표적 CAR을 통하여 전달된 활성화 시그널이 상기 억제 CAR의 그의 리간드와의 결합에 의하여 감소되거나 억제되어, 예컨대 오프-타겟 효과를 감소시키게 되는, 상기 질병 또는 질병 상태와 관련되고 및/또는 그에 특이적인 것 이외의 항원을 인식하는 CAR이다.

[0387]

[0411] 특정 구체예에서, 세포 내 시그널링 도메인은 CD3 (예컨대, CD3-제타) 세포 내 도메인에 연결되는 CD28 막관통 및 시그널링 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 세포 내 시그널링 도메인은 CD3 제타 세포 내 도메인에 연결되는, 키메라 CD28 및 CD137 (4-1BB, TNFRSF9) 공-자극 도메인을 포함한다.

[0388]

[0412] 일부 구체예에서, CAR은 세포질 부분에 하나 이상의, 예컨대, 두 개 이상의, 공동자극 도메인 및 일차 세포질 시그널링 영역을 포함한다. 예시적인 CAR에는 CD3-제타, CD28, CD137 (4-1BB), OX40 (CD134), CD27, DAP10, DAP12, NKG2D 및/또는 ICOS의 세포내 성분, 예컨대 세포내 시그널링 영역(들) 또는 도메인(들)이 포함된다. 일부 구체예에서, 키메라 항원 수용체는 경우에 따라 막관통 도메인과 세포내 시그널링 영역 또는 도메인 사이에, 예컨대 CD28, CD137 (4-1BB), OX40 (CD134), CD27, DAP10, DAP12, NKG2D 및/또는 ICOS로부터의 T 세포 공동자극 분자의 세포내 시그널링 영역 또는 도메인을 함유한다. 일부 측면에서, T 세포 공동자극 분자는 하나 이상 CD28, CD137 (4-1BB), OX40 (CD134), CD27, DAP10, DAP12, NKG2D 및/또는 ICOS이다.

[0389]

[0413]

[0390]

[0414] 경우에 따라, CAR은 제1, 제2 및/또는 제3 세대 CAR로 지칭된다. 일부 측면에서, 제1 세대 CAR은 항원 결합시 CD3-쇄 유도 시그널을 단독으로 제공하는 것이고; 일부 측면에서, 제2-세대 CAR은 그러한 시그널 및 공동자극 시그널을 제공하는 것으로서, 예컨대 CD28 또는 CD137과 같은 하나의 공동자극 수용체로부터의 세포 내 시그널링 도메인을 포함하는 것이고; 일부 측면에서, 제3 세대 CAR은 상이한 공동자극 수용체들의 복수의 공동자극 도메인을 포함하는 것이다.

[0391]

[0415] 일부 구체예에서, 키메라 항원 수용체는 항체 또는 항체 단편을 함유하는 세포 외 부분을 포함한다. 일부 측면에서, 키메라 항원 수용체는 항체 또는 단편 및 세포 내 시그널링 도메인을 함유하는 세포 외 부분을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 단편은 scFv를 포함하고, 상기 세포 내 도메인은 ITAM을 함유한다. 일부 측면에서, 상기 세포 내 시그널링 도메인은 CD3-제타 (CD3 ζ) 사슬의 제타 사슬의 시그널링 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 키메라 항원 수용체는 세포 외 도메인과 세포 내 시그널링 도메인을 연결하는 막관통 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 상기 막관통 도메인은 CD28의 막관통 부분을 함유한다. 일부 구체예에서, 키메라 항원 수용체는 T 세포 공동자극 분자의 세포 내 도메인을 함유한다. 상기 세포 외 도메인 및 막관통 도메인은 직접 또는 간접적으로 연결될 수 있다. 일부 구체예에서, 세포 외 도메인 및 막관통 도메인은 본 발명에 기재되는 임의의 것과 같은 스페이서에 의해 연결된다. 일부 구체예에서, 수용체는 그 막관통 도메인이 유래되는 분자의 세포 외 부분을 함유하는데, 예컨대 CD28 세포 외 부분이다. 일부 구체예에서, 키메라 항원 수용체는 예컨대 막관통 도메인 및 세포 내 시그널링 도메인 사이에, T 세포 공동자극 분자로부터 유래되는 세포

내 도메인 또는 이의 기능적 변이체를 함유한다. 일부 측면에서, 상기 T 세포 공자극 분자는 CD28 또는 41BB이다.

[0392] [0416] 예를 들어, 일부 구체예에서, CAR은 항체, 예를 들어, 항체 단편, CD28 또는 이의 기능적 변이체의 막관통 부분이거나 이를 함유하는 막관통 도메인, 및 CD28의 시그널링 부분 또는 이의 기능적 변이체 및 CD3 제타의 시그널링 부분 또는 이의 기능적 변이체를 함유하는 세포내 시그널링 도메인을 함유한다. 일부 구체예에서, CAR은 항체, 예를 들어, 항체 단편, CD28 또는 이의 기능적 변이체의 막관통 부분이거나 이를 함유하는 막관통 도메인, 및 4-1BB의 시그널링 부분 또는 이의 기능적 변이체 및 CD3 제타의 시그널링 부분 또는 이의 기능적 변이체를 함유하는 세포내 시그널링 도메인을 함유한다. 이러한 일부 구체예에서, 수용체는 인간 Ig 분자와 같은 Ig 분자의 일부분, 예를 들어 Ig 헌지, 예컨대 IgG4 헌지를 함유하는 스페이서를 더 포함하고, 예컨대 헌지-온리(헌지-only) 스페이서이다.

[0393] [0417] 일부 구체예에서, 재조합 수용체, 예를 들어 CAR의 막관통 도메인은 인간 CD28의 막관통 도메인(예컨대, 수탁번호 No. P01747P10747.1) 또는 CD8a (수탁번호 No. P01732.1) 또는 이의 변이체이거나 이를 포함하는데, 예컨대 SEQ ID NO: 8, 115, 178, 또는 179로 제시되는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 8, 115, 178, 또는 179와 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 또는 약 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함하는 막관통 도메인이고; 일부 구체예에서는, 상기 재조합 수용체의 막관통-도메인 함유 부분은 SEQ ID NO: 9로 제시되는 아미노산 서열 또는 그와 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 또는 약 그 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0394] [0418] 일부 구체예에서, 재조합 수용체, 예를 들어, CAR의 세포내 시그널링 성분(들)은, 인간 CD28 단백질의 세포내 공자극 시그널링 도메인 또는 이들의 기능적 변이체 또는 일부분을 함유하는데, 예컨대 천연 CD28의 186-187 위치에서 LL 내지 GG 치환을 갖는 도메인이다. 예를 들어, 상기 세포내 시그널링 도메인은 SEQ ID NO: 10 또는 11로 제시되는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 10 또는 11과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 또는 약 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 세포내 도메인은 4-1BB (예컨대, 수탁번호 No. Q07011.1)의 세포내 공자극 시그널링 도메인 또는 영역 또는 이들의 기능적 변이체 또는 일부분을 포함하는데, 예컨대 SEQ ID NO: 12로 제시되는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 12와 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 또는 약 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열이다.

[0395] [0419] 일부 구체예에서, 재조합 수용체, 예컨대 CAR의 세포내 시그널링 도메인은 인간 CD3 제타 자극 시그널링 도메인 또는 이의 기능적 변이체를 포함하는데, 예컨대 인간 CD3 ζ의 이소형 3 (수탁번호 No.: P20963.2)의 112 AA 세포질 도메인 또는 미국 특허 7,446,190 또는 미국특허 8,911,993에 기술된 바와 같은 CD3 제타 시그널링 도메인이다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 상기 세포내 시그널링 도메인 또는 영역은 SEQ ID NO: 13, 14 또는 15로 제시되는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 13, 14 또는 15와 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 또는 약 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다.

[0396] [0420] 일부 측면에서, 스페이서는 오로지 IgG의 헌지 영역만을 함유하는데, 예컨대 IgG4 또는 IgG1의 헌지 영역만, 예컨대 SEQ ID NO: 1 또는 SEQ ID NO: 25로 제시되는 헌지 온리 스페이서이다. 다른 구체예에서, 상기 Ig 헌지이거나 이를 함유하는데, 예컨대, 필요에 따라 C_H2 및/또는 C_H3 도메인과 연결된 IgG4-유래 헌지이다. 일부 구체예에서, 상기 스페이서는 Ig 헌지인데, 예컨대, SEQ ID NO: 4로 제시된 것과 같은 C_H2 및 C_H3 도메인과 연결된 IgG4 헌지이다. 일부 구체예에서, 상기 스페이서는 Ig 헌지인데, 예컨대 SEQ ID NO: 3으로 제시된 것과 같은 C_H3 도메인과 연결된 IgG4 헌지이다. 일부 구체예에서, 상기 스페이서는 글리신-세린 풍부 서열 또는 가요성 링커로 알려진 것과 같은 기타 가요성 링커이거나 이를 포함한다. 스페이서는 SEQ ID NOs: 117-119 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 CD8a 헌지, SEQ ID NO: 124에 제시된 바와 같은 Fc_γRIIIa 헌지, SEQ ID NO: 120에 제시된 바와 같은 CTLA4 헌지, 또는 SEQ ID NO: 122에 제시된 바와 같은 PD-1 헌지이다.

[0397] [0421] 예를 들어, 일부 구체예에서, CAR은 항체, 예컨대 항체 단편, 예컨대 scFv, 스페이서, 예컨대 면역글로불린 분자의 일부분을 함유하는 스페이서, 예컨대 헌지 영역 및/또는 중쇄 분자의 하나 이상의 불변 영역, 예컨대 Ig-헌지 함유 스페이서, CD28-유래 막관통 도메인의 전부 또는 일부분을 함유하는 막관통 도메인, CD28-유래

세포내 시그널링 도메인 및 CD3 제타 시그널링 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, CAR은 항체 또는 단편, 예컨대 scFv, 스페이서, 예컨대 Ig-힌지 함유 스페이서 중 어느 하나, CD28-유래 막관통 도메인, 4-1BB-유래 세포내 시그널링 도메인, 및 CD3 제타-유래 시그널링 도메인을 포함한다.

[0398]

[0422] 대상체에 투여된 세포에 의해 발현되는 CAR과 같은 재조합 수용체는 일반적으로, 치료되는 질환 또는 질병 상태 또는 그의 세포에서 발현되고, 그와 관련되고, 및/또는 그에 특이적인 분자를 인식하거나 또는 그에 특이적으로 결합한다. 분자, 예를 들어 항원에 특이적으로 결합하면, 수용체는 일반적으로 ITAM-도입 시그널과 같은 면역자극 시그널을 세포내로 전달하여, 그로 인하여 질환 또는 질병 상태를 표적하는 면역 반응을 촉진시킨다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 상기 세포는 질환 또는 질병 상태의, 또는 질환 또는 질병 상태와 관련된 세포 또는 조직에 의해 발현되는 항원에 특이적으로 결합하는 CAR을 발현한다. CAR 서열의 예로 SEQ ID NOS: 126-177에 제시된 것을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0399]

[0423] 일부 구체예에서, 인코딩된 CAR은 CAR이 발현되는 세포 표면으로 CAR을 지향시키거나 전달하는 시그널 서열 또는 시그널 웹타이드를 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 시그널 웹타이드는 막관통 단백질로부터 유래된다. 일부 예에서 시그널 웹타이드는 CD8a, CD33, 또는 IgG로부터 유래된다. 예시적인 시그널 웹타이드는 SEQ ID NOS: 21, 75 및 76에 제시된 서열 또는 그의 변이체를 포함한다.

[0400]

[0424] 일부 구체예에서, CAR은 예를 들어, 항 CD-19 항체, 예컨대 항체 단편, 예컨대 scFv, 스페이서, 예컨대 면역글로불린 분자의 일부분을 함유하는 스페이서, 예컨대 힌지 영역 및/또는 중쇄 분자의 하나 이상의 불변 영역, 예컨대 Ig-힌지 함유 스페이서 또는 명세서에 설명된 다른 스페이서, CD28-유래 막관통 도메인의 전부 또는 일부분을 함유하는 막관통 도메인, CD28-유래 세포내 시그널링 도메인 및 CD3 제타 시그널링 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, CAR은 항-CD19 항체 또는 단편, 예컨대 scFv, 스페이서 또는 명세서에 설명된 다른 스페이서, 예컨대 Ig-힌지 함유 스페이서 중 어느 하나, CD28-유래 막관통 도메인, 4-1BB-유래 세포내 시그널링 도메인, 및 CD3 제타-유래 시그널링 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 이러한 CAR 작제물은 예컨대 CAR의 하류에, T2A 리보솜 스킵 요소 및/또는 tEGFR 서열을 더 포함한다.

[0401]

[0425] 일부 구체예에서, CAR은 본 명세서에 설명된 sdAb 및 scFv, Ig-힌지 함유 스페이서s 또는 명세서에 설명된 다른 스페이서와 같은 스페이서, CD28 막관통 도메인, CD28 세포내 시그널링 도메인, 및 CD3 제타 시그널링 도메인을 포함하여, 항-인간 BCMA 항체와 같은 항-BCMA 항체 또는 단편을 포함한다. 일부 구체예에서, CAR은 본 명세서에 설명된 sdAb 및 scFv, Ig-힌지 함유 스페이서s 또는 명세서에 설명된 다른 스페이서와 같은 스페이서, CD28 막관통 도메인, 4-1BB 세포내 시그널링 도메인, 및 CD3 제타 시그널링 도메인을 포함하여, 항-인간 BCMA 항체와 같은 항-BCMA 항체 또는 단편을 포함한다. 일부 구체예에서, 이러한 CAR 작제물은 예컨대 CAR의 하류에 T2A 리보솜 스킵 요소 및/또는 tEGFR 서열을 더 포함한다.

[0402]

2. 키메라 자가-항체 수용체 (CAAR)

[0403]

[0426] 일부 구체예에서, 재조합 수용체는 키메라 자가항체 수용체 (CAAR: chimeric autoantibody receptor)이다. 일부 구체예에서, CAAR은 자가항체에 결합, 예컨대 특이적으로 결합하거나 또는 이를 인식한다. 일부 구체예에서, CAAR를 발현하는 세포, 예컨대 CARR을 발현하도록 조작된 T 세포는 자가항체-발현 세포에 특이적으로 결합하고 이를 죽이는 데 사용될 수 있지만, 정상 항체 발현 세포에는 그러하지 아니하다. 일부 구체예에서, CAAR-발현 세포는 자가면역 질환과 같은 자기-항원의 발현과 관련된 자가면역 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, CAAR-발현 세포는 궁극적으로 자가항체를 생산하고 그의 세포 표면 상에 자가항체를 표시하는 B 세포를 표적화 할 수 있고, 이들 B 세포를 치료적 개입을 위한 질환-특이적 표적으로 표시할 수 있다. 일부 구체예에서, CAAR-발현 세포는 항원-특이적 키메라 자가항체 수용체를 사용하여 질환-유발 B 세포를 표적화함으로써 자가면역 질환에서 병원성 B 세포를 효율적으로 표적화하고 사멸시키는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 재조합 수용체는 CAAR, 예컨대 미국 특허 출원 공개 No. 2017/0051035에 개시된 임의의 것이다.

[0404]

[0427] 일부 구체예에서, CAAR은 자가항체 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 하나 이상의 세포내 시그널링 영역 또는 도메인 (세포질 시그널링 도메인 또는 영역이라고도 호환적으로 칭해짐)을 포함한다. 일부 구체예에서, 세포내 시그널링 영역은 세포내 시그널링 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 세포내 시그널링 도메인은 일차 시그널링 영역, T 세포에서 일차 활성화 시그널을 자극 및/또는 유도할 수 있는 시그널링 도메인, T 세포 수용체(TCR) 성분의 시그널링 도메인 (예컨대 CD3-제타의 제타 사슬(CD3 ζ) 사슬의 세포내 시그널링 도메인 또는 영역 또는 그의 기능성 변이체 또는 시그널링 부분), 및/또는 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 (ITAM)을 포함하는 시그널링 도메인이거나 이를 포함한다.

[0405]

[0428] 일부 구체예에서, 자가항체 결합 도메인은 자가항원 또는 그의 단편을 포함한다. 자가항원의 선택은 표적화될 자가항체의 유형에 달려 있다. 예를 들어, 자가항원은, 그것이 특정 질병 상태, 예컨대 자가면역 질환, 예컨대 자가항체-매개 자가면역 질환과 관련된, B 세포와 같은 표적 세포상의 자가항체를 인식하기 때문에 선택될 수 있다. 일부 구체예에서, 자가면역 질환은 심상성 천포창 (*pemphigus vulgaris*, PV)을 포함한다. 예시적인 자가항원은 데스모글레인 1 (Dsg1) 및 Dsg3을 포함한다.

[0406]

3. TCR

[0407]

[0429] 일부 구체예에서, 표적 폴리펩타이드, 예컨대 종양, 바이러스 또는 자가면역 단백질의 항원의 웨პ타이드 에피토프 또는 T 세포 에피토프를 인식하는 T 세포 수용체 (TCR) 또는 그의 항원-결합 일부분을 발현하는, T 세포와 같은 조작된 세포가 제공된다. 일부 측면에서, TCR은 재조합 TCR 이거나 이를 포함한다.

[0408]

[0430] 일부 구체예에서, "T 세포 수용체" 또는 "TCR"은 가변 α 및 β 사슬 (각각 TCR α 및 TCR β 로도 알려짐) 또는 가변 γ 및 δ 사슬 (또한 TCR α 및 TCR β 로도 알려짐), 또는 이들의 항원-결합 부분을 함유하고, MHC 분자에 결합된 웨პ타이드에 특이적으로 결합할 수 있는 분자이다. 일부 구체예에서, TCR은 $\alpha\beta$ 형태이다. 통상, $\alpha\beta$ 와 $\gamma\delta$ 형태로 존재하는 TCR은 일반적으로 유사하지만, 이들을 발현하는 T 세포는 별개의 해부학적 위치 또는 기능을 가질 수 있다. TCR은 세포 표면상에서 또는 가용성 형태로 발견된다. 일반적으로, TCR은, 일반적으로 주조직 적합성 복합체 (MHC) 분자에 결합된 항원을 인식하는 역할을 하는 T 세포 (또는 T 림프구)의 표면에서 발견된다.

[0409]

[0431] 달리 언급하지 않는 한, 용어 "TCR"은 완전 TCR 뿐만 아니라 그의 항원-결합 부분 또는 항원-결합 단편을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 구체예에서, TCR은 온전한 또는 전장 TCR이고, 예컨대 $\alpha\beta$ 형태 또는 $\gamma\delta$ 형태의 TCR이다. 일부 구체예에서, TCR은 전장 TCR 보다 짧지만 MHC 분자에서 결합된 특정 웨პ타이드에 결합하는 항원-결합 부분이고, 예컨대 MHC-웨პ타이드 복합체에 결합한다. 일부 경우, TCR의 항원-결합 부분 또는 단편은 전장 또는 온전한 TCR의 구조적 도메인의 일부분만을 함유하지만, 여전히 상기 전장 TCR이 결합하는 MHC-웨პ타이드 복합체와 같은 웨პ타이드 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 경우, 항원-결합 부분은 특정 MHC-웨პ타이드 복합체에 결합하기 위한 결합 위치를 형성하기에 충분한, TCR의 가변 도메인, 예컨대 가변 α 사슬 및 가변 β 사슬을 함유한다. 일반적으로, TCR의 가변 사슬들은 웨პ타이드, MHC 및/또는 MHC-웨პ타이드 복합체의 인식에 관여하는 상보성 결정 영역을 함유한다.

[0410]

[0432] 일부 구체예에서, TCR의 가변 도메인은 초가변 루프 또는 상보성 결정 영역 (CDR)을 함유하는데, 이것이 일반적으로 항원 인식 및 결합 능력 및 특이성에 주로 기여한다. 일부 구체예에서, TCR의 CDR 또는 그들의 조합은 주어진 TCR 분자의 항원-결합 위치의 전부 또는 실질적으로 전부를 형성한다. TCR 사슬의 가변 영역 내 다양한 CDR은 일반적으로 구조 영역 (FR)에 의해 분리되는데, 이는 CDR과 비교하여 TCR 분자 중에서 일반적으로 가변성이 덜 나타난다 (예를 들어, [Jores et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A. 87:9138, 1990]; [Chothia et al., EMBO J. 7:3745, 1988] 참조; 또한 [Lefranc et al., Dev. Comp. Immunol. 27:55, 2003] 참조). 일부 구체예에서, CDR3이 항원 결합 또는 특이성을 책임지는 주 CDR이거나, 또는 항원 인식을 위해 및/또는 웨პ타이드-MHC 복합체의 가공된 웨პ타이드 부분과 상호 작용하기 위하여 주어진 TCR 가변 영역상의 3 개의 CDR 중에서 가장 중요하다. 일부 상황에서, 알파 사슬의 CDR1은 특정 항원 웨პ타이드의 N-말단 부분과 상호 작용할 수 있다. 일부 상황에서, 베타 사슬의 CDR1은 웨პ타이드의 C-말단 부분과 상호 작용할 수 있다. 일부 상황에서, CDR2는 MHC-웨პ타이드 복합체의 MHC 부분과의 상호 작용 또는 그의 인식을 책임지는 주 CDR에 가장 크게 기여하거나 그러한 CDR이다. 일부 구체예에서, β -쇄의 가변 영역은 추가적인 초변이 영역을 함유할 수 있는데 (CDR4 또는 HVR4), 이는 일반적으로 항원 인식이 아닌 초항원 (superantigen) 결합과 관련된다 (Kotb (1995) Clinical Microbiology Reviews, 8:411-426).

[0411]

[0433] 일부 구체예에서, TCR은 또한 불변 도메인, 막관통 도메인 및/또는 짧은 세포질 꼬리를 함유 할 수 있다 (예컨대, [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 하나의 N-말단 면역글로불린 가변 도메인, 하나의 면역글로불린 불변 도메인, 막관통 영역 및 C-말단에서 짧은 세포질 꼬리를 가질 수 있다. 일부 구체예에서, TCR은 시그널링을 매개하는 것과 관련된 CD3 복합체의 불변 단백질들과 관련된다.

[0412]

[0434] 일부 구체예에서, TCR 사슬은 하나 이상의 불변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 주어진 TCR 사슬 (예컨대, α -쇄 또는 β -쇄)의 세포외 부분은 세포 막에 인접하여 2 개의 면역글로불린-유사 도메인을 함유할 수 있는데, 예컨대 가변 도메인 (예컨대, V α 또는 V β ; 통상 카밧 (Kabat) 번호매김에 기초하여 아미노산 1 내지 116, [Kabat et al., "Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human

Services, Public Health Service National Institutes of Health, 1991, 5th ed.]) 및 불변 도메인 (예컨대, α-쇄 불변 도메인 또는 Cα, 통상 카밧 번호매김에 기초하여 사슬 중 117 내지 259 위치 또는 β 사슬 불변 도메인 또는 Cβ, 통상 카밧에 기초하여 사슬 중 117 내지 295 위치)이다. 예를 들어, 일부 경우, 2 개의 사슬에 의해 형성된 TCR의 세포외 부분은 2 개의 막-근위 불변 도메인 및 2 개의 막-말단 가변 도메인을 포함하는데, 가변 도메인 각각은 CDR을 함유한다. TCR의 불변 도메인은, 시스테인 잔기가 이황화 결합을 형성하여 그에 의해 TCR의 두 사슬을 연결하는 짧은 연결 서열을 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, TCR은 α 및 β 사슬 각각에 추가의 시스테인 잔기를 가질 수 있어서, TCR은 불변 도메인에서 2 개의 이황화 결합을 함유한다.

- [0413] [0435] 일부 구체예에서, TCR 사슬은 막관통 도메인을 함유한다. 일부 구체예에서 막관통 도메인은 양전하를 띤다. 일부 경우에는, TCR 사슬은 세포질 꼬리를 함유한다. 일부 경우, 상기 구조는 TCR이 CD3 및 그의 서브 유닛과 같은 다른 문자와 결합하는 것을 허용한다. 예를 들어, 막관통 영역을 갖는 불변 도메인을 함유하는 TCR은 세포막 내의 단백질을 고정시키고 CD3 시그널링 장치 또는 복합체의 불변 서브 유닛과 결합 할 수 있다. CD3 시그널링 서브 유닛 (예를 들어, CD3γ, CD3δ, CD3ε 및 CD3ζ 사슬)의 세포내 꼬리는 TCR 복합체의 시그널링 능력에 관계된 하나 이상의 면역수용체 타이로신-계 활성화 모티프 또는 ITAM을 함유한다.
- [0414] [0436] 일부 구체예에서, TCR은 2 개의 사슬 α 및 β (또는 필요에 따라, γ 및 δ)의 이종이량체이거나 단일 사슬 TCR 작제물일 수 있다. 일부 구체예에서, TCR은 이황화 결합 또는 이황화 결합들에 의해 연결된 2 개의 분리된 사슬 (α 및 β 사슬 또는 γ 및 δ 사슬)를 함유하는 이종이량체이다.
- [0415] [0437] 일부 구체예에서, TCR은 Vα, β 사슬의 서열과 같은 공지된 TCR 서열(들)로부터 생성될 수 있는데, 이들에 대하여 실질적으로 전장 코딩 서열이 용이하게 이용 가능하다. 세포 공급원으로부터 V 사슬 서열을 포함하는 전장 TCR 서열을 얻는 방법은 잘 알려져 있다. 일부 구체예에서, TCR을 인코딩하는 핵산은 다양한 원으로부터 얻어질 수 있는데, 예컨대 주어진 세포 또는 세포들 내에서 또는 그로부터 분리된 TCR-인코딩 핵산의 중합 효소 연쇄 반응 (PCR) 증폭에 의하여 또는 공개적으로 입수 가능한 TCR DAN 서열을 합성함에 의하여 얻어질 수 있다.
- [0416] [0438] 일부 구체예에서, 재조합 수용체는 재조합 TCR 및/또는 자연발생적인 T 세포로부터 클로닝된 TCR을 포함한다. 일부 구체예에서, 표적 항원 (예를 들어, 암 항원)에 대한 고-친화성 T 세포 클론은 동정되고, 환자로부터 분리되며, 세포내로 도입된다. 일부 구체예에서, 표적 항원에 대한 TCR 클론은 인간 면역계 유전자 (예를 들어, 인간 백혈구 항원 시스템, 또는 HLA)로 조작된 트랜스제닉 마우스에서 생성되었다. 예컨대, 종양 항원 (예컨대, [Parkhurst et al. (2009) Clin Cancer Res. 15:169-180] 및 [Cohen et al. (2005) J Immunol. 175:5799-5808] 참조). 일부 구체예에서, 과지 디스플레이가 표적 항원에 대한 TCR을 분리하는데 사용된다 (예컨대, [Varela-Rohena et al. (2008) Nat Med. 14:1390-1395] 및 [Li (2005) Nat Biotechnol. 23:349-354] 참조).
- [0417] [0439] 일부 구체예에서, TCR은 생물학적 원으로부터 얻어지는데, 예컨대 세포로부터, 예컨대 T 세포 (예를 들어, 세포 독성 T 세포), T 세포 하이브리도마 또는 다른 공개적으로 입수 가능한 원으로부터 얻어진다. 일부 구체예에서, T 세포는 생체 내 분리된 세포로부터 수득될 수 있다. 일부 구체예에서, TCR은 흥선학적으로 (thymically) 선택된 TCR이다. 일부 구체예에서, TCR은 신에피토프-제한 (neoepitope-restricted) TCR이다. 일부 구체예에서, T-세포는 배양된 T-세포 하이브리도마 또는 클론일 수 있다. 일부 구체예에서, TCR 또는 그의 항원-결합 부분은 TCR의 서열 지식으로부터 합성 생성될 수 있다.
- [0418] [0440] 일부 구체예에서, TCR은 표적 폴리펩타이드 항원 또는 그의 표적 T 세포 에피토프에 대한 후보 TCR 라이브러리의 스크리닝하는 것으로부터 선택되거나 또는 동정된 TCR로부터 생성된다. TCR 라이브러리는 PBMCs, 비장 또는 다른 림프 기관에 존재하는 세포를 포함하여 대상체로부터 분리된 T 세포로부터 Vα 및 Vβ 레파토리를 증폭함으로써 생성될 수 있다. 일부 경우에, T 세포는 종양-침윤 림프구 (TIL)로부터 증폭될 수 있다. 일부 구체예에서, TCR 라이브러리는 CD4+ 또는 CD8+ 세포로부터 생성될 수 있다. 일부 구체예에서, TCR은 건강한 대상체의 정상 T 세포원, 즉 정상 TCR 라이브러리로부터 증폭될 수 있다. 일부 구체예에서, TCR은 질환이 있는 대상체의 T 세포원, 즉 질환이 있는 TCR 라이브러리로부터 증폭될 수 있다. 일부 구체예에서, 축퇴 (degenerate) 프라이머는 인간으로부터 수득된 T 세포와 같은 샘플에서 예컨대 RT-PCR에 의하여 Vα 및 Vβ의 유전자 레퍼토리를 증폭시키는데 사용된다. 일부 구체예에서, scTv 라이브러리는 증폭된 산물이 클로닝되거나 어셈블리 되어 링커에 의해 분리되는 나이브 Vα 및 Vβ 라이브러리로부터 어셈블리될 수 있다. 대상체 및 세포의 공급원에 따라 라이브러리는 HLA 대립형질-특이적일 수 있다. 또는, 일부 구체예에서, TCR 라이브러리는 모체 또는 스캐폴드 TCR 문자의 돌연변이화 또는 다양화에 의해 생성될 수 있다. 일부 측면에서, TCR은 예를 들어 α 또는 β 사슬

의 돌연변이화에 의하여 지시된 진화 (directed evolution)의 대상이된다. 일부 구체예에서, TCR의 CDR 내의 특정 잔기가 변경된다. 일부 구체예에서, 선택된 TCR은 친화적 성숙에 의해 변형될 수 있다. 일부 구체예에서, 항원 특이적 T 세포는, 예컨대 웨타이드에 대한 CTL 활성을 평가하기 위한 스크리닝에 의하여 선택될 수 있다. 일부 측면에서, TCR, 예를 들어 항원-특이적 T 세포 상에서 존재하는 TCR은, 예컨대 결합 활성에 의하여, 예컨대 상기 항원에 대한 특정 친화도 또는 결합력 (avidity)에 의하여 선택될 수 있다.

[0419] [0441] [0197] 일부 구체예에서, TCR 또는 그의 항원-결합 부분은 변형되거나 조작된 것이다. 일부 구체예에서, 지시된 진화 방법이 이용되어, 특정 MHC-웨타이드 복합체에 대한 보다 높은 친화성을 갖는 것과 같은 변화된 특성을 갖는 TCR을 생성시킨다. 일부 구체예에서, 지시된 진화는 디스플레이 방법, 예컨대 비한정적인 예로서 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)에 의하여 달성된다. 일부 구체예에서, 디스플레이 접근법은 공지된, 모체 또는 레퍼런스 TCR을 조작하는것 또는 변형하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에, 야생형 TCR은, 그 TCR에서 CDR의 하나 이상의 잔기가 돌연변이되는 돌연변이화된 TCR을 생성하기 위한 주형으로서 사용될 수 있고, 원하는 변경된 성질을 갖는 돌연변이체, 예를 들어 원하는 표적 항원에 대한 더 높은 친화도의 돌연변이체가 선택된다.

[0420] [0442] 일부 구체예에서, 대상 TCR을 생산하거나 생성시키는 데 사용하기 위한 표적 폴리웨타이드의 웨타이드는 공지되어 있거나 일상적으로 쉽게 확인될 수 있다. 일부 구체예에서, TCR 또는 항원-결합 부분을 생성시키는 데 사용하기에 적합한 웨타이드는 대상 표적 폴리웨타이드, 예를 들어 하기 기술되는 표적 폴리웨타이드에서 HLA-제한 모티프의 존재에 기초하여 결정될 수 있다. 일부 구체예에서, 웨타이드는 일상적으로 루틴하게 공지된 컴퓨터 예측 모델을 사용하여 확인된다. 일부 구체예에서, MHC 클래스 I 결합 위치를 예측하기 위한 모델로서, 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)이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 구체예에서, MHC-제한된 에피토프는 HLA-A0201인데, 이는 전체 코카시언의 대략 39-46%에서 발현되며, 따라서 TCR 또는 기타 MHC-웨타이드 결합 분자를 제조하는데 사용하기 위한 MHC 항원의 적절한 선택을 대표한다.

[0421] [0443] 컴퓨터 예측 모델을 이용하여 HLA-A0201-결합 모티프 및 프로테아좀 및 면역-프로테아좀의 절단 위치는 공지되어 있다. MHC 클래스 I 결합 위치를 예측하기 위한 그러한 모델은 ProPred1 ([Singh and Raghava, ProPred: prediction of HLA-DR binding sites. *BIOINFORMATICS* 17(12):1236-1237 2001]에 보다 자세히 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 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0422] [0444] 일부 구체예에서, TCR 또는 그의 항원 결합 부분은 결합 특성과 같은 하나 이상의 특성이 변경된, 재조합적으로 생산된 천연 단백질 또는 그들의 돌연변이된 형태일 수 있다. 일부 구체예에서, TCR은 인간, 마우스, 래트 또는 다른 포유 동물과 같은 다양한 동물 종 중 하나로부터 유래될 수 있다. TCR은 세포-결합된 것 또는 가용성 형태일 수 있다. 일부 구체예에서, 제공되는 방법의 목적상, TCR은 세포 표면 상에 발현된 세포-결합된 형태이다.

[0423] [0445] 일부 구체예에서, TCR은 전장 TCR이다. 일부 구체예에서, TCR은 항원-결합 부분이다. 일부 구체예에서, TCR은 이량체 TCR (dTCR)이다. 일부 구체예에서, TCR은 단일-쇄 TCR (sc-TCR)이다. 일부 구체예에서, dTCR 또는 scTCR은 WO 03/020763, WO 04/033685, WO2011/044186에 기재된 바와 같은 구조를 갖는다.

[0424] [0446] 일부 구체예에서, TCR은 막관통 서열에 상응하는 서열을 함유한다. 일부 구체예에서, TCR은 세포질 서열에 상응하는 서열을 함유한다. 일부 구체예에서, TCR은 CD3과 함께 TCR 복합체를 형성할 수 있다. 일부 구체예에서, dTCR 또는 scTCR을 포함하는 임의의 TCR은 T 세포의 표면 상에 활성 TCR을 생성하는 시그널링 도메인에 연결될 수 있다. 일부 구체예에서, TCR은 세포 표면에서 발현된다.

[0425] [0447] 일부 구체예에서, dTCR은, TCR α 사슬 가변 영역 서열에 상응하는 서열이 TCR α 사슬 불변 영역 세포 외 서열에 상응하는 서열의 N 말단에 융합된 제1 폴리웨타이드, 및 TCR β 사슬 가변 영역 서열에 상응하는 서열이 TCR β 사슬 분변 영역 세포외 서열에 상응하는 서열의 N 말단에 융합된 제2 폴리웨타이드를 함유하는데, 상기 제1 및 제2 폴리웨타이드는 이황화 결합에 의해 연결된다. 일부 구체예에서, 상기 결합은 본래의 이량체 α β TCR에 존재하는 본래의 내부-쇄 이황화 결합에 해당할 수 있다. 일부 구체예에서, 사슬간 이황화 결합은

천연 TCR에는 존재하지 않는다. 예를 들어, 일부 구체예에서, dTCR 폴리펩타이드 쌍의 불변 영역 세포외 서열에 하나 이상의 시스테인이 혼입될 수 있다. 일부 경우에, 천연 및 비-천연 이황화 결합이 바람직할 수 있다. 일부 구체예에서, TCR은 막에 결착하기 위해 막관통 서열을 함유한다.

- [0426] [0448] 일부 구체예에서, dTCR은, 가변 α 도메인, 불변 α 도메인 및 상기 불변 α 도메인의 C-말단에 부착된 제1 이합체화 모티프를 함유하는 TCR α 사슬, 및 가변 β 도메인, 불변 β 도메인 및 상기 불변 β 도메인의 C-말단에 부착된 제2 이합체화 모티프를 포함하는 TCR β 사슬을 함유하고, 상기 제1 및 제2 이합체화 모티프는 쉽게 상호 작용하여 상기 제1 이합체화 모티프의 아미노산과 상기 제2 이합체화 모티프의 아미노산 간 공유 결합을 형성하여, TCR α 사슬과 TCR β 사슬을 함께 연결한다.
- [0427] [0449] 일부 구체예에서, TCR은 scTCR이다. 통상, scTCR은 적절하게 알려진 방법을 사용하여 생성될 수 있다 (예를 들어, [Soo Hoo, W. F. et al. *PNAS (USA)* 89, 4759 (1992)]; [Wulffing, C. and Pluckthun, A., *J. Mol. Biol.* 242, 655 (1994)]; [Kurucz, I. et al. *PNAS (USA)* 90 3830 (1993)]; 국제 공개 PCT Nos. 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 구체예에서, scTCR은 도입된 비-천연 (non-naive) 이황화 사슬간 결합을 함유하여 TCR 사슬들의 결합을 촉진시킨다 (예를 들어, 국제 공개 PCT WO 03/020763 참조). 일부 구체예에서, scTCR은, 그의 C-말단에 융합된 이종의 류신 지피가 사슬 결합을 용이하게 하는 비-이황화 결합된 절단된 TCR이다 (예를 들어, 국제 공개 PCT WO 99/60120 참조). 일부 구체예에서, scTCR은 웨პ타이드 링커를 통해 TCR β 가변 도메인에 공유 결합된 TCR α 가변 도메인을 함유한다 (국제 공개 PCT No. WO99/18129 참조).
- [0428] [0450] 일부 구체예에서, scTCR은, TCR α 사슬 가변 영역에 상응하는 아미노산 서열로 구성되는 제1 분절, TCR β 사슬 불변 도메인 세포외 서열에 상응하는 아미노산 서열의 N 말단에 융합된 TCR β 사슬 가변 영역 서열에 상응하는 아미노산 서열로 구성되는 제2 분절, 및 상기 제1 분절의 C 말단을 상기 제2 분절의 N 말단에 연결하는 링커 서열을 함유한다.
- [0429] [0451] 일부 구체예에서, scTCR은, α 사슬 세포외 불변 도메인 서열의 N 말단에 융합된 α 사슬 가변 영역 서열로 구성되는 제1 분절, 및 β 사슬 세포외 불변 서열의 N 말단에 융합된 β 사슬 가변 영역 서열 및 막관통 서열로 구성되는 제2 분절, 및, 필요에 따라 상기 제1 분절의 C 말단을 상기 제2 분절의 N 말단에 연결하는 링커 서열을 함유한다.
- [0430] [0452] 일부 구체예에서, scTCR은, β 사슬 세포외 불변 도메인 서열의 N 말단에 융합된 TCR β 사슬 가변 영역 서열로 구성되는 제1 분절, 및 α 사슬 세포외 불변 서열의 N 말단에 융합된 α 사슬 가변 영역 서열 및 막관통 서열로 구성되는 제2 분절, 및, 필요에 따라 상기 제1 분절의 C 말단을 상기 제2 분절의 N 말단에 연결하는 링커 서열을 함유한다.
- [0431] [0453] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 TCR 분절을 연결시키는 scTCR의 링커는 TCR 결합 특이성을 유지하면서 단일 폴리펩타이드 가닥을 형성할 수 있는 임의의 링커일 수 있다. 일부 구체예에서, 링커 서열은 예를 들어 식 -P-AA-P-를 가질 수 있는데, 여기서 P는 프롤린이고 AA는 그 아미노산이 글리신 및 세린 인 아미노산 서열을 나타낸다. 일부 구체예에서, 상기 제1 및 제2 분절은 그들의 가변 영역 서열이 그러한 결합을 위해 배향되도록 쌍을 이룬다. 따라서 일부 경우에, 상기 링커는 상기 제1 분절의 C 말단과 상기 제2 분절의 N 말단 간의 거리를 아우르는 충분한 길이를 가지거나 그 역도 마찬가지이지만, scTCR의 그 표적 리간드로의 결합을 차단하거나 감소시킬 만큼 너무 길지는 않다. 일부 구체예에서, 상기 링커는 10 내지 45 개 아미노산, 예컨대 10 내지 30 개 아미노산, 또는 26 내지 41 개 아미노산 잔기, 예컨대 29, 30, 31 또는 32 개의 아미노산, 또는 약 그 정도의 아미노산을 함유 할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 링커는 식 -PGGG-(SGGGG)₅-P-를 갖는데, 여기서 P는 프롤린, G는 글리신 및 S는 세린이다 (SEQ ID NO: 16). 일부 구체예에서, 상기 링커는 서열 GSADDAAKKDAAKKDGS (SEQ ID NO: 17)을 갖는다.
- [0432] [0454] 일부 구체예에서, scTCR은 α 쇄의 불변 도메인의 면역글로불린 영역의 잔기를, β 쇄의 불변 도메인의 면역글로불린 영역의 잔기에 연결하는 공유 이황화 결합을 함유한다. 일부 구체예에서, 천연 TCR에서 쇄간 (interchain) 이황화 결합은 존재하지 않는다. 예를 들어, 일부 구체예에서, scTCR 폴리펩타이드의 제1 및 제2 분절의 불변 영역 세포외 서열 내로 하나 이상의 시스테인이 혼입될 수 있다. 일부 경우에, 천연 및 비-천연 이황화 결합 양자 모두가 바람직할 수 있다.
- [0433] [0455] 도입된 쇄간 이황화 결합을 함유하는 dTCR 또는 scTCR의 일부 구체예에서, 천연의 이황화 결합은 존재하지 않는다. 일부 구체예에서, 천연의 쇄간 이황화 결합을 형성하는 하나 이상의 천연 시스테인은 세린 또는 알

라닌과 같은 다른 잔기로 치환된다. 일부 구체예에서, 도입된 이황화 결합은 상기 제1 및 제2 분절 상의 비-시스테인 잔기를 시스테인으로 돌연변이 시킴으로써 형성될 수 있다. TCR의 예시적인 비-천연 이황화 결합은 국제 공개 PCT 번호 WO2006/000830에 기술되어 있다.

[0434] [0456] 일부 구체예에서, TCR 또는 이의 항원-결합 단편은, 10^{-5} 내지 10^{-12} M과 그 안의 모든 개별 값 및 범위 또는 약 그 정도의 표적 항원에 대한 평형 결합 상수를 갖는 친화도를 나타낸다. 일부 구체예에서, 표적 항원은 MHC-펩타이드 복합체 또는 리간드이다.

[0435] [0457] 일부 구체예에서, α 쇄 및 β 쇄와 같은 TCR을 인코딩하는 핵산 또는 핵산들은 PCR, 클로닝 또는 다른 적절한 수단에 의해 증폭될 수 있고, 적합한 발현 벡터 또는 벡터들 내에 클로닝될 수 있다. 발현 벡터는 임의의 적합한 재조합 발현 벡터일 수 있으며, 임의의 적합한 숙주를 형질 전환 또는 형질 감염시키는데 사용될 수 있다. 적합한 벡터는 전파 및 증식을 위해 또는 발현을 위해, 또는 양자 모두를 위해 설계된 것들을 포함하며, 예컨대 플라스미드 및 바이러스이다.

[0436] [0458] 일부 구체예에서, 벡터는 pUC 시리즈 (Fermentas Life Sciences), pBluescript 시리즈 (Stratagene, 미국 캘리포니아주 라호야 소재), pET 시리즈 (Novagen, 미국 위스콘신주 매디슨 소재), pGEX 시리즈 (Pharmacia Biotech, 스웨덴 옵살라 소재), 또는 pEX 시리즈 (Clontech, 미국 캘리포니아주 팔로앨토 소재)의 벡터일 수 있다. 일부 경우에서, 박테리오파지 벡터, 예컨대 λ G10, λ GT11, λ ZapII (Stratagene), λ EMBL4, 및 λ NM1149가 또한 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 식물 발현 벡터가 사용될 수 있으며, 이는 pBI01, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 및 pBIN19 (Clontech)를 포함한다. 일부 구체예에서, 동물 발현 벡터는 pEUK-C1, pMAM 및 pMAMneo (Clontech)를 포함한다. 일부 구체예에서, 바이러스 벡터, 예컨대 레트로바이러스 벡터가 사용된다.

[0437] [0459] 일부 구체예에서, 재조합 발현 벡터는 표준 재조합 DNA 기법을 사용하여 제조할 수 있다. 일부 구체예에서, 벡터는, 벡터가 DNA- 또는 RNA-기반인지를 고려하여, 적절한 경우, 벡터가 도입될 숙주의 유형 (예를 들어, 박테리아, 균류, 식물 또는 동물)에 특이적인 조절 서열, 예컨대 전사 및 번역 개시 및 종결 코돈을 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 벡터는 TCR 또는 항원-결합 부분 (또는 기타 MHC-펩타이드 결합 분자)를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 작동 가능하게 연결된 비천연 프로모터를 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 프로모터는 비-바이러스 프로모터 또는 바이러스 프로모터, 예컨대 사이토메갈로바이러스 (CMV) 프로모터, SV40 프로모터, RSV 프로모터, 및 뮤린 줄기세포 바이러스의 긴 말단 반복부에서 발견되는 프로모터일 수 있다. 공지된 다른 프로모터가 또한 고려된다.

[0438] [0460] 일부 구체예에서, TCR을 인코딩하는 벡터를 생성하기 위해, 사슬을 목적하는 TCR을 발현하는 T 세포 클론으로부터 분리된 총 cDNA로부터 α 및 β 사슬을 PCR 증폭하여 발현 벡터에 클로닝한다. 일부 구체예에서, α 및 β 사슬은 동일한 벡터 내로 클로닝한다. 일부 구체예에서, α 및 β 사슬은 상이한 벡터 내로 클로닝된다. 일부 구체예에서, 생성된 α 및 β 사슬은 레트로바이러스, 예컨대 렌티바이러스 벡터 내로 통합된다.

4. 다중-표적화(Multi-targeting)

[0440] [0461] 일부 구체예에서, 세포 및 방법은 다중-표적화 전략을 포함하는데, 예컨대 세포 상에 2 종 이상의 유전적으로 조작된 수용체의 발현으로서, 각각 동일하거나 상이한 항원을 인식하고, 통상 각각은 상이한 세포내 시그널링 요소를 포함한다. 이러한 다중-표적화 전략은 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO 2014055668 A1 (활성화 및 공동자극 CAR의 조합을 기재하는데, 이는 예를 들어, 오프-표적, 예컨대 정상 세포 상에 개별적으로 존재하는 2 가지 상이한 항원을 표적으로 하지만 치료될 질환 또는 질병 상태의 세포 상에만 같이 존재함) 및 [Fedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5(215) (2013)](활성화 및 억제 CAR을 발현하는 세포를 기재함, 예컨대 상기 활성화 CAR이 정상 세포나 비-질환 세포 및 치료될 질환 또는 질병 상태의 세포 양자 모두에서 발현되는 하나의 항원에 결합하고, 억제 CAR은 정상 세포나 치료되기를 원치 않는 세포에서만 발현되는 다른 항원에 결합하는 것임)에 개시되어 있다.

[0441] [0462] 예를 들어, 일부 구체예에서, 세포는 일반적으로 제1 수용체에 의하여 인식되는 항원, 예컨대 제1 항원에 특이적 결합시, 상기 세포에 대한 활성화 시그널을 유도할 수 있는 유전적으로 조작된 제1 항원 수용체 (예컨대 CAR 또는 TCR)을 발현하는 수용체를 포함한다. 일부 구체예에서, 세포는 일반적으로 제2 수용체에 의하여 인식되는 제2 항원에 특이적 결합시, 면역 세포에 대한 공동자극 시그널을 유도할 수 있는, 유전적으로 조작된 제2 항원 수용체 (예컨대 CAR 또는 TCR), 예컨대 키메라 공동자극 수용체를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 제1 항원 및 제2 항원은 동일하다. 일부 구체예에서, 상기 제1 항원 및 제2 항원은 상이하다.

[0442] [0463] 일부 구체예에서, 상기 제1 및/또는 제2의 유전적으로 조작된 항원 수용체 (예를 들어, CAR 또는 TCR)은

세포에 활성화 시그널을 유도할 수 있다. 일부 구체예에서, 수용체는 ITAM 또는 ITAM-유사 모티프를 함유하는 세포내 시그널링 요소를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 수용체에 의해 유도된 활성화는 시그널링 또는 세포에서 단백질 발현의 변화를 수반하는데, 그 결과 면역 반응의 개시, 예컨대 ITAM 인산화 및/또는 ITAM-매개 시그널링 캐스케이드의 개시, 면역학적 시냅스의 형성 및/또는 결합된 수용체 근처에서 분자들의 클러스터링 (예컨대, CD4 또는 CD8 등), 하나 이상의 전사 인자의 활성화, 예컨대 NF-κB 및/또는 AP-1, 및/또는 예컨대 사이토카인과 같은 인자들의 유전자 발현, 증식, 및/또는 생존의 유도가 일어난다.

[0443] [0464] 일부 구체예에서, 상기 제1 및/또는 제2 수용체는 CD28, CD137 (4-1BB), OX40 및/또는 ICOS와 같은 공동자극 수용체의 세포내 시그널링 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 제1 및 제2 수용체는 상이한 공동자극 수용체의 세포내 시그널링 도메인을 포함한다. 하나의 구체예에서, 상기 제1 수용체는 CD28 공동자극 시그널링 영역을 함유하고, 제2 수용체는 4-1BB 공동자극 시그널링 영역을 함유하며, 또는 그 역도 마찬가지이다.

[0444] [0465] 일부 구체예에서, 제1 및/또는 제2 수용체는 ITAM 또는 ITAM-유사 모티프를 함유하는 세포내 시그널링 도메인 및 공동자극 수용체의 세포내 시그널링 도메인 양자를 모두 포함한다.

[0445] [0466] 일부 구체예에서, 제1 수용체는 ITAM 또는 ITAM-유사 모티프를 함유하는 세포내 시그널링 도메인을 함유하고, 제2 수용체는 공동자극 수용체의 세포내 시그널링 도메인을 함유한다. 동일한 세포에서 유도된 활성화 시그널과 조합된 공동자극 시그널은 면역 반응을 결과하는 것이고, 예컨대 견고하고 지속적인 면역 반응, 예컨대 유전자 발현 증가, 사이토카인 및 다른 인자의 분비, 및 T 세포 매개된 이펙터 기능, 예컨대 세포 살상이다.

[0446] [0467] 일부 구체예에서, 제1 수용체만의 결합 또는 제2 수용체만의 결합은 강력한 면역 반응을 유도하지 않는다. 일부 측면에서, 단지 하나의 수용체가 결합된다면, 세포는 내성이 되거나 항원에 반응하지 않거나, 억제되거나, 및/또는 인자들을 증식하거나 분비하도록 유도되지 않거나 이펙터 기능을 수행하지 않는다고 그러나, 일부 이러한 구체예에서, 제1 및 제2 항원을 발현하는 세포와 맞닥뜨리는 것과 같이 복수 개의 수용체가 결합될 때, 원하는 반응은 달성되는데, 예를 들어, 하나 이상의 사이토카인의 분비에 의하여 표시되는 바와 같은 완전한 면역 활성화 또는 자극, 표적 세포의 세포독성 살해와 같은 면역 이펙터 기능의 증식, 지속 및/또는 수행이다.

[0447] [0468] 일부 구체예에서, 재조합 수용체를 발현하는 세포는 질병 또는 질병 상태에 특이적이거나 및/또는 이와 관련된 것이 아닌 다른 항원을 인식하는 CAR과 같은 억제 CAR(iCARs, Fedorov *et al.*, *Sci. Transl. Medicine*, 5(215) (2013))을 추가로 포함하여, 억제 CAR의 그의 리간드에 대한 결합에 의해, 예컨대 표적화 효과(off-target effect)를 감소시킴으로써 질병-표적화 CAR을 통해 전달된 활성화 시그널이 감소되거나 또는 억제된다.

[0448] [0469] 일부 구체예에서, 두 수용체는 각각 세포에 활성화 및 억제 시그널을 유도하고, 그로써 상기 수용체 중 하나에 의한 그의 항원에 대한 결합은 상기 세포를 활성화시키거나 반응을 유도하지만, 상기 제2 억제 수용체의 그의 항원에 대한 결합은 그 반응을 억제하거나 완충하는 시그널을 유도한다. 예시로는 활성화 CAR 및 억제 CAR나 iCAR의 조합이 있다. 예를 들어, 활성화 CAR이 질환 또는 질병 상태에서 발현되지만 정상 세포 상에서도 발현되는 항원에 결합하고, 억제 수용체가 정상 세포에서 발현되지만 질환이나 질병 상태의 세포에서는 발현되지 않는 별개의 항원에 결합하는, 그러한 전략이 이용될 수 있다.

[0449] [0470] 일부 측면에서, 키메라 수용체는 억제 CAR (예컨대 iCAR)이거나 또는 이를 포함하고 세포에서의 ITAM- 및/또는 공동자극 촉진 반응과 같은 면역 반응을 약화시키거나 억제하는 세포내 성분을 포함한다. 이러한 세포내 시그널링 성분의 예로는 PD-1, CTLA4, LAG3, BTLA, OX2R, TIM-3, TIGIT, LAIR-1, PGE2 수용체s, EP2/4 A2AR을 비롯한 아데노신 수용체를 포함하여, 면역 체크포인트 분자에서 발견되는 것들을 들 수 있다. 일부 측면에서, 조작된 세포는 이러한 억제 분자의 시그널링 도메인을 포함하거나 그로부터 유도된 억제 CAR을 포함하여, 예를 들어 활성화 및/또는 공동자극 CAR에 의해 유도된 세포의 반응을 약화시키는 역할을 한다.

[0450] [0471] 일부 구체예에서, 일부 구체예에서, 다중-표적화 전략은 특정 질환 또는 질병 상태와 관련된 항원이 일시적으로 (예를 들어, 유전자 조작 관련 자극시) 또는 영구적으로 비-질환 세포 상에서 발현 및/또는 조작된 세포 자체 상에서 발현되는 경우에 이용된다. 이러한 경우에, 2 개의 독립적이고 각각 특이적인 항원 수용체의 결합을 요구함으로써, 특이성, 선택성 및/또는 효능이 개선될 수 있다.

[0451] [0472] 일부 구체예에서, 복수 개의 항원, 예를 들어, 제1 및 제2 항원은 표적화될 세포, 조직 또는 질환 또는 질병 상태에서 발현되는데, 예컨대 암 세포 상에서이다. 일부 측면에서, 상기 세포, 조직, 질환 또는 질병 상태는 다발성 골수종 또는 다발성 골수종 세포이다. 일부 구체예에서, 복수 개의 항원 중 하나 이상은 또한 일반적으로 세포 요법으로 표적화되기를 원치 않는 세포, 예컨대 정상 또는 비-질환 세포나 조직, 및/또는 조작된 세포 그 자체 상에서 발현된다. 이러한 구체예에서, 세포의 반응을 달성하기 위하여 다수의 수용체의 결합을 요구

함으로써, 특이성 및/또는 효능이 달성된다.

B. 유전자 조작을 위한 세포 및 세포 제조

[0453] [0473] 수용체를 발현하며 상기 제공되는 방법으로 투여되는 세포 중에는 조작된 세포가 있다. 유전자 조작은 일반적으로 예컨대 레트로바이러스 형질도입, 형질감염 또는 형질전환에 의해, 세포를 함유하는 조성을 내로 재조합 또는 조작된 요소를 인코딩하는 핵산을 도입하는 것을 수반한다.

[0454] [0474] 일부 구체예에서, 핵산은 이종의 것, 즉 보통 세포나 그 세포로부터 얻어지는 샘플 내에 존재하지 않는 것으로, 예컨대 다른 생물이나 세포로부터 얻은 것, 예컨대 이는 조작되는 세포 및/또는 그러한 세포가 유래하는 생물에서 보통 발견되지 않는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 핵산은 자연적으로 존재하지 않는 것이고, 예컨대 자연에서 발견되지 않는 핵산, 예컨대 다수의 상이한 세포 유형으로부터 다양한 도메인을 인코딩하는 핵산의 키메라 조합을 포함하는 것을 포함한다.

[0455] [0475] 세포는 일반적으로 진핵 세포, 예컨대 포유류 세포이며, 통상 인간 세포이다. 일부 구체예에서, 세포는 혈액, 골수, 림프 또는 림프성 기관으로부터 유래된 것으로, 면역계, 예컨대 선천성 면역 또는 적응 면역의 세포들이고, 예를 들어 골수성 또는 림프성 세포, 예컨대 림프구, 통상 T 세포 및/또는 NK 세포이다. 다른 예시적인 세포는 줄기 세포를 포함하는데, 예컨대 다능성 및 전능성 줄기 세포, 예컨대 유도된 전능성 줄기 세포(iPSCs)이다. 세포는 통상 대상체로부터 직접적으로 단리된 및/또는 대상체로부터 단리되고 동결된 것과 같은 1차 세포이다. 일부 구체예에서, 세포는 T 세포 또는 기타 세포 유형의 하나 이상의 서브세트를 포함하는데, 예컨대 전체 T 세포 집단, CD4+ 세포, CD8+ 세포 및 이들의 서브집단으로, 예컨대 기능, 활성화 상태, 성숙도, 분화 잠재력, 증식, 재순환, 위치화, 및/또는 지속 능력, 항원-특이성, 항원 수용체의 유형, 특정 기관 또는 구획 내 존재 여부, 마커 또는 사이토카인 분비 프로파일, 및/또는 분화 정도에 의해 정의되는 것들이다. 치료될 대상체와 관련하여, 상기 세포는 동종 및/또는 자가일 수 있다. 상기 방법 중에는, 기존의 방법이 포함된다. 일부 측면에서, 예컨대 기존의 기술에 대하여, 세포는 전응성 및/또는 다능성이고, 예컨대 줄기 세포이며, 예컨대 유도된 전능성 줄기 세포(iPSCs)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 동결 보존 전 또는 후에, 대상체로부터 세포를 단리하는 것, 이들을 제조, 가공, 배양, 및/또는 조작하는 것, 및 이들을 상기 동일한 대상체에게 재-도입하는 것을 포함한다.

[0456] [0476] T 세포의, 및/또는 CD4+의, 및/또는 CD8+ T 세포의 서브-유형 및 서브집단 중에는, 나이브 T 세포(T_N), 이펙터 T 세포(T_{EFF}), 기억 T 세포 및 이들의 서브-유형이 있는데, 예컨대 줄기 세포 기억 T 세포(T_{SCM}), 중추 기억 T 세포(T_{CM}), 이펙터 기억 T 세포(T_{EM}), 또는 최종 분화된 기억 T 세포, 종양-침윤 림프구(TIL), 미성숙 T 세포, 성숙 T 세포, 헬퍼 T 세포, 세포독성 T 세포, 점막-관련 불변 T 세포(MAIT), 자연 발생 및 적응 조절 T 세포(Treg), 헬퍼 T 세포, 예컨대 TH1 세포, TH2 세포, TH3 세포, TH17 세포, TH9 세포, TH22 세포, 소낭 헬퍼 T 세포, 알파/베타 T 세포, 및 델타/감마 T 세포이다.

[0457] [0477] 일부 구체예에서, 세포는 자연 살해 세포(NK 세포)이다. 일부 구체예에서, 세포는 단핵구 또는 과립구, 예컨대 골수 세포, 대식세포, 호중구, 수지상 세포, 비만 세포, 호산구 및/또는 호염기구이다.

[0458] [0478] 일부 구체예에서, 세포는 유전자 조작을 통해 도입된 하나 이상의 핵산을 포함하고, 이에 의해 그러한 핵산의 재조합 또는 유전자 조작된 생성물을 발현한다. 일부 구체예에서, 핵산은 이종의 것, 즉 보통 세포나 그 세포로부터 얻어지는 샘플 내에 존재하지 않는 것으로, 예컨대 다른 생물이나 세포로부터 얻은 것, 예컨대 이는 조작되는 세포 및/또는 그러한 세포가 유래하는 생물에서 보통 발견되지 않는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 핵산은 자연적으로 존재하지 않는 것이고, 예컨대 자연에서 발견되지 않는 핵산, 예컨대 다수의 상이한 세포 유형으로부터 다양한 도메인을 인코딩하는 핵산의 키메라 조합을 포함하는 것을 포함한다.

[0459] [0479] 일부 구체예에서, 조작된 세포의 제조는 하나 이상의 배양 및/또는 제조 단계를 포함한다. CAR과 같은 트랜스제닉 수용체를 인코딩하는 핵산의 도입을 위한 세포는 샘플, 예컨대 생물학적 샘플, 예를 들어 대상체로부터 얻거나 유래된 것으로부터 단리될 수 있다. 일부 구체예에서, 세포가 단리된 대상체는 세포 요법을 필요로 하는 질환 또는 질병 상태를 지니거나 또는 세포 요법이 가해질 대상체이다. 일부 구체예에서, 대상체는 특정 치료적 개입이 필요한 인간이며, 예컨대 세포가 단리, 가공 및/또는 조작되는 입양 세포 요법과 같은 치료적 개입이다.

[0460] [0480] 따라서, 일부 구체예에서, 세포는 1차 세포, 예컨대 1차 인간 세포이다. 샘플은 조직, 유액 및 대상체로부터 직접 취한 다른 샘플뿐만 아니라 하나 이상의 가공 단계로부터 결과한 샘플, 예컨대 분리, 원심 분리, 유

전자 조작 (예컨대, 바이러스 벡터를 이용한 형질도입), 수세 및/또는 배양으로부터 결과한 샘플을 포함한다. 생물학적 샘플은 생물학적 공급원으로부터 직접 얻은 샘플 또는 가공된 샘플일 수 있다. 생물학적 샘플은 체액, 예컨대 혈액, 혈장, 혈청, 뇌척수액, 활액, 소변 및 땀, 조직 및 기관 샘플, 예컨대 이들로부터 유래한 가공된 샘플을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0461]

[0481] 일부 측면에서, 그로부터 세포가 유래되거나 단리된 샘플은 혈액 또는 혈액-유래 샘플이거나, 또는 성분 채집술 또는 백혈구 성분채집술 산물로부터 유래된 것이다. 예시적인 샘플은 전혈, 말초 혈액 단핵 세포 (PBMCs), 백혈구, 골수, 흉선, 조직 생검, 종양, 백혈병, 림프종, 림프절, 장 관련 림프 조직, 점막 관련 림프 조직, 비장, 기타 림프 조직, 간, 폐, 위장, 소장, 대장, 신장, 췌장, 유방, 뼈, 전립선, 자궁 경부, 고환, 난소, 편도선 또는 기타 기관, 및/또는 이들로부터 유래되는 세포를 포함한다. 샘플은 세포 요법과 관련하여, 예를 들어, 입양 세포 요법, 자가 및 동종 원으로부터의 샘플을 포함한다.

[0462]

[0482] 일부 구체예에서, 세포는 세포주, 예를 들어, T 세포주에서 유래한다. 일부 구체예에서, 세포는 이종발생 (xenogeneic) 공급원, 예컨대 마우스, 래트, 비-인간 영장류 및 돼지로부터 수득된다.

[0463]

[0483] 일부 구체예에서, 세포의 단리는 하나 이상의 제조 및/또는 비-친화성 기반 세포 분리 단계를 포함한다. 일부 예시에서, 세포는, 예컨대 원치 않는 서분을 제거, 원하는 성분을 농축, 특정 시약에 민감한 세포를 용리하거나 제거하기 위하여, 하나 이상의 시약의 존재 하에서 수세, 원심 분리 및/또는 배양된다. 일부 예시에서, 세포는 하나 이상의 특성에 기초하여, 예컨대 밀도, 부착 성질, 크기, 민감성 및/또는 특정 성분에 대한 내성에 기초하여 분리된다.

[0464]

[0484] 일부 예시에서, 대상체의 순환 혈액으로부터의 세포는, 예컨대 성분채집술 또는 백혈구 성분채집술에 의하여 수득된다. 샘플은, 일부 측면에서, 림프구를 함유하는데, 예컨대 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포, 다른 유핵 백혈구, 적혈구 및/또는 혈소판이고, 일부 측면에서, 적혈구 및 혈소판 이외의 세포를 함유한다.

[0465]

[0485] 일부 구체예에서, 대상체로부터 수집된 혈액 세포는, 예를 들어, 후속하는 가공 단계를 위해 혈장 분획을 제거하고 적절한 완충액 또는 배지에 세포를 위치시키기 위하여 수세된다. 일부 구체예에서, 세포는 인산 완충 식염수 (PBS)로 수세된다. 일부 구체예에서, 수세 용액은 칼슘 및/또는 마그네슘 및/또는 다수의 또는 모든 2가 양이온을 결여한다. 일부 측면에서, 수세 단계는 제조사의 지침에 따라 반자동 "플로우 스루 (flow-through)" 원심 분리기 (예컨대, Cobe 2991 세포 프로세서, Baxter)에 의하여 수행된다. 일부 측면에서, 수세 단계는 제조사의 지침에 따라 접선 유동 여과 (TFF)에 의해 수행된다. 일부 구체예에서, 세포는 수세 후 다양한 생체 적합성 완충액, 예를 들어, Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ 무함유 PBS에 재현탁된다. 특정 구체예에서, 혈액 세포 샘플의 성분은 제거되고 세포는 배양 배지에 직접 재현탁된다.

[0466]

[0486] 일부 구체예에서, 상기 방법은 밀도-기반 세포 분리 방법을 포함하는데, 예컨대 적혈구를 용리시켜 Percoll 또는 Ficoll 구배를 통해 원심 분리 함으로써 말초 혈액으로부터 백혈구를 제조하는 것이다.

[0467]

[0487] 일부 구체예에서, 상기 분리 방법은 세포에서 하나 이상의 특정 분자들의 발현 또는 존재에 기초하여 여러 가지 세포 유형을 분리하는 것을 포함하는데, 예컨대 특정 분자는 표면 마커, 예를 들어 표면 단백질, 세포 내 마커 또는 핵산이다. 일부 구체예에서, 이러한 마커에 기초한 임의의 공지된 분리 방법이 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 분리는 친화도- 또는 면역친화도- 기반 분리이다. 예를 들어, 일부 측면에서, 상기 단리는 세포의 하나 이상의 마커, 통상 세포 표면 마커에 대한 발현 또는 발현 수준에 기초한 세포 및 세포 집단의 분리를 포함하는데, 이는 예컨대 그러한 마커들에 특이적으로 결합하는 항체 또는 결합 파트너와의 배양, 일반적으로 그 후의 수세 단계와 상기 항체 또는 결합 파트너와 결합하지 않은 그러한 세포들로부터 상기 항체 또는 결합 파트너에 결합된 세포의 분리에 의한다.

[0468]

[0488] 이러한 분리 단계는 양성 선택 및/또는 음성 선택에 기초할 수 있는데, 양성 선택에서는 시약에 결합된 세포는 추가 사용을 위하여 보유되며, 음성 선택에서는 상기 항체 또는 결합 파트너에 결합하지 않은 세포들이 보유된다. 일부 예시에 있어서, 두 분획은 추후 사용을 위해 보유된다. 일부 측면에서, 음성 선택은 이종 집단에서 세포 유형을 특이적으로 식별하는 어떠한 항체도 이용 가능하지 않은 경우에 특히 유용할 수 있고, 그로써, 원하는 집단 이외의 세포에 의해 발현된 마커에 기초하여 분리가 가장 잘 수행된다.

[0469]

[0489] 분리는, 특정 마커를 발현하는 특정 세포 집단 또는 세포들을 100% 농축 또는 제거하는 결과를 나타낼 필요는 없다. 예를 들어, 마커를 발현하는 것들과 같은 특정 유형의 세포에 대한 양성 선택 또는 농축은 그러한 세포의 수 또는 백분율을 증가시키는 것을 말하지만, 그 마커를 발현하지 않는 세포가 전혀 없는 결과를 나타낼 필요는 없다. 마찬가지로, 마커를 발현하는 것과 같은 특정 유형의 세포에 대한 음성 선택, 제거 또는 희석

(depletion)은 그러한 세포의 수 또는 백분율을 감소시키는 것을 말하지만, 그러한 모든 세포를 완전히 제거하는 결과를 나타낼 필요는 없다.

[0470] [0490] 일부 예시에서, 하나의 단계로부터 양성 또는 음성으로 선택된 분획이 다른 분리 단계로 들어가는 다수 회전의 분리 단계가 수행되는데, 다른 분리 단계는 예컨대 후속하는 양성 또는 음성 선택이다. 일부 예시에서, 단일 분리 단계는 예컨대 음성 선택을 위하여 표적화된 마커에 각각 특이적인 복수 개의 항체 또는 결합 파트너들과 세포를 배양함으로써 다수의 마커를 발현하는 세포를 동시에 회석시킬 수 있다. 마찬가지로, 다양한 세포 유형에서 발현되는 복수 개의 항체 또는 결합 파트너와 세포를 배양함으로써 다수의 세포 유형이 동시에 양성적으로 선택될 수 있다.

[0471] [0491] 예를 들어, 일부 측면에서, 특정 서브집단의 T 세포, 예컨대 하나 이상의 표면 마커, 예를 들어, CD28⁺, CD62L⁺, CCR7⁺, CD27⁺, CD127⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD45RA⁺, 및/또는 CD45RO⁺ T 세포에 대하여 양성 또는 이를 높은 수준으로 발현하는 세포가 양성 또는 음성 선택 기법에 의해 분리된다.

[0472] [0492] 예를 들어, CD3⁺, CD28⁺ T 세포는, 항-CD3/항-CD28 컨쥬게이티드 자성 비드 (예컨대, DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T Cell Expander)를 이용하여 양성 선택될 수 있다.

[0473] [0493] 일부 구체예에서, 단리는 양성 선택에 의한 특정 세포 집단에 대한 농축이나, 음성 선택에 의한 특정 세포 집단에 대한 회석에 의하여 수행된다. 일부 구체예에서, 양성 또는 음성 선택은, 각각 양성적으로 또는 음성적으로 선택되는 세포 상에서 발현되거나 (마커⁺) 또는 상대적으로 더 높은 수준으로 발현되는 (마커^{high}) 하나 이상의 표면 마커에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체 또는 기타 결합 제제와 세포를 배양함으로써 수행된다.

[0474] [0494] 일부 구체예에서, T 세포는 비-T 세포, 예컨대 B 세포, 단핵구, 또는 기타 백혈구, 예컨대 CD14 상에서 발현되는 마커들의 음성 선택에 의하여 PBMC 샘플로부터 분리된다. 일부 측면에서, CD4+ 또는 CD8+ 선택 단계는 CD4+ 헬퍼 및 CD8+ 세포독성 T 세포를 분리하기 위하여 사용된다. 그러한 CD4+ 및 CD8+ 집단은 하나 이상의 나이브, 기억 및/또는 이펙터 T 세포 서브집단 상에서 발현되거나 상대적으로 더 높은 정도로 발현되는 마커들에 대하여 양성 또는 음성 선택함으로써 서브집단으로 더 분류될 수 있다.

[0475] [0495] 일부 구체예에서, CD8+ 세포는, 예컨대 각각의 서브집단과 관련된 표면 항원에 기초한 양성 또는 음성 선택에 의하여, 나이브, 중추 기억, 이펙터 기억, 및/또는 중추 기억 출기 세포에 대하여 더 농축되거나 회석될 수 있다. 일부 구체예에서, 중추 기억 T 세포 (T_{CM})에 대한 농축은 효능을 증가시키기 위하여 수행되는데, 예컨대 투여 다음에 장기간 생존, 증식 및/또는 생착을 향상시키기 위하여 수행되고, 이는 일부 측면에서 특히 이러한 서브집단에서 양호한 (robust) 것이다. [Terakura et al. Blood.1:72-82 (2012)]; [Wang et al. J Immunother. 35(9):689-701 (2012)] 참조. 일부 구체예에서, T_{CM} -농축 CD8+ T 세포 및 CD4+ T 세포의 결합은 효능을 더 강화시킨다.

[0476] [0496] 구체예들에 있어서, 기억 T 세포는 CD8+ 말초 혈액 림프구의 CD62L+ 및 CD62L- 서브세트 양자 모두에 존재한다. PBMC는, 예컨대 항-CD8 및 항-CD62L 항체를 사용하여, CD62L-CD8+ 및/또는 CD62L+CD8+ 분획에 대하여 농축 또는 회석될 수 있다.

[0477] [0497] 일부 구체예에서, 중추 기억 T 세포 (T_{CM})에 대한 농축은 CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3, 및/또는 CD127의 양성 또는 높은 표면 발현에 기초하고; 일부 측면에서, 이는 CD45RA 및/또는 그랜자임 B를 발현하거나 크게 발현하는 세포에 대한 음성 선택에 기초한다. 일부 측면에서, T_{CM} 세포에 대하여 농축된 CD8+ 집단의 단리는 CD4, CD14, CD45RA를 발현하는 세포를 회석, 및 CD62L을 발현하는 세포에 대한 양성 선택 또는 농축에 의함으로써 수행된다. 한 측면에서, 중추 기억 T 세포 (T_{CM})에 대한 농축은 CD4 발현에 기초하여 선택되는 음성 세포 분획을 가지고 시작하여 수행되는데, 이는 CD14 및 CD45RA의 발현에 기초한 음성 선택 및 CD62L에 기초한 양성 선택이 이루어진 것이다. 일부 측면에서 이러한 선택은 동시에 수행되고 다른 측면에서는 어느 순서로든 순차적으로 수행된다. 일부 측면에서, CD8+ 세포 집단 또는 서브집단을 제조하는데 사용된 동일한 CD4 발현-기반 선택 단계는 또한 CD4+ 세포 집단 또는 서브-집단을 생성시키는데 사용되는데, 그로써 상기 CD4-기반 분리로부터의 양성 및 음성 분획들 양자 모두는 보유되고 상기 방법의 후속 단계에서 사용되며, 필요에 따라 하나 이상의 추가적인 양성 또는 음성 선택 단계가 뒤따른다.

[0478]

[0498] 특정 예시에서, PBMC 샘플 또는 다른 백혈구 샘플에는 CD4+ 세포의 선택이 이루어지는데, 여기서는 음성 및 양성 분획 모두가 보유된다. 그 후, 음성 분획은 CD14 및 CD45RA 또는 CD19의 발현에 기초한 음성 선택, 및 CD62L 또는 CCR7과 같은 중추 기억 T 세포의 마커 특징에 기초한 양성 선택을 받는데, 여기서 상기 양성 및 음성 선택은 어떤 순서로도 수행된다.

[0479]

[0499] CD4+ T 헬퍼 세포는 세포 표면 항원을 갖는 세포 집단을 동정함으로써 나이브, 중추 기억 및 이펙터 세포로 분류된다. CD4+ 림프구는 표준 방법으로 얻을 수 있다. 일부 구체예에서, 나이브 CD4+ T 림프구는 CD45RO-, CD45RA+, CD62L+, CD4+ T 세포이다. 일부 구체예에서, 중추 기억 CD4+ 세포는 CD62L+ 및 CD45RO+이다. 일부 구체예에서, 이펙터 CD4+ 세포는 CD62L- 및 CD45RO-이다.

[0480]

[0500] 한 예시에서, 음성 선택에 의하여 CD4+ 세포를 농축하기 위해, 모노클로날 항체 칵테일은 통상 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR 및 CD8에 대한 항체를 포함한다. 일부 구체예에서, 항체 또는 결합 파트너는 양성 및/또는 음성 선택에 대하여 세포의 분리가 가능케 하기 위해 자기 비드 또는 상자성 비드와 같은 고체 지지체 또는 기질에 결합된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 세포 및 세포 집단은 면역자기 (또는 친화자기) 분리 기법을 사용하여 분리 또는 단리된다 ([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 리뷰됨).

[0481]

[0501] 일부 측면에서, 분리될 세포의 샘플 또는 조성물은 작은 자화가능하거나 자기적으로 반응하는 물질, 예컨대 자기적으로 반응하는 입자 또는 미세입자, 예컨대 상자성 비드 (예컨대, Dynalbeads 또는 MACS 비드)와 함께 배양된다. 상기 자기적으로 반응하는 물질, 예를 들어 입자는, 일반적으로, 분리하고자 하는 세포, 세포들 또는 세포 집단, 예컨대 음성 또는 양성적으로 선택하고자 하는 것들 상에 존재하는 분자, 예컨대 표면 마커에 특이적으로 결합하는 결합 파트너, 예컨대 항체에 직접 또는 간접적으로 부착된다.

[0482]

[0502] 일부 구체예에서, 자성 입자 또는 비드는 특이적 결합 구성원, 예컨대 항체 또는 다른 결합 파트너에 결합된 자기적으로 반응하는 물질을 포함한다. 자기 분리법에 사용되는 다수의 잘 알려진 자기적으로 반응하는 물질들이 있다. 적합한 자기 입자는, 본 발명에 참조로서 포함되는 Molday, 미국 특허 4,452,773, 및 유럽 특허 명세서 EP 452342B에 개시된 것들을 포함한다. 콜로이드 크기 입자, 예컨대 Owen 미국 특허 4,795,698; Liberti 미국 특허 5,200,084에 개시된 것들은 다른 예이다.

[0483]

[0503] 배양은 일반적으로, 그에 의하여 상기 자성 입자 또는 비드에 부착되는 항체 또는 결합 파트너, 또는 분자, 예컨대 2차 항체 또는 기타 그러한 항체 또는 결합 파트너에 특이적으로 결합하는 시약들이, 샘플 내 세포 상에 세포 표면 분자가 존재한다면 그 세포 표면 분자에 특이적으로 결합하는 조건 하에서 수행된다.

[0484]

[0504] 일부 측면에서, 샘플은 자기장 내에 위치되고, 자기적으로 반응하는 또는 자화가능한 입자들이 부착된 세포들은 자석에 끌려서 비표지된 세포들로부터 분리될 것이다. 양성 선택의 경우, 자석에 끌리는 세포가 보유되고; 음성 선택의 경우 끌리지 않은 세포 (표지가 없는 세포)가 보유된다. 일부 측면에서, 양성 및 음성 선택의 조합은 동일한 선택 단계 중에 수행되는데, 여기서 양성 및 음성 분획은 보유되고 더 가공되거나 또는 추가 분리 단계를 거친다.

[0485]

[0505] 특정 구체예에서, 자기적으로 반응하는 입자는 1차 항체 또는 다른 결합 파트너, 2차 항체, 렉틴, 효소 또는 스트렙타비딘으로 코팅된다. 특정 구체예에서, 자성 입자는 하나 이상의 마커에 특이적인 1차 항체의 코팅을 통해 세포에 부착된다. 특정 구체예에서, 비드보다는 세포가 1차 항체 또는 결합 파트너로 표지되고, 그 후 세포-유형 특이적인 2차 항체 또는 다른 결합 파트너 (예컨대, 스트렙타비딘)-코팅된 자성 입자가 첨가된다. 특정 구체예에서, 스트렙타비딘-코팅된 자성 입자는 바이오티닐화 1차 또는 2차 항체와 함께 사용된다.

[0486]

[0506] 일부 구체예에서, 자기적으로 반응하는 입자는 후속하여 반응, 배양, 및/또는 조작될 세포에 부착된 채로 남게 되며; 일부 측면에서, 상기 입자는 환자에게 투여하기 위해 세포에 부착된 채로 남는다. 일부 구체예에서, 자화 가능한 또는 자기적으로 반응하는 입자는 세포로부터 제거된다. 세포로부터 자화 가능한 입자를 제거하는 방법은 공지되어 있으며, 예를 들어, 경쟁적 비-표지 항체 및 절단 가능한 링커와 결합된 자화 가능한 입자 또는 항체를 사용하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 자화 가능한 입자는 생분해성이다.

[0487]

[0507] 일부 구체예에서, 친화도-기반 선택은 자기-활성화 세포 분류 (MACS)(Miltenyi Biotec, Auburn, CA)를 통해 이루어진다. 자기 활성화 세포 분류 (MACS) 시스템은 그에 자화된 입자가 부착된 세포를 고-순도로 선택할 수 있다. 특정 구체예에서, MACS는 외부 자기장의 적용 후 비-표적종 및 표적종을 순차적으로 용리시키는 모드로 작동한다. 즉, 자화된 입자에 부착된 세포는 비부착종이 용리되는 동안 제 위치에 유지된다. 그 후, 이러한

첫 번째 용리 단계가 완료된 후, 자기장에 포획되어 용리 방지된 종은 어떤 방식으로든 자유롭게 되고 그로써 용리 및 회수될 수 있다. 특정 구체예에서, 비-표적 세포는 표지되고 이종 세포 집단으로부터 회색된다.

[0488] [0508] 특정 구체예에서, 단리 또는 분리는, 상기 방법의 하나 이상의 단리, 세포 제조, 분리, 가공, 반응, 배양 및/또는 제형화 단계를 수행하는 시스템, 장치 또는 기구를 이용하여 수행된다. 일부 측면에서, 상기 시스템은 폐쇄된 또는 무균 환경에서 이를 단계들 각각을 수행하는데 사용되는데, 예를 들어, 에러, 사용자 취급 및/또는 오염을 최소화하기 위해서이다. 일부 예시에서, 상기 시스템은 국제 PCT 공개번호 WO2009/072003 또는 US 20110003380 A1에 기재된 시스템이다.

[0489] [0509] 일부 구체예에서, 상기 시스템 또는 장치는, 통합된 또는 자기-함유 시스템에서, 및/또는 자동화된 또는 프로그램 가능한 방식으로, 하나 이상의, 예를 들어, 모든 단리, 가공, 조작 및 제형화 단계를 수행한다. 일부 측면에서, 상기 시스템 또는 장치는, 상기 시스템 또는 장치와 통신하는 컴퓨터 및/또는 컴퓨터 프로그램을 포함하는데, 이는 사용자로 하여금 상기 가공, 단리, 조작 및 제형화 단계를 프로그램, 제어, 그의 결과에 접근 및/또는 그의 다양화 양상들을 조정할 수 있게 한다.

[0490] [0510] 일부 측면에서, 분리 및/또는 다른 단계는 ClinIMACS 시스템 (Miltenyi Biotec)을 사용하여, 예를 들어 밀폐된 및 멸균 시스템에서 임상-규모 수준의 세포의 자동 분리를 위해 수행된다. 구성 요소는 통합 마이크로컴퓨터, 자기 분리 유닛, 연동 펌프 및 다양한 펀치 밸브가 포함할 수 있다. 일부 측면에서 상기 통합 컴퓨터는 기구의 모든 구성 요소를 제어하고 표준화된 순서로 반복적인 절차를 수행하도록 시스템에 지시한다. 일부 구체예에서, 자기 분리 유닛은 이동 가능한 영구 자석 및 선택 컬럼용 홀더를 포함한다. 연동 펌프는 튜브 세트 전체의 유속을 제어하며 펀치 밸브와 함께 시스템을 통한 완충액의 흐름 제어와 세포의 지속적인 혼탁을 보장한다.

[0491] [0511] 일부 측면에서 ClinIMACS 시스템은 멸균, 비-발열원성 용액으로 공급되는 항체-결합 자성 입자를 사용한다. 일부 구체예에서, 자성 입자로 세포를 표지한 후, 세포는 과량의 입자를 제거하기 위하여 수세된다. 그 후, 세포 준비 백은 튜브 세트에 연결되는데, 이는 차례로 베퍼 함유 백 및 세포 수집 백과 연결된다. 튜브 세트는 미리 조립된 멸균 튜브들로 이루어지는데, 예컨대 프리-컬럼 및 분리 컬럼이고, 일회용으로만 사용된다. 분리 프로그램을 시작하면 시스템이 자동으로 세포 샘플을 분리 컬럼에 적용시킨다. 표지된 세포는 컬럼 내에 보유되는 반면, 표지되지 않은 세포는 일련의 수세 단계에 의해 제거된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 세포 집단은 표지되지 않고 컬럼에 보유되지 않는다. 일부 구체예에서, 본 발명에서 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 세포 집단은 표지되고 컬럼에 보유된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 세포 집단은 자기장의 제거 후 컬럼으로부터 용리되어 세포 수집 백 내에 수집된다.

[0492] [0512] 특정 구체예에서, 분리 및/또는 다른 단계는 ClinIMACS Prodigy 시스템 (Miltenyi Biotec)을 사용하여 수행된다. ClinIMACS Prodigy 시스템은 원심 분리에 의한 세포의 자동화 세척 및 분획화를 가능하게 하는 세포 처리체를 갖추고 있다. ClinIMACS Prodigy 시스템은 또한 공급원 세포 생성물의 거시적 층을 포착하여 최적의 세포 분획화 종말점을 결정하는 온보드 카메라 및 이미지 인식 소프트웨어를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 말초 혈액은 적혈구, 백혈구 및 혈장 층으로 자동 분리된다. ClinIMACS Prodigy 시스템은 또한 세포 분화 및 증식, 항원 로딩 및 장기적 세포 배양과 같은 세포 배양 프로토콜을 수행하는 통합 세포 배양 챔버를 포함할 수 있다. 입력 포트는 멸균 제거 및 배지 보충을 가능케 하며 세포는 통합 현미경을 사용하여 모니터링될 수 있다. 예를 들어, [Klebanoff et al. (2012) *J Immunother.* 35(9): 651-660], [Terakura et al. (2012) *Blood.* 1:72-82], 및 [Wang et al. (2012) *J Immunother.* 35(9):689-701] 참조.

[0493] [0513] 일부 구체예에서, 본 발명에서 기재되는 세포 집단은 유동 세포 계측법을 통해 수집 및 농축 (또는 회색)되고, 여기서 다중 세포 표면 마커에 대해 염색된 세포는 유체 스트림으로 운반된다. 일부 구체예에서, 본 발명에서 기재되는 세포 집단은 분취 스케일 (FACS)-분류를 통해 수집 및 농축 (또는 회색)된다. 특정 구체예에서, 본 발명에서 기술되는 세포 집단은 FACS-기반 검출 시스템과 조합된 마이크로 전기기계 시스템 (MEMS) 칩의 사용에 의해 수집 및 농축 (또는 회색)된다 (예를 들어, WO 2010/033140, [Cho et al. *Lab Chip* 10, 1567-1573 (2010)]; 및 [Godin et al. *J Biophoton.* 1(5):355-376 (2008)] 참조). 두 경우 모두에서, 세포는 다중의 마커로 표지될 수 있고, 이는 잘 구분된 T 세포 서브 세트를 고순도로 단리할 수 있게 한다.

[0494] [0514] 일부 구체예에서, 항체 또는 결합 파트너는 양성 및/또는 음성 선택을 위한 분리를 용이하게 하기 위해, 하나 이상의 검출 가능한 마커로 표지된다. 예를 들어, 분리는 형광으로 표지된 항체와의 결합에 기초할 수 있다. 일부 예시에서, 하나 이상의 세포 표면 마커에 특이적인 항체 또는 다른 결합 파트너의 결합에 기초하는 세포의 분리는 예컨대 유-세포 탐지 시스템과 조합하여, 분취 스케일 (FACS)을 포함하는 형광-활성화 세포 분류기

(FACS) 및/또는 MEMS 칩에 의하여 수행된다. 이러한 방법은 다중 마커에 기초하여 동시에 양성 및 음성 선택을 가능케 한다.

- [0495] [0515] 일부 구체예에서, 제조 방법은 단리, 배양 및/또는 조작의 전이든 또는 후이든, 세포를 동결하는, 예컨대 냉동 보존하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 동결 및 그에 후속하는 해동 단계는 세포 집단 내에서 과립구 및 어느 정도는 단핵구를 제거한다. 일부 구체예에서, 세포는 예를 들어, 혈장 및 혈소판을 제거하기 위한 수세 단계 다음에 냉동 용액에 혼탁된다. 일부 측면에서, 임의의 다양한 공지된 동결 용액 및 파라미터가 사용될 수 있다. 일 예시는 20% DMSO 및 8% 인간 혈청 알부민 (HSA)을 함유하는 PBS 또는 다른 적합한 세포 동결 배지를 사용하는 것을 포함한다. 그 후, 이것은 배지로 1:1 희석되어, DMSO와 HSA의 최종 농도가 각각 10%와 4%가 되도록 한다. 그 후, 세포는 일반적으로 분당 1도의 속도로 -80 °C로 동결되고 액체 질소 저장 탱크의 증기 상에 저장된다.
- [0496] [0516] 일부 구체예에서, 세포는 유전자 조작 전에 또는 이와 관련하여 반응 및/또는 배양된다. 배양 단계는 배양, 배양화, 자극, 활성화 및/또는 증식을 포함할 수 있다. 배양 및/또는 조작은, 배양물 또는 배양 세포용의 배양 용기, 예컨대 유닛, 챔버, 웰, 컬럼, 튜브, 튜브 세트, 밸브, 바이알, 배양 디쉬, 백 또는 기타 컨테이너에서 수행될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물 또는 세포는 자극 조건 또는 자극 제제의 존재하에 배양된다. 이러한 조건은 세포 집단의 증폭, 증식, 활성화 및/또는 생존을 유도하고, 항원 노출을 모방하고, 및/또는 예컨대 재조합 항원 수용체의 도입을 위하여 유전자 조작을 위해 세포를 준비하도록 설계되는 것들을 포함한다.
- [0497] [0517] 상기 조건은 하나 이상의 특정 배지, 온도, 산소 함량, 이산화탄소 함량, 시간, 제제, 예컨대 영양제, 아미노산, 항균제, 이온 및/또는 자극 인자, 예컨대 사이토카인, 케모카인, 항원, 결합 파트너, 융합 단백질, 재조합 용해성 수용체, 및 세포를 활성화 시키도록 고안된 임의의 다른 제제를 포함한다.
- [0498] [0518] 일부 구체예에서, 자극 조건 또는 제제는 TCR 복합체의 세포내 시그널링 도메인을 활성화시킬 수 있는 하나 이상의 약제, 예를 들어 리간드를 포함한다. 일부 측면에서, 상기 약제는 T 세포에서 TCR/CD3 세포내 시그널링 캐스케이드를 시동하거나 개시시킨다. 이러한 제제는 TCR에 특이적인 것과 같은 항체, 예컨대 항-CD3를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 자극 조건은 공동자극 수용체를 자극할 수 있는 하나 이상의 약제, 예를 들어 리간드를 포함하며, 예컨대 항-CD28이다. 일부 구체예에서, 이러한 제제 및/또는 리간드는 고체 지지체에 결합될 수 있는데, 예컨대 비드이고 및/또는 하나 이상의 사이토카인에 결합될 수 있다. 필요에 따라, 상기 증식 방법은 항-CD3 및/또는 항CD28 항체를 배양 배지에 (예를 들어, 적어도 약 0.5 ng/mL의 농도로) 첨가하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 자극 제제는 IL-2, IL-15 및/또는 IL-7을 포함한다. 일부 측면에서, IL-2 농도는 적어도 약 10 유닛/mL이다.
- [0499] [0519] 일부 측면에서, 배양은 Riddell et al.의 미국 특허 6,040,177, [Klebanoff et al. J Immunother. 35(9): 651-660 (2012)], [Terakura et al. (2012) Blood. 1:72-82], 및/또는 [Wang et al. J Immunother. 35(9):689-701 (2012)]에 기재된 것들과 같은 기법에 따라 수행된다.
- [0500] [0520] 일부 구체예에서, T-세포는, 배양-개시 조성물에 피더 세포, 예컨대 비-분할 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 첨가하고 (예컨대 그로써 결과물인 세포 집단은 증식될 최초 집단에서의 각 T 림프구에 대하여 약 5, 10, 20, 또는 40 또는 그 이상의 PBMC 피더 세포를 함유한다); 배양물을 배양함으로써 (예컨대, T t세포의 수가 증식하기에 충분한 시간 동안) 증식된다. 일부 측면에서, 비-분할 피더 세포는 감마-조사된 PBMC 피더 세포를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, PBMC는 세포 분열을 방지하기 위해 약 3000 내지 3600 rad 범위의 감마선으로 조사된다. 일부 측면에서, 피더 세포는 T 세포 집단을 첨가하기 전에 배양 배지에 첨가된다.
- [0501] [0521] 일부 구체예에서, 자극 조건은 인간 T 림프구의 성장에 적합한 온도, 예를 들어 적어도 약 25°C, 일반적으로 적어도 약 30°C, 일반적으로 37°C 또는 약 37°C를 포함한다. 필요에 따라, 배양은 피더 세포로서 비-분할 EBV-형질전환 림프아구성 세포 (LCL)를 첨가하는 것을 더 포함할 수 있다. LCL은 약 6000 내지 10,000 rad 범위의 감마선으로 조사될 수 있다. 일부 측면에서 LCL 피더 세포는 LCL 피더 세포 대 초기 T 림프구의 비가 적어도 약 10:1 인 임의의 적합한 양으로 제공된다.
- [0502] [0522] 구체예들에 있어서, 항원-특이적 T 세포, 예컨대 항원-특이적 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포는 항원을 이용하여 나이브 또는 항원 특이적 T 림프구를 자극함으로써 수득된다. 예를 들어, 사이토메갈로바이러스 항원에 대하여 항원-특이적인 T 세포주 또는 클론은 감염된 대상체로부터 T 세포를 단리하고 동일한 항원으로 시험관 내에서 세포를 자극함으로써 생성될 수 있다.
- [0503] C. 유전자 조작을 위한 혁신, 벡터 및 방법

- [0504] [0523] 일부 구체예에서, 세포, 예컨대, T 세포는 재조합 수용체를 발현하기 위해 유전자 조작된다. 일부 구체예에서, 이러한 조작은 재조합 수용체를 인코딩하는 핵산 분자를 도입함으로써 수행된다. 또한 재조합 수용체를 인코딩하는 핵산 분자 및 이러한 핵산 및/또는 핵산 분자를 함유하는 벡터 또는 작제물도 제공된다.
- [0505] [0524] 경우에 따라, 재조합 수용체, 예컨대, 키메라 항원 수용체 (CAR)를 인코딩하는 핵산 서열은, 시그널 웨이드를 인코딩하는 시그널 서열을 함유한다. 일부 측면에서, 시그널 서열은 천연 폴리펩타이드로부터 유래된 시그널 웨이드를 인코딩할 수 있다. 또 다른 측면에서, 시그널 서열은 이종의 또는 비-천연 시그널 웨이드를 인코딩할 수 있다. 일부 구체예에서, 시그널 웨이드는 막관통 단백질로부터 유래한다. 일부 예에서 시그널 웨이드는 CD8a, CD33, 또는 IgG로부터 유래된다. 시그널 웨이드의 예로는, 예컨대, SEQ ID NO:21에 제시된 CD33 시그널 웨이드, SEQ ID NO:75에 제시된 CD8a 시그널 웨이드, 또는 SEQ ID NO:76에 제시된 시그널 웨이드 또는 이들의 변형된 변이체를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0506] [0525] 일부 구체예에서, 재조합 수용체를 인코딩하는 핵산 분자는 재조합 수용체의 발현을 제어하도록 작동적으로 연결된 적어도 하나의 프로모터를 함유한다. 일부 예에서, 핵산 분자는 재조합 수용체의 발현을 제어하도록 작동적으로 연결된 2개, 3개 또는 그 이상의 프로모터를 함유한다. 일부 구체예에서, 핵산 분자는 적절하다면 그리고 핵산 분자가 DNA- 또는 RNA-기반인지를 고려하여, 핵산 분자가 도입되는 숙주 유형(예컨대, 세균, 진균, 식물 또는 동물)에 특이적인, 전사 및 번역 개시 및 종결 코돈과 같은 조절 서열을 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 핵산 분자는 예컨대 프로모터, 인핸서, 인트론, 폴리아데닐화 시그널, Kozak 컨센서스 서열, 및 스플라이스 억셉터 또는 공여자와 같은 조절/제어 요소를 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 핵산 분자는 하나 이상의 부가적인 폴리펩타이드(들) 및/또는 재조합 수용체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 작동적으로 연결된 비천연 프로모터를 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 프로모터는 RNA pol I, pol II 또는 pol III 프로모터로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 프로모터는 RNA 폴리머라제 II (예컨대, CMV, SV40 조기 영역 또는 아데노바이러스 주요 후기 프로모터)에 의해 인식된다. 또 다른 구체예에서, 프로모터는 RNA 폴리머라제 III (예컨대, U6 또는 H1 프로모터)에 의해 인식된다. 일부 구체예에서, 프로모터는 비-바이러스 프로모터 또는 바이러스 프로모터, 예컨대 시토메갈로바이러스(CMV) 프로모터, SV40 프로모터, RSV 프로모터, 및 쥐의 줄기 세포 바이러스의 장말단 반복체(long-terminal repeat)에서 발견되는 프로모터일 수 있다. 다른 공지의 프로모터들도 고려될 수 있다.
- [0507] [0526] 일부 구체예에서, 프로모터는 구성적(constitutive) 프로모터이거나 이를 포함한다. 예시적인 구성적 프로모터로는 예컨대, 시미안 바이러스 40 조기 프로모터 (SV40), 시토메갈로바이러스 즉각적인-조기 프로모터 (CMV), 인간 유비퀴틴 C 프로모터 (UBC), 인간 연장 인자 1a 프로모터 (EF1a), 마우스 포스포글리세레이트 키나아제 1 프로모터 (PGK), 및 CMV 조기 인핸서와 커플링된 치킨 β -액틴 프로모터 (CAGG)를 들 수 있다. 일부 구체예에서, 구성적 프로모터는 합성 또는 변형된 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 골수증식 육종 바이러스 인핸서에 의해 변형된 MoMuLV LTR의 U3 영역을 함유하는 합성 프로모터인 MND 프로모터이거나 또는 이를 포함한다 (Challita et al. (1995) J. Virol. 69(2):748-755 참조). 일부 구체예에서, 프로모터는 조직-특이적 프로모터이다. 또 다른 구체예에서, 프로모터는 바이러스 프로모터이다. 또 다른 구체예에서, 프로모터는 비-바이러스 프로모터이다.
- [0508] [0527] 또 다른 구체예에서, 프로모터는 조절된 프로모터 (예컨대, 유도성 프로모터)이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 유도성 프로모터이거나 또는 억압성(repressible) 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 Lac 오퍼레이터 서열, 테트라사이클린 오퍼레이터 서열, 갈락토스 오퍼레이터 서열 또는 독시사이클린 오퍼레이터 서열을 포함하거나, 또는 이의 유사체이거나 또는 Lac 리프레서 또는 테트라사이클린 리프레서, 또는 그의 유사체에 의해 결합하거나 인식될 수 있다. 일부 구체예에서, 핵산 분자는 조절 요소, 예컨대 프로모터를 포함하지 않는다.
- [0509] [0528] 일부 구체예에서, 재조합 수용체, 예컨대, CAR 또는 다른 항원 수용체를 인코딩하는 핵산 분자는, 마커를 인코딩하는 핵산 서열을 더 포함하거나 및/또는 CAR 또는 다른 항원 수용체를 발현하는 세포는 마커, 예컨대 절단된 EGFR (tEGFR)와 같은, 세포 표면 수용체의 절단된 버전 등의 수용체를 발현하도록 세포를 조작 또는 형질도입하는 것을 확인하는데 이용될 수 있는, 세포 표면 마커와 같은 예컨대 대리 마커(surrogate marker)를 인코딩하는 핵산 서열을 더 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 마커(들)은 형질도입 마커, 대리 마커 및/또는 선택 마커이다.
- [0510] [0529] 일부 구체예에서, 마커는 형질도입 마커 또는 대리 마커이다. 형질도입 마커 또는 대리 마커는 핵산 분자, 예컨대, 재조합 수용체를 인코딩하는 핵산 분자가 도입된 세포를 검출하는데 이용될 수 있다. 일부 구체

예에서, 형질도입 마커는 세포 변형을 가리키거나 이를 확인할 수 있다. 일부 구체예에서, 대리 마커는 재조합 수용체, 예컨대 CAR과 함께 세포 표면에서 공동-별현되도 만들어진다. 특정 구체예에서, 이러한 대리 마커는 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않도록 변형된 표면 단백질이다. 특정 구체예에서, 대리 마커는 재조합 수용체를 인코딩하는 동일한 핵산 분자 상에 인코딩된다. 일부 구체예에서, 재조합 수용체를 인코딩하는 핵산 서열은 내부 리보솜 유입 부위(IRES)에 의해 선택적으로 분리된, 마커를 인코딩하는 핵산 서열 또는 자가-절단 웹타이드 또는 리보솜 스키핑을 일으키는 웹타이드, 이를테면 T2A 서열, 이를테면 T2A, P2A, E2A 또는 F2A에 작동적으로 연결된다. 외인성 마커 유전자는 경우에 따라 조작된 세포와 관련하여 이용되어 세포의 검출 또는 선택을 허용하고, 일부 경우에는 세포 자살을 촉진할 수도 있다.

[0511] [0530] 예시적인 대리 마커는 세포 표면 폴리웹타이드의 절단된 형태, 이를테면, 비-기능성이고 어떤 시그널 또는 세포 표면 폴리웹타이드의 전장 형태에 의해 보통 형질도입되는 시그널을 형질도입하지 않거나 형질도입할 수 없는 절단된 형태 및/또는 내면화(internalizing)하지 않거나 할 수 없는 절단된 형태를 포함할 수 있다. 예시적인 절단된 세포 표면 폴리웹타이드로는 성장인자 또는 기타 수용체의 절단된 형태, 이를테면 절단된 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (tHER2), 절단된 표피 성장 인자 수용체 (tEGFR, SEQ ID NO: 11 또는 76에 제시된 예시적인 tEGFR 서열) 또는 전립선-특이적 막 항원 (PSMA) 또는 그의 변형된 형태를 들 수 있다. tEGFR은 항체 세특시맙(Erbitux®) 또는 다른 치료용 항-EGFR 항체에 의해 인식되는 에피토프 또는, tEGFR 작제물 및 인코딩된 외인성 단백질에 의해 조작된 세포를 동정 또는 선택하거나 및/또는 인코딩된 외인성 단백질을 발현하는 세포를 제거 또는 분리하는데 이용가능한 결합 분자를 함유할 수 있다. 미국특허 No. 8,802,374 및 Liu et al., Nature Biotech. 2016 April; 34(4): 430-434) 참조. 일부 측면에서, 마커, 예컨대 대리 마커는 CD34, NGFR, CD19 또는 절단된 CD19, 예컨대, 절단된 비-인간 CD19, 또는 표피 성장 인자 수용체 (예컨대, tEGFR)의 전부 또는 일부 (예컨대, 절단된 형태)를 포함한다. 일부 구체예에서, 마커는 녹색 형광 단백질 (GFP), 증강된 녹색 형광 단백질 (EGFP), 예컨대 수퍼-폴드 GFP(sfGFP), 적색 형광 단백질 (RFP)과 같은 형광 단백질, 예컨대 tdTomato, mCherry, mStrawberry, AsRed2, DsRed 또는 DsRed2, 시안 형광 단백질 (CFP), 청색 녹색 형광 단백질 (BFP), 증강된 청색 형광 단백질 (EBFP), 및 황색 형광 단백질 (YFP)과 같은 형광 단백질 및 상기 형광 단백질의 종 변이체, 단량체 변이체, 및 코돈-최적화되거나 및/또는 증강된 변이체를 비롯한, 변이체들이거나 또는 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 마커는 루시퍼라제, 대장균 유래의 lacZ 유전자, 알칼라인 포스파타제, 분비된 배아 알칼리성 포스파타제 (SEAP), 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라제 (CAT)이거나 이를 포함한다. 예시적인 발광 리포터 유전자는 루시퍼라제(luc), β-갈락토시다제, 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라제(CAT), β-글루쿠로니다제 (GUS) 또는 그의 변이체가 포함된다.

[0512] [0531] 일부 구체예에서, 마커는 선택 마커이다. 일부 구체예에서, 선택 마커는 외인성 제제 또는 약물에 내성을 부여하는 폴리웹타이드이거나 또는 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 선택 마커는 항생제 내성 유전자이다. 일부 구체예에서, 선택 마커는 항생제 내성 유전자로서 포유동물 세포에 대해 항생제 내성을 부여한다. 일부 구체예에서, 선택 마커는 푸로마이신 내성 유전자, 하이그로 마이신 내성 유전자, 블라스티시딘 (Blasticidin) 내성 유전자, 네오마이신 내성 유전자, 제네티신 내성 유전자 또는 제오신 내성 유전자 또는 이의 변형된 형태이거나 또는 이를 포함한다.

[0513] [0532] 일부 측면에서, 마커, 예컨대 대리 마커는, CD34의 전부 또는 일부(예컨대, 절단된 형태), NGFR, 또는 표피 성장 인자 수용체 (예컨대, tEGFR)를 포함한다. 일부 구체예에서, 마커를 인코딩하는 핵산은 예컨대 T2A와 같은 절단가능한 링커 서열 등의 링커 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 작동적으로 연결된다. 예를 들어, 마커, 및 선택적으로 링커 서열은 PCT 공개 No. WO2014031687에 개시된 임의의 것일 수 있다. 예를 들어, 마커는 선택적으로, T2A 절단가능한 링커 서열과 같은, 링커 서열에 연결된 절단된 EGFR (tEGFR)일 수 있다. 절단된 EGFR (예컨대 tEGFR)에 대한 예시적인 폴리웹타이드는 SEQ ID NO: 7 또는 28에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 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 SEQ ID NO: 6에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 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.

[0514] [0533] 일부 구체예에서, 이러한 CAR 작제물을 인코딩하는 핵산 분자는 T2A 리보솜 스kip 요소를 인코딩하는 서열 및/또는 tEGFR 서열을, 예컨대 CAR을 인코딩하는 서열의 하류에 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 서열은 SEQ ID NO: 6에 제시되는 T2A 리보솜 스kip 요소 또는 SEQ ID NO: 6과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 항원 수용체를 발현하는 T 세포 (예컨대, CAR)는 또한 비-면역원성 선별 에피토

프로서 절단된 EGFR (EGFRt)를 발현하도록 생성될 수 있는데 (예를 들어, 동일한 작제물로부터 2 가지 단백질을 발현하기 위하여 T2A 리보솜 스위치에 의하여 분리되는 CAR 및 EGFRt를 인코딩하는 작제물을 도입함으로써), 이는 그 후 그러한 세포를 검출하는 마커로서 사용될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 8,802,374 참조). 일부 구체 예에서, 상기 서열은 SEQ ID NO: 7 또는 28로 제시되는 tEGFR 서열, 또는 SEQ ID NO: 7 또는 28과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 인코딩한다.

[0515]

[0534] 일부 구체예에서, 단일 프로모터는 단일 오픈 리딩 프레임 (ORF)에서 자기-분해 웨بت아이드를 인코딩하는 서열 (예컨대, 2A 서열) 또는 프로테아제 인식 위치 (예컨대, 퓨린)에 의하여 서로 분리되는 2 개 또는 3 개의 유전자 (예를 들어, 대사 경로를 조절하는 것과 관련된 분자를 인코딩하고 재조합 수용체를 인코딩함)를 함유하는 RNA의 발현을 지시할 수 있다. 따라서 ORF는 하나의 폴리 웨بت아이드를 인코딩하며, 이는 번역 도중 (2A의 경우) 또는 번역된 후에 개별 단백질들로 가공된다. 일부 경우에, T2A와 같은 웨بت아이드는 리보솜으로 하여금 2A 요소의 C-말단에서 웨بت아이드 결합의 견너뛰기 (리보솜 스캡핑)를 일으켜, 2A 서열의 말단과 다음 웨بت아이드 하류 사이의 분리를 유도할 수 있다 (예를 들어, [de Felipe. *Genetic Vaccines and Ther.* 2:13 (2004)] 및 [de Felipe et al. *Traffic* 5:616-626 (2004)] 참조). 다수의 2A 요소가 알려져 있다. 본 발명에 개시되는 방법 및 핵산에 사용될 수 있는 2A 서열의 예시는, 제한없이, 미국 특허 공개 번호 20070116690에 기재된 것과 같은 구체역 바이러스 (F2A, 예를 들어, SEQ ID NO: 27), 마(馬) 비염 A 바이러스 (*equine rhinitis A virus*) (E2A, 예컨대 SEQ ID NO: 26), 토시아 어시그나 바이러스 (*Thosea asigna virus*) (T2A, 예컨대 SEQ ID NO: 6 또는 23) 및 돼지 테스코 바이러스-1 (P2A, 예를 들어 SEQ ID NO: 24 또는 25)이다.

[0516]

[0535] 일부 구체예에서, 마커는, T 세포 상에서 자연적으로 발견되지 않거나 또는 T 세포의 표면 상에서 자연적으로 발견되지 않는 분자, 예를 들어 세포 표면 단백질 또는 그의 일부분이다. 일부 구체예에서, 상기 분자는 비-자기 분자 (non-self molecule), 예를 들어 비-자기 단백질로서, 즉 그 세포가 입양되어 전이될 숙주의 면역계에 의해 "자기"로 인식되지 않는 것이다.

[0517]

[0536] 일부 구체예에서, 마커는, 어떠한 치료적 기능을 제공하지 않으며 및/또는 예를 들어, 조작된 세포를 성공적으로 선별하기 위한 유전자 조작의 마커로서 사용되는 것 외의 어떠한 효과를 발생시키지 않는다. 다른 구체예에서, 마커는, 입양 전이 및 리간드와 접하였을 때 세포의 반응을 강화 및/또는 완충시키기 위한 공동자극 또는 면역 체크 포인트 분자와 같이, 치료적 분자 또는 어떤 원하는 효과를 달리 작용하는 분자, 예컨대 생체내에서 마주치게될 세포에 대한 리간드일 수 있다.

[0518]

[0537] 재조합 단백질, 이를테면 재조합 수용체를 인코딩하는 핵산 분자를 세포에 도입하는 것은 몇 가지 공지 벡터를 이용하여 수행될 수 있다. 이러한 벡터에는 렌티바이러스 및 감마레트로바이러스 시스템을 비롯한 바이러스 및 비-바이러스 시스템, 트랜스포존-기반 시스템 이를테면 피기백(PiggyBac) 또는 슬리핑 뷰티(Sleeping Beauty)-기반 유전자 전달 시스템이 포함된다. 예시적인 방법으로는 바이러스, 예컨대, 레트로바이러스 또는 렌티바이러스™ 트랜스포존 및 전기천공(electroporation)을 경유하는 것을 포함하여, 수용체를 인코딩하는 핵산을 전달하기 위한 방법들을 들 수 있다.

[0519]

[0538] 일부 구체예에서, 유전자 전달은 우선 세포를 자극하는 것, 이를테면 사이토카인 또는 활성화 마커의 발현에 의해 측정되는 바와 같이, 이를테면 증식, 생존 및/또는 활성화와 같은 반응을 유도하는 자극과 세포를 조합시킨 다음, 임상 적용에 충분한 수가될 때까지 배양체에서 활성화된 세포를 형질도입 및 팽창시킴으로써 달성된다.

[0520]

[0539] 일부 구체예에서, 유전자 전달 전 또는 전달 동안, 본 명세서에 설명된 임의의 화합물을 비롯하여, 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 존재 하에 세포를 인큐베이션 또는 배양한다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 세포 제작 과정, 예컨대 CAR-T 세포의 조작 과정 중에 첨가된다. 일부 측면에서, 면역조절 화합물의 존재는 생성된 세포 집단의 품질을 향상시킬 수 있다. 일부 측면에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 세포의 증식 또는 팽창을 증가시키거나 또는 하나 이상의 시그널링 경로를 변경할 수 있음으로 해서 실질적으로 팽창 및/또는 이펙터 기능을 나타냄에도 불구하고, 덜-분화되거나 덜 활성화된 표면 표현형을 갖는 세포를 야기할 수 있다.

[0521]

[0540] 일부 상황에서, 자극 인자 (예컨대, 림포카인 또는 사이토카인)의 과발현은 대상체에게 독성일 수 있다. 따라서, 일부 상황에서, 조작된 세포는, 예컨대 양자 면역요법에서 투여시, 생체 내에서 세포를 음성 선택에 대하여 감수성이 되도록 하는 유전자 분절을 포함한다. 예를 들어, 일부 측면에서, 세포는 그들이 투여되는 대상체의 생체 내 조건의 변화의 결과로서 제거될 수 있도록 조작된다. 음성 선택 가능한 표현형은 투여되는 제제,

예를 들면 화합물에 감수성을 부여하는 유전자의 삽입으로부터 결과하는 것일 수 있다. 음성 선택 가능한 유전자는 간시클로비어 감수성을 부여하는 헤르페스 심플렉스 바이러스 타입 I 티미딘 키나아제 (HSV-1 TK) 유전자 (Wigler et al., Cell 2: 223, 1977); 세포성 히포크산틴 포스포리보실전달효소 (HPRT) 유전자, 박테리아 시토신 디아미나아제 (Mullen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 33 (1992))를 포함한다.

[0522] [0541] 일부 구체예에서, 일부 구체예에서, 재조합 핵산은, 예를 들어 유인원 바이러스 40 (SV40), 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스 (AAV)로부터 유래한 벡터와 같은 재조합 감염성 바이러스 입자를 사용하여, 세포내로 전달된다. 일부 구체예에서, 재조합 핵산은 재조합 렌티바이러스 벡터 또는 레트로바이러스 벡터, 예컨대 감마-레트로바이러스 벡터를 사용하여, T 세포내로 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).

[0523] [0542] [0283] 일부 구체예에서, 레트로바이러스 벡터는 긴 말단 반복부 서열 (LTR), 예를 들어 몰로니 뮤린 백혈병 바이러스 (MoMLV), 골수 증식성 육종 바이러스 (MPSV), 뮤린 배아 줄기세포 바이러스 (MESV), 뮤린 줄기세포 바이러스 (MSCV), 비장 병소 형성 바이러스 (SFFV), 또는 아데노-연관 바이러스 (AAV)로부터 유래한 레트로바이러스 벡터를 가질 수 있다. 대부분의 레트로바이러스 벡터는 뮤린 레트로바이러스로부터 유래한다. 일부 구체예에서, 레트로바이러스는 임의의 조류 또는 포유류 세포 공급원으로부터 유래한 것을 포함한다. 레트로바이러스는 통상적으로 양쪽성이며, 이는 이들이 인간을 포함하는 여러 종의 숙주 세포를 감염시킬 수 있음을 의미한다. 일부 구체예에서, 발현될 유전자는 레트로바이러스 gag, pol 및/또는 env 서열을 대체한다. 다수의 예시적 레트로바이러스 시스템이 기재된 바 있다 (예를 들어, 미국 특허 5,219,740; 6,207,453; 5,219,740; 문헌 [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]).

[0524] [0543] [0284] 렌티바이러스 형질도입 방법은 공지되어 있다. 예시적 방법은, 예를 들어 문헌 [Wang et al.(2012) J. Immunother. 35(9): 689-701]; [Cooper et al.(2003) Blood. 101:1637-1644]; [Verhoeven et al.(2009) Methods Mol Biol. 506: 97-114]; 및 [Cavalieri et al.(2003) Blood. 102(2): 497-505]에 기재되어 있다.

[0525] [0544] [0285] 일부 구체예에서, 재조합 핵산은 전기천공을 통해 T 세포내로 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 구체예에서, 재조합 핵산은 트랜스포지션 (transposition)를 통해 T 세포내로 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 도입하여, 발현시키는 다른 방법으로는 인산칼륨 형질감염 (예를 들어, 존 윌리 앤드 손 (미국 뉴욕주 뉴욕 소재)의 [Current Protocols in Molecular Biology]에 기재된 바와 같음), 원형질체 융합, 양이온성 리포솜 매개 형질감염; 텅스텐 입자 촉진 미립자 충격 (문헌 [Johnston, Nature, 346: 776-777(1990)]); 및 스트론튬 인산염 DNA 공-침전 (문헌 [Brash et al, Mol. Cell Biol, 7: 2031-2034(1987)])을 포함한다.

[0526] [0545] [0286] 재조합 산물을 인코딩하는 핵산의 전달을 위한 다른 접근법 및 벡터에는, 예를 들어 국제특허출원공개 WO2014055668 및 미국 특허 7,446,190에 기재된 것들이 있다.

[0527] [0546] [0287] 일부 구체예에서, 세포, 예를 들어, T 세포는 증식 도중 또는 증식 후에 예컨대 T 세포 수용체 (TCR) 또는 키메라 항원 수용체 (CAR)로 형질감염될 수 있다. 원하는 수용체 유전자의 도입을 위한 이러한 형질감염은 예를 들어 임의의 적합한 레트로바이러스 벡터로 수행될 수 있다. 그 후, 유전적으로 변형된 세포 집단은 초기 자극 (예를 들어, CD3/CD28 자극)으로부터 유리될 수 있고, 이어서, 예컨대 새로 도입된 수용체를 통하여 제2 유형의 자극으로 자극될 수 있다. 이 제2 유형의 자극은 웹타이드/MHC 분자 형태의 항원 자극, 유전적으로 도입된 수용체의 동족 (가교성) 리간드 (예컨대, CAR의 천연 리간드) 또는 (예컨대, 수용체 내 불변 영역을 인식함으로써) 새로운 수용체의 구조 내에 직접 결합하는 기타 리간드 (항체 등)를 포함할 수 있다. 예를 들어, [Cheadle et al, "Chimeric 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)] 참조.

[0528] [0547] [0288] 일부 경우에, 세포, 예를 들어, T 세포가 활성화되는 것을 요하지 않는 벡터가 사용될 수 있다.

이러한 일부 경우에서, 세포는 활성화 전에 선택 및/또는 형질도입될 수 있다. 따라서, 세포는, 세포의 배양 전에 또는 후에, 그리고 경우에 따라서는 상기 배양과 동시에 적어도 상기 배양의 일부분 도중에 조작될 수 있다.

[0529] [0548] [0289] 일부 측면에서, 세포는 사이토카인 또는 다른 인자의 발현이 촉진되도록 추가로 조작된다. 특히, 추가적인 핵산, 예를 들어 도입을 위한 유전자, 예컨대 전달되는 세포의 생존 및/또는 기능을 촉진시킴으로써, 요법의 효능을 개선시키는 것; 예컨대 생체내 생존 또는 국소화를 평가하기 위한 세포의 선택 및/또는 평가를 위한 유전자 마커를 제공하는 유전자; 예를 들어, 문헌 [Lupton S. D. et al., *Mol. and Cell Biol.*, 11:6 (1991)]; 및 [Riddell et al., *Human Gene Therapy* 3:319-338 (1992)]에 기재된 바와 같이, 생체내에서 음성 선택에 민감성인 세포를 제조함으로써, 안전성을 개선하기 위한 유전자이며; 또한 우성 양성 선택 가능 마커와 음성 선택 가능 마커의 융합으로부터 유래한 2 기능성 선택 가능 융합 유전자의 사용을 기술하고 있는 Lupton 등에 의한 PCT/US91/08442 및 PCT/US94/05601의 공보물을 참조한다. 예를 들어, Riddell 등의 미국 특허 6,040,177, 컬럼 14 내지 17을 참조한다.

III. 예시적인 치료 결과 및 이를 평가하는 방법

[0531] [0549] 본 발명에 제공된 방법, 조성물, 조합물, 키트 및 용도의 일부 구체예에서, 제공된 조합 요법은 후술하는 바와 같이 요법 또는 치료와 관련된 하나 이상의 임의의 파라미터와 연관된 특성과 같은, 하나 이상의 치료 결과를 일으킨다. 부 구체예에서, 상기 방법은 T 세포, 예를 들어, T 세포 기반 치료를 위해 투여된 T 세포의 노출, 지속성 및 증식의 평가를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명에서 제공되는 방법에서 세포, 예컨대 면역 요법, 예컨대 T 세포 요법을 위하여 투여된 세포의 노출, 또는 증식 연장 및/또는 지속성, 및/또는 그 세포의 세포 표현형이나 기능적 활성의 변화는 상기 T 세포의 특징을 시험관 내 또는 생체 외로 평가함으로써 측정될 수 있다. 일부 구체예에서, 그러한 평가는 본 발명에서 제공되는 조합 요법제를 투여하기 전 또는 후에, 예컨대 T 세포 요법에 사용되는 T 세포의 기능을 결정 또는 확인하는데 이용될 수 있다.

[0532] [0550] 일부 구체예에서, 조합 요법은 조합 요법으로 치료할 대상체를 동정하기 위한 스크리닝 단계 및/또는 조합 요법을 지속하는 단계, 및/또는 치료 결과를 평가하기 위한 단계 및/또는 치료 결과를 모니터링하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 결과를 평가하기 위한 단계는 치료 결과를 평가 및/또는 모니터링하는 단계 및/또는 요법 및/또는 반복 요법의 추가 또는 잔여 단계의 실시를 위한 대상체를 동정하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 스크리닝 단계 및/또는 치료 결과의 평가는 본 발명에 제공된 조합 요법의 용량, 빈도, 기간, 시기 및/또는 순서를 결정하는데 이용될 수 있다.

[0533] [0551] 일부 구체예에서, 본 발명에 설명된 임의의 스크리닝 단계 및/또는 치료 결과의 평가는, 제공된 조합 요법, 예컨대 T 세포 요법제 (예컨대 CAR-발현 T 세포), 및/또는 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여의 하나 이상의 단계의 실시 전, 실시 도중, 그 경과 도중 또는 실시 후에 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 평가는 제공된 임의의 방법의 실시 전, 실시 도중, 그 경과 도중 또는 실시 후에 행해진다. 일부 구체예에서, 평가는 본 발명에 제공된 방법의 실시 전에 수행된다. 일부 구체예에서, 평가는 본 발명에 제공된 방법의 하나 이상의 단계를 실시한 후에 수행된다. 일부 구체예에서, 평가는 제공된 조합 요법의 하나 이상의 단계, 예컨대 조합 요법을 투여받기에 적합하거나 및/또는 민감한 환자를 스크리닝 및 동정하기 위한 단계의 수행에 앞서 실시된다. 일부 구체예에서, 예컨대 치료 효능을 결정하거나 및/또는 치료를 지속할지 반복할지를 결정하거나 및/또는 조합 요법의 나머지 단계들을 실시할지를 결정하기 위한 것과 같이, 중간 또는 최종 치료 결과를 평가할 목적으로, 제공된 조합 요법의 하나 이상의 단계의 실시 전, 실시 도중, 그 경과 도중 또는 실시 후에 평가를 수행한다.

[0534] [0552] 일부 구체예에서, 치료 결과는 개선된 면역 기능, 예컨대 세포 기반 요법에서 투여된 T 세포의 면역 기능 및/또는 체내 내인성 T 세포의 면역 기능을 포함한다. 일부 구체예에서, 예시적인 치료 결과에는 증강된 T 세포 증식, 증강된 T 세포 기능성 활성, 면역 세포 표현형 마커 발현의 변화, 예컨대 대상체에 투여된, 조작된 T 세포, 예컨대 CAR-T 세포와 관련된 특징들이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 예시적인 치료 결과에는 감소된 질병 부담, 예컨대 종양 부담, 개선된 임상 결과 및/또는 증강된 치료 효능이 포함된다.

[0535] [0553] 일부 구체예에서, 스크리닝 단계 및/또는 치료 결과의 평가는 세포 기반 요법에서 투여된 T 세포의 생존 및/또는 기능을 평가하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 스크리닝 단계 및/또는 치료 결과의 평가는 사이토카인 또는 성장 인자의 수준을 평가하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 스크리닝 단계 및/또는 치료 결과의 평가는 질병 부담 및/또는 개선의 평가, 예컨대 종양 부담 및/또는 임상 결과를 평가하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 스크리닝 단계 및/또는 치료 결과의 평가 중 어느 것이든 평가 방법 및/또는 본 발명에 설명된 분석법 및 또는 기술분야에 공지인 것을 포함할 수 있으며, 예컨대, 조합 요법의 하나 이상의 단계들의 실시 전,

실시 도중, 실시 경과 도중 또는 실시 후에, 1회 이상 수행될 수 있다. 본 발명에 제공된 일부 구체예에들에서 평가될 수 있는, 치료 결과와 관련된 예시적인 파라미터 세트들에는, 말초 혈액 면역 세포 집단 프로파일 및/또는 종양 부담이 포함된다.

[0536] 일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 대상체에서 세포 요법의 효능에 영향을 미칠 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 방법에서 면역조절 화합물과 함께 용량의 세포를 투여한 후 대상체에서의 재조합 수용체-발현, 예컨대, CAR-발현 세포의 지속성, 팽창 및/또는 존재는 면역조절 화합물의 투여되지 않은 방법에서 달성된 것보다 크다. 본 발명에 제공된 면역요법, 예컨대 T 세포 요법(예컨대 CAR-발현 T 세포)의 일부 구체예에서, 파라미터의 평가는 대상체에서 면역요법, 예컨대, T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포의 팽창 및/또는 지속성을, 면역조절 화합물 부재 하에 대상체에 면역요법을 실시하는 방법과 비교하여 평가하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 면역조절 화합물 부재 하에 대상체에게 T 세포 요법제가 투여되는 방법에 비해 대상체에서 증가되거나 연장된 팽창 및/또는 지속성을 나타내는 투여된 T 세포를 결과시킨다.

[0537] [0555] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여는, 재조합 수용체를 발현하는 세포의 용량이 면역조절 화합물 부재 하에 대상체에게 투여되는 방법에 비해, 대상체에 있어서 질병 부담, 예컨대, 종양 부담을 감소시킨다 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여는 면역조절 화합물 부재 하에 대상체에게 재조합 수용체를 발현하는 세포의 용량이 투여되는 방법에 비해 대상체에 있어서 골수 모구(blast marrow)를 감소시킨다. 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여는 면역조절 화합물 부재 하에 대상체에게 재조합 수용체를 발현하는 세포의 용량이 투여되는 방법에 비해, 예컨대 객관적 반응률 (ORR), 무진행 생존 (PFS) 및 전체 생존 (OS)과 같은 임상 결과의 개선을 야기한다.

[0538] [0556] 일부 구체예에서, 대상체는 조합 요법의 하나 이상의 단계들의 실시에 앞서 스크리닝될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 조합 요법 투여에 대한 적합성, 반응성 및/또는 감수성을 결정하기 위해 조합 요법 투여에 앞서, 질병 부담 예컨대 종양 부담 및/또는 질병의 특징에 대해 스크리닝될 수 있다. 일부 구체예에서, 스크리닝 단계 및/또는 치료 결과의 평가는 본 발명에 제공된 조합 요법의 용량 빈도, 기간, 시기 및/또는 순서를 결정하는데 이용될 수 있다.

[0539] [0557] 일부 구체예에서, 조합 요법의 나머지 단계를 실시하고 및/또는 치료법의 효능을 모니터링하기 위한 대상체를 결정 및 동정하기 위해, 조합 요법의 하나 이상의 단계를 실시한 후에 대상체를 스크리닝할 수 있다. 일부 구체예에서, 투여된 T 세포의 수, 수준 또는 양 및/또는 투여된 T 세포의 증식 및/또는 활성은 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 전 및/또는 투여 후에 평가된다.

[0540] [0558] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 대상체의 혈액 중 조작된 세포의 농도 또는 수가 (i) 마이크로리터 당 적어도 약 10개의 조작된 세포이거나, (ii) 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 총 수의 적어도 20%, 30%, 40% 또는 50%이거나, (iii) 적어도 또는 적어도 약 1×10^5 조작된 세포를 나타내거나; 또는 (iv) 마이크로그램 DNA 당 재조합 수용체-인코딩 DNA가 적어도 5,000 카피이거나; 및/또는 (a)에서 투여 개시로부터 제90일에, CAR-발현 세포가 대상체의 혈액 또는 혈청에서 검출가능한 때 및/또는 (a)에서 투여 개시로부터 제90일에, 대상체의 혈액이 마이크로리터 당 적어도 20% CAR-발현 세포, 적어도 10 CAR-발현 세포 또는 적어도 1×10^4 CAR-발현 세포를 함유할 때까지 투여된다.

[0541] [0559] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드는 총 종양 부피의 적어도 50%가 감소되는 바와 같은 치료에 대한 임상적 이점이 있거나, 6개월 또는 1년 또는 그 이상의 기간 동안 무진행 생존 또는 무질병 생존을 나타내거나, 검출가능한 종양이 사라지는 완전 반응(CR)을 나타낼 때까지 투여된다.

[0542] [0560] 일부 구체예에서, 어떤 파라미터 또는 결과의 수준, 값 또는 측정치의, 상이한 평가 시점, 상이한 질병 상태, 레런스 포인트 및/또는 상이한 대상체에서의 동일 파라미터 또는 결과의 수준, 값 또는 측정치와 비교된, 변화 및/또는 변경, 예컨대 증가, 상승, 감소 또는 저감을 구하거나 평가한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 전 또는 투여 후, 상이한 조건 하에서 동일한 파라미터에 비해, 샘플 내 조작된 T 세포의 수와 같은 특정 파라미터의 증가 또는 감소와 같은 폴드 변화가 구해질 수 있다. 일부 구체예에서, 2 가지 이상의 파라미터들의 수준, 값 또는 측정치를 구하여 상대적인 수준을 비교한다. 일부 구체예에서, 파라미터의 결정된 수준, 값 또는 측정치는 대조군 샘플 또는 미처리 샘플로부터의 수준, 값 또는 측정치와 비교된다. 일부 구체예에서, 파라미터의 결정된 수준, 값 또는 측정치는 동일한 대상체의 샘플, 그러나 상이한 시점에서의 수준과 비교된다. 개별 파라미터의 정량화에서 얻어진 값들을 예컨대, 다변량 분석을 이용하여 파라미터의 수준, 값 또는 측정치에 대해 산술 또는 논리 연산을 형성함으로써 질병 평가 목적으로 조합될 수

있다. 일부 구체예에서, 2 가지 이상의 특정 파라미터의 비율이 계산될 수 있다.

A. T 세포 노출, 지속성 및 증식

[0543] [0561] 일부 구체예에서, 스크리닝 단계 및/또는 치료 결과의 평가 및/또는 치료 결과 모니터링에 대해 평가될 수 있는 파라미터를 포함하는 요법 또는 치료 결과와 관련된 파라미터는 T 세포 예컨대 T 세포 기반 요법으로 투여되는 T 세포의 노출, 지속성 및 증식을 평가하는 것이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명에 제공된 방법에서 예컨대 면역요법, 예컨대 T 세포 요법을 위해 투여된 세포와 같은 세포의 세포 표현형 또는 기능성 활성의 변화 및/또는 세포의 증가된 노출, 또는 연장된 팽창 및/또는 지속성은, 시험관내 또는 생체외에서 T 세포의 특징들을 평가함으로써 측정할 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 분석법은 본 발명에 제공된 조합 요법의 하나 이상의 단계들을 실시하기 전 또는 후에, 면역요법, 예컨대 T 세포 요법에 사용되는 T 세포의 기능을 결정하거나 확인하기 위해 사용될 수 있다.

[0545] [0562] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여는 T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포와 같은 세포에 대한 대상체의 노출을, 예컨대 경시적인 그의 팽창 및/또는 지속성을 촉진함으로써 촉진하도록 설계된다. 일부 구체예에서, T 세포 요법은 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 부재 하에 대상체에게 T 세포 요법이 실시되는 방법에 비해 대상체에서 증가되거나 연장된 팽창 및/또는 지속성을 나타낸다.

[0546] [0563] 일부 구체예에서, 제공된 방법은 투여된 세포에 대한 대상체의 노출을 증가시키거나 (예컨대, 경시적으로 세포 수가 증가됨) 및/또는 면역요법, 예컨대 T 세포 요법의 효능 및 치료 결과를 개선시킨다. 일부 측면에서, 상기 방법은 재조합 수용체를 발현하는 세포, 예컨대, CAR-발현 세포에 대해 더 많이, 및/또는 더 길게 노출된다는 점에서, 다른 방법에 비해 치료 결과를 개선시킨다. 이러한 결과는 종양 부담이 심한 개체에서 조차, 환자 생존 및 관해를 포함할 수 있다.

[0547] [0564] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여는 면역조절 화합물의 부재 하에 T 세포 단독이 투여된 경우에 비해 대상체에서 예컨대 T 세포 기반 요법으로 투여된 T 세포와 같은 세포에 대한 노출의 최대치, 총합 및/또는 기간을 증가시킬 수 있다. 일부 측면에서, 높은 질병 부담 (및 그에 따라 더 많은 양의 항원) 및/또는 보다 공격적이거나 내성인 암의 맥락에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여는, 세포의 팽창 및/또는 지속성을 막을 수 있는 면역억압, 아네르기 및/또는 소진을 결과시킬 수 있는 동일 맥락에서의 면역조절 화합물 부재 하에 T 세포만을 단독으로 투여한 경우에 비해, 치료 효능을 증강시킨다.

[0548] [0565] 일부 구체예에서, T 세포의 투여 후 및, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 전, 도중 및/또는 그 후에, 대상체에서 재조합 수용체를 발현하는 세포 (예컨대, T 세포 기반 요법을 위하여 투여된 CAR-발현 세포)의 존재 및/또는 양이 탐지된다. 일부 측면에서, 정량적 PCR(qPCR)은 대상체의 혈액 또는 혈청 또는 장기 또는 조직 샘플 (예컨대, 질병 위치, 예컨대 종양 샘플)에서 재조합 수용체를 발현하는 세포 (예를 들어, T 세포 기반 요법에서 투여되는 CAR-발현 세포)의 양을 평가하는데 사용된다. 일부 측면에서, 지속성은 DNA 마이크로그램당 상기 수용체, 예컨대 CAR을 인코딩하는 DNA 또는 플라스미드의 카피 수, 또는 샘플, 예컨대 혈액 또는 혈청의 마이크로리터당 또는 샘플의 마이크로리터당 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMCs) 또는 백혈구 또는 T 세포의 총 수당 수용체-발현, 예컨대 CAR-발현 세포의 수로서 정량화된다.

[0549] [0566] 일부 구체예에서, 세포는 T 세포, 예를 들어, CAR-발현 T 세포의 투여로부터 4, 14, 15, 27 또는 28일 후에 또는 적어도 그 때 대상체에서 탐지된다. 일부 측면에서, 세포는 T 세포, 예를 들어, CAR-발현 T 세포 및/또는 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여로부터 2, 4, 또는 6 주 후에 또는 적어도 그 때, 또는 3, 6, 또는 12, 18, 또는 24, 또는 30 또는 36 개월 후에 또는 적어도 그 때, 또는 1, 2, 3, 4, 5년, 또는 그 이상 후에 또는 적어도 그 때 탐지된다.

[0550] [0567] 일부 구체예에서, T 세포, 예를 들어 CAR-발현 T 세포 및/또는 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 후, 상기 방법에 의한 대상체에서 수용체-발현 세포 (예를 들어 CAR-발현 세포)의 지속성은, 면역조절 화합물 부재 하에, T 세포, 예컨대, CAR-발현 T 세포를 투여하는 것과 같이 면역요법 단독을 실시하는 것과 관련된 대체 방법에 의해 달성되는 것보다 더 크다.

[0551] [0568] 증식 및/또는 지속성의 표지가 되는 노출, 예를 들어, 세포 수, 예를 들어, T 세포 요법을 위하여 투여된 T 세포의 수는 상기 대상체가 노출되는 세포의 최대 수, 검출 가능한 세포의 지속 시간 또는 특정 수 또는 백분율 이상의 세포, 시간에 따른 세포 수에 대한 곡선하영역, 및/또는 그들의 조합 및 그들의 표지자의 관점에서 기술될 수 있다. 이러한 결과는 공지의 방법을 사용하여 평가될 수 있는데, 예컨대 특정 샘플, 예컨대 혈액, 혈청, 혈장 또는 조직, 예컨대 종양 샘플에서 핵산 또는 DNA의 총량과 비교하여 재조합 수용체를 인코딩하는 핵

산의 카피 수를 검출하는 qPCR 및/또는 상기 수용체들에 특이적인 항체를 사용하여 일반적으로 상기 수용체를 발현하는 세포를 검출하는 유세포 분석이다. 세포-기반 분석은 또한 기능성 세포의 수 또는 백분율을 검출하는데 사용될 수 있는데, 상기 기능성 세포는 예컨대 질환 또는 질병 상태의 세포와 결합 및/또는 그를 중화 및/또는 그에 대한 반응, 예컨대 세포독성 반응을 유도하거나 상기 수용체에 의하여 인식되는 항원을 발현할 수 있는 세포이다.

[0552]

[0569] 일부 측면에서, 대상체의 상기 세포에 대한 노출 증가는 세포의 증식 증가를 포함한다. 일부 구체예에서, 수용체 발현 세포, 예를 들면, CAR-발현 세포는, T-세포, 예를 들어, CAR-발현 T 세포의 투여 후 및/또는 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여 후에 대상체에서 팽창한다. 일부 측면에서, 이 방법은 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여 없이, T-세포, 예를 들어, CAR-발현 T 세포를 투여하는 것과 관련된, 다른 방법에 비해, 더 큰 정도로 세포 팽창을 일으킨다.

[0553]

[0570] 일부 측면에서, 일부 측면에서, 예를 들어 부위 (예를 들어, 대상체의 조직, 장기, 덩어리 또는 병변 부위 또는 그의 영역 또는 일부분)을 파괴하는 방법은, 예컨대 유세포 분석에 의하여 측정되는 바, 투여된 세포의 높은 생체 내 증식이라는 결과를 낳는다. 일부 측면에서, 피크 세포의 분율이 높게 검출된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 대상체의 혈액 또는 질환-위치 또는 그들의 백혈구 분획, 예컨대 PBMC 분획 또는 T 세포 분획 중의 T 세포, 예를 들어, CAR-발현 T 세포 및/또는 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여 후 피크 또는 최대 수준에서, 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%의 세포가 재조합 수용체, 예를 들어 CAR을 발현한다.

[0554]

[0571] 일부 구체예에서, 상기 방법은 대상체의 혈액 또는 혈청 또는 다른 체액 또는 기관 또는 조직에서 DNA 마이크로그램당 상기 수용체, 예컨대 CAR를 인코딩하는 핵산 카피 100, 500, 1000, 1500, 2000, 5000, 10,000 또는 15,000 이상, 또는 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMCs)의 총 수, 단핵구 세포의 총 수, T 세포의 총 수 또는 총 마이크로리터 수당 수용체-발현, 예컨대 CAR-발현 세포 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 또는 0.9 이상의 최대 농도라는 결과를 낳는다. 일부 구체예에서, 상기 수용체를 발현하는 세포는, 상기 T 세포, 예컨대 CAR-발현 T 세포 및/또는 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여 개시 다음 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 또는 52 주 동안, 또는 그러한 투여 다음 1, 2, 3, 4, 5 년 동안 또는 그 이상, 대상체의 혈액 중 총 PBMC의 10, 20, 30, 40, 50, 또는 60% 이상으로 검출되고, 및/또는 그러한 수준으로 검출된다.

[0555]

[0572] 일부 측면에서, 상기 방법은, 대상체의 예컨대 혈청, 혈장, 혈액 또는 조직, 예컨대 종양 샘플에서, DNA 마이크로그램당 상기 재조합 수용체, 예컨대 CAR을 인코딩하는 핵산 카피 수에 있어서 2-배 이상, 4-배 이상, 10-배 이상 또는 20-배 이상 증가라는 결과를 낳는다.

[0556]

[0573] 일부 구체예에서, 상기 수용체를 발현하는 세포는 대상체의 예컨대 혈청, 혈장, 혈액 또는 조직, 예컨대 종양 샘플에서, 예컨대 특정 방법, 예컨대 qPCR 또는 유세포 분석-기반 검출 방법에 의하여, T 세포, 예컨대 CAR-발현 T 세포의 투여 다음, 또는 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여 후, 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 60 일 또는 그 이상의 일수 동안, T 세포, 예컨대 CAR-발현 T 세포 및/또는 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여 다음 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 24 주 또는 그 이상의 주수 동안 검출된다.

[0557]

[0574] 일부 측면에서, 약 1×10^2 , 약 1×10^3 , 약 1×10^4 , 약 1×10^5 , 또는 약 1×10^6 또는 약 5×10^6 또는 약 1×10^7 또는 약 5×10^7 또는 약 1×10^8 개 이상의 재조합 수용체-발현, 예컨대 CAR-발현 세포 및/또는 마이크로리터당 적어도 10, 25, 50, 100, 200, 300, 400, 또는 500, 또는 1000 개 수용체-발현 세포가 대상체에서, 또는 그의 유액, 혈장, 혈청, 조직 또는 구획에서, 예컨대 그의 혈액, 예컨대 말초 혈액, 또는 질환 위치, 예컨대 종양 내에서 검출 가능하거나 존재한다. 일부 구체예에서, 이러한 세포 수 또는 농도는, T 세포, 예컨대 CAR-발현 T 세포의 투여 다음, 및/또는 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여 다음 적어도 약 20 일간, 적어도 약 40 일간, 또는 적어도 약 60 일간, 또는 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 개월간, 또는 적어도 2 또는 3 년간 대상체에서 검출 가능하다. 이러한 세포 수는 유세포 분석-기반의 또는 정량적 PCR-기반의 방법에 의하여 검출되고 공지의 방법을 이용하여 총 세포 수가 외삽될 수 있다. 예컨대, [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] 참조.

[0558]

[0575] 일부 측면에서, 예컨대 말초 혈액 또는 골수 또는 다른 구획에서 면역조직화학, PCR 및/또는 유세포 분석에 의하여 측정되는, 100 개 세포당 재조합 수용체를 인코딩하는 핵산의 카피 수, 예컨대 벡터 카피 수는, 세포, 예컨대 CAR-발현 T 세포 및/또는 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여 다음 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 또는 적어도 약 6 주에, 또는 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 개월에 또는 적어도 2 또는 3 년에 적어도 0.01, 적어도 0.1, 적어도 1 또는 적어도 10이다. 일부 구체 예에서, 계놈 CNA 마이크로그램당 상기 수용체, 예컨대 CAR을 발현하는 벡터의 카피 수는 T 세포, 예컨대 CAR-발현 T 세포, 또는 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여 다음 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 또는 적어도 약 4 주에 또는 그러한 투여 다음 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 개월 또는 적어도 2 또는 3 년에, 적어도 100, 적어도 1000, 적어도 5000 또는 적어도 10000 또는 적어도 15000 또는 적어도 20000이다.

[0559]

[0576] 일부 측면에서, 세포에 의하여 발현되는 수용체, 예를 들어, CAR는 대상체, 그의 혈장, 혈청, 조직 및/또는 질환 위치, 예를 들어, 종양 위치에서의 정량적 PCR (qPCR) 또는 유세포 분석법에 의해, 상기 세포의 투여 다음, 예컨대 T 세포, 예컨대 CAR-발현 T 세포, 및/또는 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여 개시 다음 적어도 약 3 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 1 년, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 3 년보다 더 후의 시간에 검출 가능하다.

[0560]

[0577] 일부 구체예에서, T 세포, 예컨대 CAR-발현 T 세포 및/또는 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물의 투여 다음 시간 경과에 따른 대상체의 유액, 혈장, 혈청, 혈액, 조직, 기관 및/또는 질환 위치, 예컨대 종양 위치에서의 수용체 (예컨대 CAR)-발현 세포의 농도에 대한 곡선면밀도(AUC)은, 면역조절 화합물의 투여 부재 하에, T 세포, 예컨대 CAR-발현 T 세포를 대상체에게 투여하는 대체 투여 계획을 통해 달성되는 경우에 비해 더 크다.

[0561]

[0578] 일부 측면에서, 상기 방법은 예컨대 유세포 분석에 의해 측정되는 바와 같이, 투여된 세포의 높은 생체 내 증식을 야기한다. 일부 측면에서, 세포의 높은 피크 비율이 검색된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, T 세포, 예컨대, CAR-발현 T 세포 및/또는 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여에 이어, 대상체의 혈액, 혈장, 혈청, 조직 또는 병소에서 또는 그의 백혈구 세포 분획, 예컨대, PBMC 분획 또는 T 세포 분획에서, 피크 또는 최대 수준으로, 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 예컨대, CAR을 발현한다.

[0562]

[0579] 일부 측면에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드가 투여된 대상체에서 세포 용량의 증가 또는 연장된 팽창 및/또는 지속성은 대상체의 종양 관련 결과에서의 장점과 관련이 있다. 일부 구체예에서, 종양 관련 결과는 대상체에서 골수 모구의 감소 또는 종양 부담의 감소를 포함한다. 일부 구체예에서, 종양 부담은 상기 방법 실시 후 적어도 또는 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 감소한다. 일부 구체예에서, 질병 부담, 종양 크기, 종양 부피, 종양 질량, 및/또는 종양 부하 또는 벌크는 용량의 세포 투여 후, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드가 투여되지 않는 방법으로 치료된 대상체에 비해 적어도 또는 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 감소된다.

[0563]

B. T 세포 기능성 활성

[0564]

[0580] 일부 구체예에서, 스크리닝 단계 및/또는 치료 결과 평가 및/또는 치료 결과의 모니터링에 대해 평가될 수 있는 파라미터를 포함하는 요법 또는 치료 결과와 관련된 파라미터는 T 세포의 하나 이상의 활성, 표현형, 증식 또는 기능포함한다. 일부 구체예에서, T 세포, 예를 들어 T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포의 활성, 표현형, 증식 및/또는 기능을 평가하기 위한 당업계에 공지된 임의의 분석법이 사용될 수 있다. 세포 및/또는 면역조절 화합물, 예를 들어 레 날리도마이드의 투여 전 및/또는 후에, 일부 구체예에서 조작된 세포 집단의 생물학적 활성을 예를 들어 임의의 다수의 공지된 방법에 의해 측정된다. 평가하고자 하는 파라미터에는 예를 들어 영상화에 의한 생체내, 예컨대 ELISA 또는 유세포 분석에 의한 생체외 분석에 의한, 항원에 대한 천연 T 세포 또는 다른 면역 세포의 특이적 결합을 포함한다. 특정 구체예에서, 표적 세포를 파괴하는 조작된 세포의 능력은 예컨대, Kochenderfer et al., *J. Immunotherapy*, 32(7): 689-702 (2009), 및 Herman et al., *J. Immunological Methods*, 285(1): 25-40 (2004)에 설명된 세포독성 분석과 같은, 기술분야에 공지인 임의의 적절한 방법을 이용하여 측정될 수 있다. 특정 구체예에서, 세포의 생물학적 활성은 CD107a, IFN γ , IL-2, GM-CSF

및 TNF α 와 같은 하나 이상의 사이토카인의 발현 및/또는 분비를 분석하거나 및/또는 세포용해 활성을 평가함으로써 측정된다.

[0565]

[0581] 일부 구체예에서, T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포와 같은 T 세포의 활성, 표현형, 증식 및/또는 기능에 대한 분석법의 예로는, ELISPOT, ELISA, 세포 증식, 세포독성 램프구 (CTL) 분석, T 세포 에피토프, 항원 또는 리간드에 대한 결합, 또는 세포내 사이토카인 염색, 증식 분석, 랑포카인 분비 분석, 직접 세포독성 분석 및 제한 회석 분석법을 들 수 있다. 일부 구체예에서, T 세포의 증식 반응은, 예컨대 ^3H -티미딘, BrdU (5-브로모-2'-데옥시우리딘) 또는 2'-데옥시-5-에티닐우리딘 (EdU)의, 이들의 DNA로의 통합에 의해 또는 카르복시플루오레신 디아세테이트 숙신면역조절 화합물 에스테르 (carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester: CFSE), CellTrace Violet, 또는 막 염료 PKH26을 이용한 염료 회석 분석에 의해 측정될 수 있다.

[0566]

[0582] 일부 구체예에서, 예컨대 T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포와 같은 T 세포의 활성, 표현형, 증식 및/또는 기능을 평가하는 것은, T 세포로부터의 사이토카인 생성, 및/또는 대상체의 생물학적 샘플, 예컨대 혈장, 혈청, 혈액, 및/또는 조직 샘플, 예컨대, 종양 샘플 중의 사이토카인 생성량 측정을 포함한다. 경우에 따라, 이렇게 측정된 사이토카인의 예로는 인터류킨-2 (IL-2), 인터페론-감마 (IFN γ), 인터류킨-4 (IL-4), TNF-알파 (TNF α), 인터류킨-6 (IL-6), 인터류킨-10 (IL-10), 인터류킨-12 (IL-12), 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자 (GM-CSF), CD107a, 및/또는 TGF-베타 (TGF β)를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 사이토카인을 측정하는 분석법은 기술 분야에 잘 알려져 있으며, ELISA, 세포내 사이토카인 염색, 세포측정 비드 어레이, RT-PCR, ELISPOT, 유세포 분석 및 시험 샘플 존재 하에 관련 사이토카인에 반응하는 세포를 반응성(예컨대 증식)에 대해 시험하는 바이오-분석법을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0567]

[0583] 일부 구체예에서, 예컨대 T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포와 같은 T 세포의 활성, 표현형, 증식 및/또는 기능을 평가하는 것은, 세포 표면형, 예컨대 특정한 세포 표면 마커의 발현을 평가하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 예컨대 T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포와 같은 T 세포는 T 세포 활성화 마커의 발현, T 세포 소진(exhaustion) 마커, 및/또는 T 세포 분화 마커에 대해 평가된다. 일부 구체예에서, 세포 표현형은 투여 전에 평가된다. 일부 구체예에서, 세포 표현형은 투여 후에 평가된다. 평가를 위한 T 세포 활성화 마커, T 세포 고갈 마커, 및/또는 T 세포 분화 마커는 T 세포의 특별한 서브세트, 예컨대, 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), 램프구 활성화 유전자 3 단백질 (LAG-3), T-세포 면역글로불린 도메인 및 뮤신 도메인 단백질 3 (TIM-3), 세포독성 T 램프구 항원-4 (CTLA-4), 밴드 T 램프구 감쇠자 (BTLA) 및/또는 T-세포 면역글로불린 및 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프 도메인 (TIGIT) (예컨대, Liu et al., Cell Death 및 Disease (2015) 6, e1792 참조), 등 기술분야에 알려진 임의의 마커를 포함한다. 일부 구체예에서, 평가된 세포 표면 마커는 CD25, PD-1 및/또는 TIM-3이다. 일부 구체예에서, 평가된 세포 표면 마커는 CD25이다.

[0568]

[0584] 일부 측면에서, 발현 수준을 탐지하는 것은 시험관내 분석을 수행한느 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 시험관내 분석은 면역분석, 압타머-기반 분석, 조직 또는 세포 분석, 또는 mRNA 발현 수준 분석이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 인자, 이펙터, 효소 및/또는 표면 마커 각각 중 하나 이상에 대한 파라미터 또는 파라미터들은 효소결합 면역흡착 분석법 (ELISA), 면역블로팅, 면역침전, 방사능면역분석법(RIA), 면역염색, 유세포 분석법, 표면 플라즈몬 공명(SPR), 화학발광 분석법, 측면 유동면역분석, 억제 분석, 또는 열성 분석법을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 사이토카인 및/또는 표면 마커의 검출은 적어도 하나의 바이오 마커에 특이적으로 결합하는 결합 시약을 이용하여 탐지된다. 경우에 따라, 결합 시약은 그의 항체 또는 항원-결합 단편, 압타머 또는 핵산 프로브이다.

[0569]

[0585] 일부 구체예에서, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여는 순환 CAR T 세포의 수준을 증가시킨다.

[0570]

C. 질병 부담(DISEASE BURDEN)

[0571]

[0586] 일부 구체예에서, 스크리닝 단계 및/또는 치료 결과의 평가 및/또는 치료 결과의 모니터링을 위해 평가될 수 있는 파라미터를 포함하는, 요법 또는 치료 결과와 관련된 파라미터들에는, 종양 또는 질병 부담이 포함된다. 면역요법, 예컨대 T 세포 요법 (예컨대 CAR-발현 T 세포) 및/또는 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여는, 대상체에서 질병 또는 질병 상태의 확산 또는 부담을 감소시키거나 예방할 수 있다. 예를 들어, 질병 또는 질병 상태가 종양인 경우, 상기 방법은 일반적으로 골수 또는 분자상에서 검출가능한 암 중의 모구의

백분율, 종양 크기, 벌크, 전이를 감소시키거나 및/또는 종양 부담과 관련된 기타 증상 또는 생존 또는 예후를 개선시킨다.

[0572]

[0587] 일부 구체예에서, 제공된 방법은 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 없이, 면역요법제, 예컨대 T 세포 요법제 (예컨대 CAR-발현 T 세포)가 주어지는 대체 방법에 비해, 치료된 대상체에 있어서 종양 부담을 감소시키는 결과를 초래한다. 조합 요법이 실시된 모든 대상체에서 종양 부담이 실질적으로 감소될 필요는 없으나, 그러한 조합 요법으로 치료된 대상체의 대다수에서, 예컨대 임상 데이터에 기초하여, 조합 요법으로 치료된 대상체에 있어서 평균적으로, 예컨대 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상 감소된 종양 부담을 나타낸다.

[0573]

[0588] 질병 부담은 종양 또는 예컨대 전이를 가리키는 다른 위치의 장기나 조직과 같이, 대상체의 장기, 조직 또는 체액 내의 또는 대상체 내 질병 세포의 총 수를 포함할 수 있다. 예를 들어, 종양 세포는 특정할 혈액학적 악성종양 관점에서 혈액, 림프 또는 골수에서 검출되거나 및/또는 정량될 수 있다. 질병 부담은, 일부 구체예에서, 종양의 무게, 골수에 존재하는 모구 세포의 백분율 및/또는 개수, 전이 정도를 포함할 수 있다.

[0574]

[0589] 일부 구체예에서, 대상체는 골수종, 림프종 또는 백혈병을 갖는다. 일부 구체예에서, 대상체는 비-호지킨 림프종 (NHL), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구 백혈병 (CLL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 또는 골수종, 예컨대, 다발성 골수종 (MM)을 갖는다. 일부 구체예에서, 대상체는 MM 또는 DBCBL을 갖는다. 일부 구체예에서, 대상체는 여포성 림프종 (FL)을 갖는다.

[0575]

[0590] 일부 구체예에서, 대상체는 고형 종양을 갖는다.

[0576]

[0591] MM의 경우, 질병 부담의 정도를 추정하는 예시적인 파라미터들에는 클론 혈장 세포 (예컨대, 골수 생검에서 > 10% 또는 다른 조직으로부터의 생검에서 임의의 양으로; 혈장세포종); 혈청 또는 소변 중 모노클로날 단백질(파라단백질)의 존재, 혈장 세포 장애 (예를 들어, 고칼슘혈증 (수정된 칼슘 > 2.75mmol/l))와 관련된 말단-장기 손상의 증거; 골수종에 기인하는 신장기능 부전; 빈혈 (헤모글로빈 <10 g/dl) 및/또는 뼈 명변 (압축 골절이 있는 용해성 명변 또는 골다공증))이 포함된다.

[0577]

[0592] DLBCL의 경우, 질병 부담의 정도를 평가하기 위한 예시적인 파라미터들은 세포 형태학(예컨대, 중심모세포, 면역모세포 및 역형성 세포), 유전자 발현, miRNA 발현 및 단백질 발현 (예를 들어, BCL2, BCL6, MUM1, LMO2, MYC, 및 p21의 발현)과 같은 파라미터를 포함한다.

[0578]

[0593] 백혈병의 경우, 질병 부담의 정도는 혈액 또는 골수내 잔여 백혈병의 평가에 의해 탐지될 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체는 예를 들어, 광학 현미경 법에 의해 검출된 바와 같이 골수에 5% 이상의 모구가 있는 경우 형태학적 질환을 나타낸다. 일부 구체예에서, 골수에 5% 미만의 모구가 있는 경우 대상체는 완전 또는 임상적인 관해를 나타낸다.

[0579]

[0594] 일부 구체예에서, 백혈병의 경우, 대상체는 완전 관해를 나타낼 수 있지만, 형태학적으로 검출불가능한 (광학 현미경 기술에 의해) 잔여 백혈구 세포가 적은 비율로 존재한다. 대상체가 골수에서 5% 미만의 아세포를 나타내고 분자적으로 검출 가능한 암을 나타내는 경우 대상체는 최소 잔류 질환 (MRD)을 나타내는 것이라고 일컬어진다. 일부 구체예에서, 분자적으로 검출 가능한 암은 소수의 세포를 민감하게 검출하게 하는 다양한 분자적 기법 중 임의의 것을 사용하여 평가될 수 있다. 일부 측면에서, 그러한 기법은 독특한 Ig/T-세포 수용체 유전자 재배열 또는 염색체 전위에 의해 생성된 융합된 전사체를 결정할 수 있는 PCR 분석을 포함한다. 일부 구체예에서, 유세포 분석법은 백혈병-특이적 면역 표현형에 기초하여 암 세포를 동정하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 암의 분자적 검출은 100,000 개의 정상 세포 중에서 1 개만큼 적은 백혈병 세포를 검출할 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체는, 예컨대 PCR이나 유세포 분석법에 의하여 100,000 개 세포 중 적어도 1 개 또는 그보다 많은 백혈병 세포가 검출된다면 분자적으로 검출 가능한 MRD를 나타낸다. 일부 구체예에서, 대상체의 질환 부담은 분자적으로 검출할 수 없거나 MRD-인데, 그렇게, 일부 경우, 어떠한 백혈병 세포도 PCR 또는 유세포 분석 기법을 이용하여 대상체에서 검출될 수 없다.

[0580]

[0595] 일부 구체예에서, 면역요법제 예컨대 T 세포 요법제 (예컨대 CAR-발현 T 세포) 및/또는 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 및/또는 방법은, 면역요법, 예컨대, T 세포 요법 및/또는 면역조절 화합물의 투여 직전 시점에서의 질병 부담에 비해 질병 부담을 감소시킨다.

[0581]

[0596] 일부 측면에서, 면역요법제, 예컨대 T 세포 요법제 및/또는 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여는, 질병 부담 증가를 방지할 수 있고, 이것은 질병 부담에 변화가 없다는 것에 의해 입증될 수 있다.

[0582]

[0597] 일부 구체예에서, 상기 방법은 예컨대 종양 세포의 수, 종양의 크기, 환자 생존 기간 또는 무사건 생존의 질병 또는 질병 상태의 부담을, 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 부재 하에, 면역요법제, 예컨대 T 세포 요법제 만을 단독으로 투여받은 대상체에서 관찰되는 것과 같은, 대체 요법을 이용하는 비교 방법으로 관찰되는 부담보다 더 많이, 및/또는 더 오랫동안 감소시킨다. 일부 구체예에서, 질병 부담은 면역요법제, 예컨대, T 세포 요법제, 및 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드를 투여하는 조합 요법의 경우가, 각 제제를 단독으로 투여하는 경우, 예컨대, 면역요법제, 예컨대 T 세포 요법제가 투여되지 않은 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하거나; 또는 면역조절 화합물이 투여되지 않은 대상체에게 면역요법제, 예컨대 T 세포 요법제를 투여하는 방법에 의해 발휘되는 질병 부담의 감소에 비해 그 정도가 더 크고 더 장기간 지속된다.

[0583]

[0598] 일부 구체예에서, 대상체에서의 질환 또는 질병 상태의 부담은 검출, 평가 또는 측정된다. 질환 부담은 일부 측면에서, 대상체에서 또는 대상체의 기관, 조직 또는 체액, 예컨대 혈액 또는 혈청에서 질환 또는 질환-관련 세포의 총 수를 검출함으로써 검출될 수 있다. 일부 구체예에서, 질병 부담, 예컨대 종양 부담은 고형 종양의 무게 및/또는 전이의 정도 또는 전이 개수를 측정함으로써 평가된다. 일부 측면에서, 대상체의 생존, 특정 기간 내의 생존율, 생존 범위, 무-사건 또는 무-증상 생존 또는 무-재발 생존의 존재 또는 기간이 평가된다. 일부 구체예에서, 질환 또는 질병 상태의 임의의 증상이 평가된다. 일부 구체예에서, 질환 또는 질병 상태 부담의 척도가 특정된다. 일부 구체예에서, 예시적인 측정 파라미터들에는 예컨대 종양과 같은 질병 또는 질병 상태의 완화 또는 개선을 가리키는 특정한 임상 결과가 포함된다. 이러한 파라미터에는: 질병 제어 기간, 예컨대 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR) 또는 안정한 질병(SD) (예컨대, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 가이드라인 참조), 객관적 반응률 (ORR), 무진행 생존 (PFS) 및 전체 생존 (OS)이 포함된다. 이들 파라미터에 대한 특정한 역치를 설정하여 본 발명에 제공된 조합 요법의 효능을 구할 수 있다.

[0584]

[0599] 일부 구체예에서, 본 발명의 방법으로 치료된 대상체는 보다 지속적인 반응을 달성한다. 경우에 따라, 반응 기간의 척도(measure of duration of response: DOR)에는 질병 진행에 대한 종양 반응의 문서화에 따른 기간이 포함된다. 일부 구체예에서, 반응을 평가하기 위한 파라미터는 지속성 반응, 예를 들어 요법의 개시로부터 일정 시간 후에 지속되는 반응을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 지속성 반응은 요법 개시 후 대략 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 또는 24 개월에서의 반응률에 의해 지시된다. 일부 구체예에서, 반응은 3 개월 초과, 6 개월 초과 또는 12 개월 초과 동안 지속된다. 일부 특정 구체예에서, 상기 방법에 따라 치료된 대상체는 유전자 조작된 세포의 투여에 대한 반응으로 관해된 후 이전에 재발한 후 더 지속성있는 반응을 달성한다.

[0585]

[0600] 일부 측면에서, 질병 부담은 면역요법, 예컨대 T 세포 요법 전에, 면역요법, 예컨대 T 세포 요법 후 그러나 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 전에, 면역조절 화합물의 투여 후 면역요법, 예컨대, T 세포 요법 전에, 및/또는 면역요법, 예컨대 T 세포 요법 후, 그러나 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드의 투여 전에, 면역조절 화합물의 투여 후 그러나 면역요법, 예컨대, T 세포 요법 전에, 및/또는 면역요법, 예컨대 T 세포 요법 및 면역조절 화합물의 양자 모두의 투여 후에 측정 또는 탐지된다. 조합 요법의 하나 이상의 단계의 다중 투여와 관련하여, 일부 구체예에서 질병 부담은 임의의 단계, 용량 및/또는 투여 사이클의 투여 전 또는 후에, 또는 임의의 단계, 용량 및/또는 투여 사이클의 투여 사이의 시점에 측정될 수 있다.

[0586]

[0601] 일부 구체예에서, 부담은 면역조절 화합물, 예컨대, 레날리도마이드 및 면역요법제, 예컨대 T 세포 요법제의 투여 직전에 비해, 제공된 방법에 의해 적어도 또는 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 퍼센트 감소된다. 일부 구체예에서, 질병 부담, 종양 크기, 종양 부피, 종양 질량, 및/또는 종양 부하 또는 별크는 면역요법제, 예컨대 T 세포 요법제 및 면역조절 화합물의 투여 후, 면역요법제, 예컨대 T 세포 요법제 및/또는 면역조절 화합물의 투여 직전에 비해, 적어도 또는 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90% 이상 감소된다.

[0587]

[0602] 일부 구체예에서, 이 방법에 의한 질병 부담의 감소는 예컨대 조합 요법제의 투여 개시로부터 1개월, 2 개월, 3개월, 또는 3개월 초과한 시점에서 평가되는 바와 같이, 형태학적 완전 관해의 유도를 포함한다.

[0588]

[0603] 일부 측면에서, 다중파라미터 유세포 분석에 의해 측정되는 바와 같은, 최소 잔여 질병에 대한 분석은 음성이거나, 또는 최소 잔여 질병 수준은 약 0. 3% 미만, 약 0.2% 미만, 약 0.1% 미만 또는 약 0.05% 미만이다.

[0589]

[0604] 일부 구체예에서, 대상체의 무-사건 생존율 또는 총 생존율은, 다른 방법에 비하여, 상기 방법에 의하여 향상된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 조합 요법 투여 후 6 개월에 상기 방법으로 치료된 대상체들에 대한 무-사건 생존율 또는 확률은 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 95% 이상이다. 일부 측면에서, 총 생존율은 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이

상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 95% 이상이다. 일부 구체예에서, 상기 방법으로 치료된 대상체는 무-사건 생존, 무-재발 생존, 또는 6 개월 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 년 이상 까지 생존을 나타낸다. 일부 구체예에서, 진행까지의 시간이 향상되는데, 예컨대 진행까지의 시간은 약 6 개월 이상 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 년 이상이다.

[0590] [0605] 일부 구체예에서, 상기 방법에 의한 치료 다음에, 재발 가능성은, 다른 방법에 비하여, 감소된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 복합 요법 투여 후 6 개월에 재발 가능성은 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.

IV. 제조 물품 및 키트 (ARTICLES OF MANUFACTURE AND KITS)

[0592] [0606] 레날리도마이드와 같은 면역 조절 약물 (면역 조절 화합물), 및 면역 요법을 위한 성분, 예를 들어 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 T 세포 요법제, 조작된 세포 및/또는 그의 조성물을 포함하는 제조 물품이 또한 제공된다. 제조 물품은 용기 및 용기 상에 또는 용기와 관련된 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함할 수 있다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 주사기, IV 용액 백 등을 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성될 수 있다. 일부 구체예에서 용기는 그 자체로 또는 질병 상태를 치료, 예방 및/또는 진단하는데 효과적인 다른 조성물과 조합된 조성물을 보유한다. 일부 구체예에서, 용기는 멀균된 접근 포트를 갖는다. 예시적인 용기는 주사용 바늘에 의해 천공될 수 있는 스토퍼를 갖는 것을 포함하는 정맥내 용액 백, 바이알, 또는 경구 투여되는 약제를 위한 병 또는 바이알을 포함한다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 조성물이 질병 또는 상태를 치료하는데 사용됨을 나타낼 수 있다.

[0593] [0607] 제조 물품은 (a) 면역요법, 예컨대 T 세포 요법에 사용되는 항체 또는 조작된 세포를 포함하는 조성물이 함유된 제1 용기; 및 (b) 제2 제제, 예컨대 레날리도마이드와 같은 면역조절 화합물이 포함된 조성물을 함유하는 제2 용기를 포함할 수 있다. 제조 물품은 조성물이 특정 질병 상태를 치료하는데 사용될 수 있음을 가리키는 패키지 삽입물을 더 포함할 수 있다. 별법으로 또는 이에 더해, 제조 물품은 약학적으로 허용가능한 완충제를 포함하는 또 다른 또는 동일한 용기를 더 포함할 수 있다. 또한 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘 및/또는 주사기와 같은 다른 재료도 포함할 수 있다.

V. 정의

[0595] [0608] 달리 정의되지 않는 한, 본 발명에 사용되는 분야의 모든 용어, 표기 및 다른 기술적 및 과학적 용어 또는 전문용어는 청구 대상이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에서, 일반적으로 이해되는 의미의 용어는 본 명세서에서 명확성 및/또는 용이한 참조를 위해 정의되며, 본 명세서에 이러한 정의가 포함된 경우에는 반드시, 당업계에서 일반적으로 이해되는 것 이상의 실질적인 차이를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0596] [0609] 본 발명에서 사용되는 바, "대상체"는 인간 또는 다른 동물과 같은 포유류이고, 통상 인간이다. 일부 구체예에서, 면역조절 폴리펩타이드, 조작된 세포 또는 조성물이 투여되는 대상체, 예를 들어, 환자는 포유류, 통상 인간과 같은 영장류이다. 일부 구체예에서, 영장류는 원숭이 또는 유인원이다. 대상체는 남성 또는 여성이 될 수 있으며 유아, 청소년, 청년, 성인 및 노인 대상체를 포함하는 임의의 적절한 연령일 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체는 설치류와 같은, 비-영장류 포유류이다.

[0597] [0610] 본 발명에서 사용되는 바, "치료" (및 그 문법적 변형, 예컨대 "치료하다" 또는 "치료하는")은 질환 또는 질병 상태 또는 장애 또는 그와 관련된 증상, 부작용 또는 결과, 또는 표현형의 완전한 또는 부분적 개선 또는 감소를 말한다. 치료의 바람직한 효과는 질환의 발생 또는 재발 방지, 증상의 완화, 질환의 직접적인 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 전이 방지, 질환 진행률 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 관해 또는 개선된 예후를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 이 용어는 질환의 완전한 치유 또는 임의의 증상에 대한 완전한 제거 또는 모든 증상 또는 결과에 대한 효과(들)을 의미하지는 않는다.

[0598] [0611] 본 발명에서 사용되는 바, "질환의 발생 지체"는 질환 (예컨대, 암)의 발생을 연기, 방해, 지연, 늦춤, 안정화, 억제 및/또는 연기하는 것을 의미한다. 이러한 지체는 질환 이력 및/또는 치료 대상인 개체에 따라 다양한 시간 길이일 수 있다. 충분한 또는 상당한 지체는, 개체가 질환을 발생시키지 않는다는 점에서, 사실상 예방을 포함할 수 있음이 자명하다. 예를 들어, 전이 발생과 같은 말기 단계 암이 지체될 수 있다.

[0599] [0612] 본 발명에서 사용되는 바, "방지"는 질환에 걸리기 쉽지만 아직 그 질환으로 진단되지 않은 대상체에서 질환의 발생 또는 재발에 관한 예방을 제공하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 제공되는 세포 및 조성물은

질환의 발생을 지체시키거나 질환의 진행을 지연시키는데 사용된다.

[0600] [0613] 본 발명에서 사용되는 바, 기능 또는 활성을 "억제"시킨다는 것은, 대상 조건 또는 파라미터를 제외하고 다른 것은 동일한 조건과 비교하였을 때, 또는 다른 조건과 비교하여 상기 기능 또는 활성을 감소시키는 것이다. 예를 들어, 종양 성장을 억제하는 세포는, 상기 세포의 부재시 종양의 성장 속도와 비교하여 상기 종양의 성장 속도를 감소시킨다.

[0601] [0614] 투여의 맥락에서 제제, 예컨대 약학적 제형, 세포 또는 조성물의 "유효량"은 원하는 결과, 예컨대 치료적 또는 예방적 결과를 달성하기 위하여 필요한 투여량/양으로 및 그러한 시간 동안 효과적인 양을 말한다.

[0602] [0615] 제제, 예컨대 약학적 제형 또는 조작된 세포의 "치료적으로 유효한 양"은 원하는 치료적 결과를 달성하기 위하여, 예컨대 질환, 질병 상태 또는 장애의 치료, 및/또는 치료의 약물 동태학적 또는 약물 동력학적 효과를 달성하기 위하여 필요한 투여량으로 및 그러한 시간 동안 효과적인 양을 말한다. 치료적으로 유효한 양은 대상체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 투여되는 면역조절 폴리펩타이드 또는 조작된 세포와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 일부 구체예에서, 제공되는 방법은 면역조절 폴리펩타이드, 조작된 세포 또는 조성물을 유효량, 예를 들어 치료적으로 유효한 양으로 투여하는 것을 포함한다.

[0603] [0616] "예방적으로 유효한 양"은 원하는 예방적 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량으로 및 그러한 시간 동안 효과적인 양을 말한다. 반드시 그러한 것은 아니지만 통상, 예방적 투여량은 질환 발생 전 또는 초기 단계에서 대상체에게 사용되기 때문에, 상기 예방적으로 유효한 양은 치료적으로 유효한 양보다 적을 것이다.

[0604] [0617] "약학적 제형"이라는 용어는 그러한 형태로서 그 안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이다. 하는, 그 제형이 투여될 대상체에 허용될 수 없을 만큼 독성인 어떠한 추가 성분을 함유하지 않는 제형을 말한다.

[0605] [0618] "약학적 허용 담체"는 활성 성분 이외의, 약학적 제제의 성분을 말하며, 이는 대상체에게 비독성이다. 약학적 허용 담체는 완충액, 부형제, 안정화제 또는 보존제를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

[0606] [0619] 본 발명에서 사용되는 바, 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치가, 기재된 서열, 예컨대 서열 목록에 기재된 서열 내 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치"에 대응한다"는 것은, 표준 정렬 알고리즘, 예컨대 GAP 알고리즘을 사용하여 상기 기재된 서열과 상동성을 최대화하는 정렬시 확인된 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치를 말한다. 서열을 정렬시킴으로써, 예컨대, 보존된 아미노산 잔기 및 동일한 아미노산 잔기를 가이드로서 사용하여 대응하는 잔기를 확인할 수 있다. 일반적으로, 대응하는 위치를 확인하기 위해, 가장 높은 정도의 매치가 얻어지도록 아미노산 서열을 정렬한다 (예컨대, [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]; 및 [Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991]; [Carriollo et al. (1988) SIAM J Applied Math 48: 1073] 참조).

[0607] [0620] 본 발명에 사용되는 바, 용어 "벡터"는 그것이 연결된 다른 핵산을 전파시킬 수 있는 핵산 분자를 말한다. 상기 용어는 그것이 도입된 숙주 세포의 게놈에 혼입된 벡터뿐만 아니라 자기 복제 핵산 구조로서의 벡터를 포함한다. 특정 벡터는 그들이 작동적으로 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터를 본 발명에서는 "발현 벡터"라 지칭한다. 벡터 중에는 레트로바이러스, 예컨대 감마레트로바이러스 및 랜티 바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터가 있다.

[0608] [0621] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양체"는 상호교환적으로 사용되며, 이러한 세포의 자손을 포함하여 외인성 핵산이 도입된 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"를 포함하는데, 여기에는 최초의 형질전환된 세포 및 계대의 수에 관계없이 그로부터 유래된 자손이 포함된다. 자손은 핵산 함량이 부모 세포와 완전히 동일하지는 않을 수 있고, 돌연변이를 포함할 수 있다. 본래의 형질전환된 세포에서 스크리닝되거나 선택된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이 자손이 본 발명에 포함된다.

[0609] [0622] 본 발명에서 사용되는 바, 세포 또는 세포 집단이 특정 마커에 대해 "양성"이라는 설명은 특정 마커, 통상 표면 마커의, 세포 상의 또는 세포내의 검출 가능한 존재를 말한다. 표면 마커를 언급할 때, 이 용어는 유세포 분석에 의하여 검출되는, 예컨대 상기 마커에 특이적으로 결합하는 항체를 이용하여 염색하고 상기 항체를 검출함으로써 검출되는 표면 발현의 존재를 말하는데, 여기서 상기 염색은, 다른 것은 동일한 조건 하에서 이소

형-매치된 대조군으로 동일한 절차를 수행하여 검출된 염색을 실질적으로 초과하는 수준에서, 및/또는 상기 마커에 대하여 양성이라고 알려진 세포에 대한 것과 실질적으로 유사한 수준에서, 및/또는 상기 마커에 대하여 음성이라고 알려진 세포에 대한 것보다 실질적으로 더 높은 수준에서 유세포 분석에 의하여 검출 가능하다.

[0610]

[0623] 본 발명에서 사용되는 바, 세포 또는 세포 집단이 특정 마커에 대해 "음성"이라는 설명은 특정 마커, 통상 표면 마커의, 세포 상에 또는 세포내의 실질적인 검출 가능한 존재의 부재를 말한다. 표면 마커를 언급할 때, 이 용어는 유세포 분석에 의하여 검출되는, 예컨대 상기 마커에 특이적으로 결합하는 항체를 이용하여 염색하고 상기 항체를 검출함으로써 검출되는 표면 발현의 부재를 말하는데, 여기서 상기 염색은, 다른 것은 동일한 조건 하에서 이소형-매치된 대조군으로 동일한 절차를 수행하여 검출된 염색을 실질적으로 초과하는 수준에서 유세포 분석에 의하여 검출되지 않고, 및/또는 상기 마커에 대하여 양성이라고 알려진 세포에 대한 것보다 실질적으로 낮은 수준에서, 및/또는 상기 마커에 대하여 음성이라고 알려진 세포에 대한 것과 실질적으로 유사한 수준에서 유세포 분석에 의하여 검출된다.

[0611]

[0624] 아미노산 치환은 폴리펩타이드의 하나의 아미노산이 다른 아미노산에 의해 대체되는 것을 포함할 수 있다. 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환일 수 있다. 아미노산 치환은 예컨대 목적하는 항체와 같은 결합 분자 및 목적하는 활성, 예컨대 유지 및/또는 개선된 항원 결합, 감소된 면역원성 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 스크리닝된 생성물 내로 도입될 수 있다.

[0612]

[0625] 아미노산은 일반적으로 다음의 공통적인 측쇄 특성에 따라 그룹지어질 수 있다:

[0613]

(1) 소수성 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0614]

(2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0615]

(3) 산성: Asp, Glu;

[0616]

(4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0617]

(5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro;

[0618]

(6) 방향성: Trp, Tyr, Phe.

[0619]

[0626] 일부 구체예에서, 보존적 치환은 동일 클래스의 또 다른 멤버의 이들 클래스 중 하나의 멤버의 교환을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 비-보존적 아미노산 치환은 또 다른 클래스에 대한 이들 클래스 중 하나의 멤버의 교환을 포함할 수 있다.

[0620]

[0627] 본 발명에서 사용되는바, 아미노산 서열 (레퍼런스 폴리펩타이드 서열)에 대해 사용되는 경우, "백분율 (%) 아미노산 서열 상동성" 및 "백분율 상동성"은, 서열들과, 최대치의 백분율 서열 상동성을 얻기 위하여 필요하다면 도입되는 갭을 정렬한 후, 상기 기준 폴리펩타이드 서열 내 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 (예컨대, 대상 항체 또는 단편) 내 아미노산 잔기의 백분율로서 정의되며, 상기 서열 상동성의 일부로서 어떠한 보존적 치환은 고려하지 않는다. 백분율 아미노산 서열 상동성을 결정하는 목적을 위한 서열정렬은 다양한 방식, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 메갈리안 (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공중이 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 이용하여 달성될 수 있다. 비교되는 서열의 전체 길이에 대해 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 서열을 정렬하기 위한 적절한 파라미터를 적절히 결정할 수 있다.

[0621]

[0628] 본 발명에서 사용되는바, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 분명히 다르게 지시하지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 예컨대, "a" 또는 "an"은 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 의미한다. 본 발명에서 기술된 측면 및 변형은 측면들 및 변형들"로 이루어지는" 및/또는 "필수적으로 그로 이루어지는"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0622]

[0629] 본 명세서에 걸쳐, 청구된 주제의 다양한 측면이 범위 형식으로 제시된다. 범위 형식에서의 설명은 편의상 및 간략화를 위한 것이며 청구된 주제의 범위에 대한 유통성 없는 제한으로 해석되어서는 안됨을 이해해야 한다. 따라서, 범위의 설명은 가능한 모든 하위 범위 및 그 범위 내의 개별적인 수치를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예컨대, 값의 범위가 제공되는 경우, 그 범위의 상한과 하한 사이의 각각의 개재된 값 및 언급된 범위 내 임의의 언급된 또는 개재된 값이 청구된 주제 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이들과 같은 보다 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로보다 더욱 작은 범위에 포함될 수 있으며, 기술된 범위 내에서 특별히 배제된 한계에 따라 청구된 대상 내에 포함된다. 명시된 범위가 하나의 한계 또는 두 한계를 포함하는 경우, 포함된 한계들 중 하나 또는 둘 모두를 제외한 범위는 청구 대상에 포함된다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용

된다.

[0623] [0630] 본 발명에서 사용되는 "약"이라는 용어는 각각의 값에 대한 통상적인 오차 범위를 나타낸다. 본 발명에서 어떠한 값 또는 파라미터와 관련한 "약"의 언급은 그 값 또는 매개 변수 자체에 대한 구체예를 포함(및 설명)한다. 예컨대, "약 X"을 언급하는 설명은 "X"에 대한 설명을 포함한다.

[0624] [0631] 본 발명에서 사용되는 바, 조성물은 세포를 비롯한 2 이상의 산물, 물질 또는 화합물의 임의의 혼합물을 지칭한다. 이는 용액, 혼탁액, 액체, 분말, 페이스트, 수성, 비수성 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

VII. 예시적인 구체예

[0626] [0632] 특히 다음의 구체예들이 제공된다:

[0627] 1. (a) 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 T 세포 요법을 투여하고; 및

[0628] (b) 상기 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하는 것

[0629] 을 포함하는 치료 방법.

[0630] 2. 치료 방법으로서, 상기 방법은 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 T 세포 요법을 투여하는 것을 포함하되, T 세포 요법의 투여 개시시, 상기 대상체는 면역조절 화합물이 투여된 바 있거나, 및/또는 면역조절 화합물에 의한 치료가 진행 중이고 및/또는 상기 대상체의 혈액 또는 생검 샘플은 조작된 T 세포 요법의 T 세포를 검출가능한 수준으로 함유하는 것인 치료 방법.

[0631] 3. 치료 방법으로서, 상기 방법은 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하되, 면역조절 화합물의 투여 개시시, 상기 대상체는 상기 질병 또는 질병 상태의 치료를 위해 T 세포 요법이 이미 투여된 바 있거나 및/또는 상기 대상체의 혈액 또는 생검 샘플은 조작된 T 세포 요법의 T 세포를 검출가능한 수준으로 함유하는 것인 치료 방법.

[0632] 4. 구체예 1 내지 4 및 28 내지 34 중 어느 하나의 구체예에서, 상기 방법은 질병 또는 질병 상태의 하나 이상의 증상 또는 결과를 예방, 감소 또는 완화시키는 것인 방법.

[0633] 5. 구체예 1 내지 4 및 28 내지 34 중 어느 하나의 구체예에서:

[0634] (a) 투여된 면역조절 화합물의 양은 단일 제제로서 및/또는 T 세포 요법 투여 부재시, 질병 또는 질병 상태 또는 그의 증상 또는 결과를 완화, 감소 또는 예방하는데 불충분하고; 및/또는

[0635] (b) 투여된 면역조절 화합물의 양은 단일 제제로서 및/또는 T 세포 요법 투여 부재시, 대상체에서 질병 또는 질병 상태 또는 그의 증상 또는 결과를 완화, 감소 또는 예방하는데 불충분하며; 및/또는

[0636] (c) 그에 따라 상기 방법은 질병 또는 질병 상태의 증상이나 결과 또는 부담을, (i) 선택적으로 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체의 집단에서 면역조절제 단독의 투여에 의해 발휘되는 평균적인 감소 또는 완화 정도, 및 (ii) 선택적으로 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체의 집단에서 T 세포 요법 단독의 투여에 의한 평균적인 감소 또는 완화 정도의 조합보다 더 큰 정도로 감소 또는 완화시키며; 및/또는

[0637] (d) 당해 방법에서 투여되거나 또는 하나 이상의 용량(dose)으로 투여된 면역조절 화합물의 양은, 화합물의 유지-수준 용량이거나, 또는 치료용 화합물 투여 후, 반응, 선택적으로 완전 반응을 나타낸 대상체에 투여된 화합물의 용량에 상응하는 것인 방법.

[0638] 6. 구체예 1 내지 5 및 28 내지 34 중 어느 하나의 구체예에서, 상기 질병 또는 질병 상태는 면역조절 화합물에 대해 난치성 또는 내성이거나 및/또는 면역조절 화합물에 의한 치료 후 난치성 또는 내성이된 것이거나; 및/또는 대상체 또는 질병 또는 질병 상태는 면역조절 화합물에 의한 치료에 대해 상기 질병 또는 질병 상태에 대한 내성을 부여하는 인자 또는 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것인 방법.

[0639] 7. 구체예 1 내지 6 및 28 내지 34 중 어느 하나의 구체예에서, 상기 면역조절 화합물은: 면역조절 약물(IMIDs), 탈리도마이드 유사체, 탈리도마이드 유도체, 세레블론(CRBN)과 상호반응하거나 및/또는 그에 결합하는 화합물 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴-리가아제 복합체의 하나 이상의 멤버, 이카로스(IKZF1)의 억제제, 아이올로스(IKZF3)의 억제제, 이카로스(IKZF1) 및/또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화 및/또는 분해를 증강 또는 촉진하는 화합물로부터 선택되는 것인 방법.

[0640] 8. 구체예 1 내지 7 및 28 내지 34 중 어느 하나의 구체예에서, 상기 면역조절 화합물의 투여는:

- [0641] (i) 면역조절 화합물의 투여 개시 시점부터 30일을 초과하는 적어도 1 사이클로서, 상기 사이클은 최대 21 연속 일 동안 선택적으로 매일 또는 적어도 매일 화합물을 투여하는 것을 포함하되, 해당 사이클에서의 화합물의 최 후 투여는 해당 사이클에서의 화합물의 최초 투여로부터 21일 이내에 수행되는 것인 사이클; 및/또는
- [0642] (ii) 각각의 사이클이, 복수의 연속일 동안 면역조절 화합물 투여 후, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지되, 상기 휴지 기간은 14 연속일을 초과하는 투여를 포함하는 것인, 적어도 2 사이클; 및/또는
- [0643] (iii) 14 연속일 초과 동안 선택적으로 매일 또는 적어도 매일 투여를 포함하는 것인 방법.
- [0644] 9. 구체예 1 내지 8 및 28 내지 34 중 어느 하나의 구체예에서:
- [0645] 면역조절 화합물의 투여 개시, 또는 적어도 1 사이클에서의 화합물의 투여 개시, 및 T 세포 요법의 실시 개시는 같은 날 또는 연속일 동안, 선택적으로 동시에 수행되며; 및/또는 면역조절 화합물의 적어도 1회 용량은 T 세포 요법의 용량 투여 후 같은 날 또는 1일 또는 2일 이내 또는 같은 날에 투여되는 것인 방법.
- [0646] 10. 구체예 1 및 4 내지 8 및 28 내지 34 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 개시, 또는 적어 도 1 사이클에서의 화합물의 투여 개시는, T 세포 요법의 투여 개시 전에 수행되는 것인 방법.
- [0647] 11. 치료 방법으로서, 상기 방법은 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 T 세포 요법제를 투여하는 것을 포 함하되, 여기서 상기 대상자는, T 세포 요법제의 투여 전, 면역조절 화합물이 투여된 바 있는 대상체로서, 사이 클은 다음, 즉:
- [0648] (i) 최대 21 연속일 동안의 투여로서, 상기 사이클은 면역조절 화합물의 투여 개시 시점부터 30일을 초과하는 투여; 및/또는
- [0649] (ii) 복수의 연속일 동안 투여 후, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지되, 상기 휴지 기간은 14 연속일을 초과하는 투여; 및/또는
- [0650] (iii) 14 연속일 이하의 투여를 포함하는 사이클을 포함하는 것인 방법.
- [0651] 12. 구체예 1, 2 및 4 내지 11 및 28 내지 34 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 개시는 T 세 포 요법의 개시 전 14일 이내에 수행되는 것인 방법.
- [0652] 13. 구체예 1, 2 및 4 내지 12 및 28 내지 34 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여는:
- [0653] (i) 요법제를 생성하기 위해 가공 및/또는 조작될 T 세포를 함유하는 샘플, 선택적으로 성분채집(성분채집술) 샘플을 대상체로부터 수집시 또는 수집하기 1주일 전후; 및/또는
- [0654] (ii) T 세포 요법제 투여 개시전 14일 이내에 개시되는
- [0655] T 세포 요법제의 투여 전에 개시되는 것인 방법.
- [0656] 14. 구체예 1 내지 13 및 28 내지 34 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하도록 조절된 세포를 포함하는 것인 방법.
- [0657] 15. 구체예 14에 있어서, 조작은 생체외(ex vivo) 제작 공정의 하나 이상의 단계들을 포함하되 선택적으로 이들 단계들은:
- [0658] (1) 백혈구성분채집술(leukapheresis) 또는 성분채집술에 의한 생물학적 샘플로부터의 세포를 분리하는 단계;
- [0659] (2) 면역친화성-기반 방법에 의해 세포를 선택 또는 풍부(enriching)하는 단계;
- [0660] (3) 재조합 혼합, 선택적으로 바이러스 벡터를 세포에 도입하는 단계;
- [0661] (4) 하나 이상의 자극 조건 존재 하에 세포, 선택적으로 조작된 세포를 인큐베이션하는 단계;
- [0662] (5) 동결방지제의 존재 하에 세포를 제형화(formulating)하는 단계; 및/또는
- [0663] (6) 선택적으로, 약학적으로 허용가능한 부형제의 존재 하에, 대상체에 투여하기 위한 세포를 제형화하는 단계 로부터 선택되는 것인 방법.
- [0664] 16. 구체예 14 또는 15에 있어서, 제조 공정을 수행하거나 및/또는 재조합 수용체를 발현하기 위해 T 세포를 조 작하는 단계를 더 포함함으로써, T 세포 요법제를 생성하는 방법.
- [0665] 17. 구체예 16에 있어서, 세포와 제조 공정의 하나 이상의 단계들 동안 면역조절 화합물과 세포를 접촉시키는

것을 더 포함하는 방법.

- [0666] 18. 구체예 1 내지 16 및 28 내지 34 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 면역조절 화합물의 존재 하에, 생체외에서 세포를 인큐베이션하는 것을 포함하는 제조 방법에 의해 생성된 조작된 T 세포를 포함하는 방법.
- [0667] 19. 구체예 17 또는 구체예 18에 있어서, 면역조절 화합물의 존재 하에 수행되는, 하나 이상의 자극 조건의 존재 하에 세포를 인큐베이션하는 것을 포함하는 방법.
- [0668] 20. 구체예 1, 2, 및 4 내지 19 및 28 내지 34 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 개시는 T 세포 요법제의 투여 개시 전 10일 이내, 7일 이내, 4일 이내, 3일 이내 또는 2일 이내에 수행되는 방법.
- [0669] 21. 구체예 1에 있어서, 면역조절 화합물의 투여 개시는 적어도 1 사이클에서 T 세포 요법제의 투여 개시 후에 수행되는 방법.
- [0670] 22. 치료 방법으로서, 상기 방법은 질병 또는 질병 상태를 가지며, T 세포 요법제가 투여된 바 있는 대상체에 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하되, 여기서 상기 면역조절 화합물을 다음, 즉:
 - (i) 최대 21 연속일 동안의 면역조절 화합물 투여로서, 상기 사이클은 면역조절 화합물의 투여 개시 시점부터 30일을 초과하는 투여; 및/또는
 - (ii) 복수의 연속일 동안 면역조절 화합물 투여 후, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지되, 상기 휴지 기간은 14 연속일을 초과하는 투여; 및/또는
 - (iii) 면역조절 화합물을 14 연속일 이하로 투여하는 것을 포함하는 사이클로 투여되는 방법.
- [0671] 23. 구체예 1-22 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 선택적으로 T 세포 요법제의 CD3+ 또는 CD8+ 세포이거나 및/또는 선택적으로 CAR+ T 세포인 요법제인 상기 요법의 세포 집단의 혈액 내 피크 수가 (a) 면역조절 화합물의 투여 부재 하에서 T 세포 요법제로 치료된 복수의 대상체의 평균이거나, 또는 (b) T 세포 요법제의 투여 후 대상체에서 μL 당 10 세포 미만, μL 당 5 세포 미만 또는 μL 당 1 세포 미만인 것인 방법.
- [0672] 24. 구체예 1-23 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 재조합 수용체, 선택적으로 CAR을 발현하는 세포를 포함하는 것인 방법.
- [0673] 25. 구체예 24에 있어서, 재조합 수용체는 B 세포 항원(BCMA)에 특이적인 항원-결합 도메인을 포함하는 것인 방법.
- [0674] 26. 구체예 1에 있어서, 적어도 1 사이클에서 면역조절 화합물의 투여 개시는 T 세포 요법제의 투여 개시 후에 수행되는 것인 방법.
- [0675] 27. 구체예 1, 및 3 내지 26 및 28 내지 34 중 어느 하나의 구체예에서, 본 발명에 제공된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 개시는 T 세포 요법제의 투여 개시 또는 최후 투여로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후에 수행되거나, 및/또는 T 세포 요법제의 투여 개시 또는 최후 투여로부터 2 내지 28일 후 또는 7 내지 21일 후에 수행된되는 것인 방법.
- [0676] 28. 치료 방법으로서, 상기 방법은:
 - (a) 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 T 세포 요법제를 투여하고; 및
 - (b) 상기 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하되, 면역조절 화합물의 투여 개시는:
 - (1) T 세포 요법의 실시 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후에 수행되거나, 및/또는 T 세포 요법의 실시 개시로부터 2 내지 28일 후 또는 7 내지 21일 후에 수행되거나; 및/또는
 - (2) 하기 시점들에서 또는 하기 시점들 후, 선택적으로 직후 또는 1 내지 3일 후에 수행되는 것인 방법:
 - (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하게된 때; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소된 때; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소된 때; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의

피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 밀초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만인 때; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해(remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발된 때; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸 때.

[0685] 29. 치료 방법으로서, 상기 방법은 면역조절 화합물의 투여 개시 전, 질병 또는 질병 상태 치료를 위해 T 세포 요법제가 투여된 바 있는 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하되, 여기서 상기 면역조절 화합물의 투여 개시는:

[0686] (1) T 세포 요법의 실시 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후에 수행되거나, 및/또는 T 세포 요법의 실시 개시로부터 2 내지 28일 후 또는 7 내지 21일 후에 수행되거나; 및/또는

[0687] (2) 하기 시점들에서 또는 하기 시점들 후, 선택적으로 직후 또는 1 내지 3일 후에 수행되는 것인 방법: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하게된 때; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소된 때; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소된 때; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 밀초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만인 때; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해(remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발된 때; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸 때.

[0688] 30. 구체예 26 내지 29 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 개시는 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 약 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 24일, 또는 28일 이상 경과된 후에 수행되는 것인 방법.

[0689] 31. 구체예 26 내지 30 중 어느 하나의 구체예 있어서, 면역조절 화합물의 투여 개시 전에: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하거나; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소되거나; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소되거나; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 밀초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만이거나; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해(remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발되거나; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타내는 대상체를 선택하는 방법.

[0690] 32. 치료 방법으로서, 면역조절 화합물의 투여 개시 전, 질병 또는 질병 상태 치료를 위한 T 세포 요법제가 투여된 바 있는 대상체에게 치료적 유효량의 면역조절 화합물을 투여하는 것을 포함하되, 여기서 상기 대상체는 질병 또는 질병 상태 치료를 위한 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 12 내지 15일 후, 선택적으로 약 14일 후에:

[0691] (i) 대상체 내의 T 세포 요법의 세포 수가, 동일 또는 유사 용량의 T 세포 요법이 실시된 복수의 대상체 내 동시점에서의 T 세포 요법의 세포의 평균 수의 75% 미만인 대상체이거나; 및/또는

[0692] (ii) 혈액 내 T 세포 요법제의 CD3+ 또는 CD8+ 세포, 선택적으로 CAR+ T 세포의 수가 μL 당 10 세포 미만, μL 당 5 세포 미만 또는 μL 당 1 세포 미만인 대상체인 방법.

[0693] 33. 치료 방법으로서:

[0694] (a) 질병 또는 질병 상태를 치료하기 위한 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 약 12 내지 15일 후, 선택적으로

약 14일 후에:

- [0695] (i) 대상체 내의 T 세포 요법의 세포 수가, 동일 또는 유사 용량의 T 세포 요법이 실시된 복수의 대상체 내 동시점에서의 T 세포 요법의 세포의 평균 수의 75% 미만인 대상체이거나; 및/또는
- [0696] (ii) 혈액 내 T 세포 요법제의 CD3+ 또는 CD8+ 세포, 선택적으로 CAR+ T 세포의 수가 μL 당 10 세포 미만, μL 당 5 세포 미만 또는 μL 당 1 세포 미만인 대상체를 선택하고; 및
- [0697] (b) 상기 대상체에게 치료적 유효량의 면역조절 화합물을 투여하는 것
- [0698] 을 포함하는 치료 방법.
- [0699] 34. 구체예 33에 있어서, 면역조절 화합물은 매일, 선택적으로 1일 1회 투여되는 방법.
- [0700] 35. 구체예 1-34 중 어느 하나의 구체예 있어서, 면역조절 화합물은 약 7 연속일 초과, 약 14 연속일 초과, 약 21 연속일 초과, 약 21 연속일 초과, 또는 약 28 연속일을 초과하여 투여되는 방법.
- [0701] 36. 구체예 1-35 중 어느 하나의 구체예 있어서, 면역조절 화합물은 복수의 연속일 동안 투여한 다음 나머지 기간 동안 면역조절 화합물을 투여하지 않는 것을 포함하는 사이클로 투여되는 방법.
- [0702] 37. 구체예 36에 있어서, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간은 7 연속일 초과, 14 연속일 초과, 21일 초과, 또는 28일 초과인 방법.
- [0703] 38. 구체예 1-15, 11-16, 25 및 26 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여 사이클은 적어도 1회 반복되는 방법.
- [0704] 39. 구체예 1 내지 39 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 적어도 2 사이클, 적어도 3 사이클, 적어도 4 사이클, 적어도 5 사이클, 적어도 6 사이클, 적어도 7 사이클, 적어도 8 사이클, 적어도 9 사이클, 적어도 10 사이클, 적어도 11 사이클, 또는 적어도 12 사이클로 투여되는 방법.
- [0705] 40. 구체예 1-39 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물의 투여는 적어도 T 세포 투여 개시 후부터:
- [0706] 대상체로부터의 혈액에서 검출가능한 투여된 T 세포 요법제의 세포 또는 이로부터 유래된 세포의 수가, 면역조절 화합물의 투여 직전의 선행 시점 또는 T-세포 요법제의 투여 후의 선행 시점에서의 대상체에서의 수에 비해 증가할 때까지;
- [0707] 대상체로부터의 혈액에서 검출가능한 T 세포 요법제의 세포 또는 이로부터 유래된 세포의 수가, 면역조절 화합물의 투여 직전의 선행 시점 또는 T-세포 요법제의 투여 후의 선행 시점에서의 대상체에서의 수에 비해 증가할 때까지;
- [0708] 혈액에서 검출가능한 T 세포 요법제의 세포 또는 이로부터 유래된 세포의 수가, T 세포 투여 개시 후 대상체의 혈액에서 관찰된 피크 또는 최대 수의 2.0배(초과 또는 미만) 이내가될 때까지;
- [0709] 대상체로부터의 혈액에서 검출가능한 T 세포 요법제의 세포의 수가, 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포 (PBMC)의 약 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 또는 60% 초과가될 때까지; 및/또는
- [0710] 대상체가 T 세포 요법제의 투여 직전 또는 면역조절 화합물의 투여 직전에서의 종양 부담에 비해, 감소된 종양 부담을 나타낼 때까지; 및/또는
- [0711] 대상체가 완전 또는 임상적 관해를 나타낼 때까지 지속되는 것인 방법.
- [0712] 41. 구체예 1-40 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 세레블론 (CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴-리가아제 복합체에 결합하거나; 및/또는 이카로스 (IKZF1) 또는 아이올로스 (IKZF3) 전사 인자의 억제제이거나; 및/또는 이카로스 (IKZF1) 또는 아이올로스 (IKZF3)의 유비퀴틴화 또는 분해를 증강시키는 것인 방법.
- [0713] 42. 구체예 1-41 중 어느 하나의 구체예 있어서, 면역조절 화합물은 탈리도마이드이거나 또는 탈리도마이드의 유도체 또는 유사체인 방법.
- [0714] 43. 구체예 1-42 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드, 포말리도마이드, 아바도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 아바도마이드의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형인 방법.
- [0715] 44. 구체예 1-43 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌

-2-일)피페리딘-2,6-디온, 그의 입체이성질체 또는 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형인 방법

[0716] 45. 구체예 1-44 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온인 방법.

[0717] 46. 구체예 1-43 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온, 그의 입체이성질체 또는 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형인 방법.

[0718] 47. 구체예 1-43 및 46 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온인 방법.

[0719] 48. 구체예 1-47 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 경구, 피하 또는 정맥내로 투여되는 방법.

[0720] 49. 구체예 46에 있어서, 면역조절 화합물은 경구 투여되는 방법.

[0721] 50. 구체예 1-48 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 캡슐 또는 정제로 투여되는 방법.

[0722] 51. 구체예 1-50 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 약 0.1 mg 내지 50 mg, 약 0.1 mg 내지 25 mg, 약 0.1 mg 내지 10 mg, 약 0.1 mg 내지 5 mg, 약 0.1 mg 내지 1 mg, 약 1 mg 내지 100 mg, 약 1 mg 내지 50 mg, 약 1 mg 내지 25 mg, 약 1 mg 내지 10 mg, 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 100 mg, 약 5 mg 내지 50 mg, 약 5 mg 내지 25 mg, 약 5 mg 내지 10 mg, 약 10 mg 내지 100 mg, 약 10 mg 내지 50 mg, 10 mg 내지 25 mg, 약 25 mg 내지 100 mg, 약 25 mg 내지 50 mg 또는 약 50 mg 내지 100 mg의 양으로 투여되는 방법.

[0723] 52. 구체예 1-51 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회 또는 1일 6회 투여되는 방법.

[0724] 53. 구체예 1-52 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 1일 총 용량이, 적어도 또는 적어도 약 0.1 mg/1일, 0.5 mg/1일, 1.0 mg/1일, 2.5 mg/1일, 5 mg/1일, 10 mg/1일, 25 mg/1일, 50 mg/1일 또는 100 mg/1일이 되도록 투여되는 방법.

[0725] 54. 구체예 1-53 중 어느 하나의 구체예에서:

[0726] 면역조절 화합물은 약 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg을 초과하되 25 mg 미만의 양으로 투여되거나; 또는

[0727] 면역조절 화합물은 약 1 mg/1일, 2.5 mg/1일, 5 mg/1일, 7.5 mg/1일, 10 mg/1일, 15 mg/1일을 초과하되 25 mg/1일 미만의 양으로 투여되는 방법.

[0728] 55. 구체예 1-54 중 어느 하나의 구체예에서, 치료적 유효량의 면역조절 화합물의 투여는 면역조절 화합물 부재 하에서 T 세포 요법제의 투여 후의 팽창에 비해, T 세포 요법제와 관련된 T 세포의 증가된 팽창을 자극하는 것인 방법.

[0729] 56. 구체예 1-55 중 어느 하나의 구체예에서, 치료적 유효량의 면역조절 화합물의 투여는 면역조절 화합물 부재 하에서 T 세포 투여 후의 세포용해 활성에 비해 T 세포 요법제와 관련된 T 세포의 T-세포 매개된 세포용해 활성의 증가를 자극하는 것인 방법.

[0730] 57. 구체예 1-56 중 어느 하나의 구체예에서, 치료적 유효량의 면역조절 화합물의 투여는 면역조절 화합물 부재 하에서 T 세포 투여 후의 사이토카인 생산에 비해 T 세포 요법제와 관련된 T 세포의 사이토카인 생산 증가를 자극하는 것인 방법.

[0731] 58. 구체예 55-57 중 어느 하나의 구체예에서, 상기 증가는 약 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10.0배 이상인 것인 방법.

[0732] 59. 구체예 1-58 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 T 세포 요법은 종양 침윤 램프구 (TIL) 요법 또는 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작된 세포이거나 이를 포함하는 것인 방법.

[0733] 60. 구체예 1-59 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발

현하는 유전자 조작된 세포이거나 이를 포함하는 것인 방법.

- [0734] 61. 구체예 1 내지 60 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 기능성 비-TCR 항원 수용체 또는 TCR 또는 그의 항원-결합 단편이거나 이를 포함하는 재조합 수용체를 발현하는 세포를 포함하는 방법.
- [0735] 62. 구체예 61에 있어서, 재조합 항원 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)인 방법.
- [0736] 63. 구체예 1 내지 62 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 항원에 특이적으로 결합하는 항원-결합 도메인을 함유하는 세포외 도메인을 포함하는, 재조합 항원 수용체를 포함하는 것인 방법.
- [0737] 64. 구체예 62 또는 63에 있어서, 항원은 질병, 장애 또는 질병 상태의 세포 또는 조직에서 발현되거나 및/또는 이에 특이적이거나 이와 관련된 것인 방법.
- [0738] 65. 구체예 64에 있어서, 질병, 장애 또는 질병 상태는 감염성 질병 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 또는 종양 또는 암인 방법.
- [0739] 66. 구체예 62 내지 65 중 어느 하나의 구체예에서, 항원은 종양 항원인 방법.
- [0740] 67. 구체예 62 내지 66 중 어느 하나의 구체예에서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙화 항원 (BCMA), 탄산탈수효소 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (수용체 티로신 키나아제 erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA, 및 B형 간염 표면 항원, 항-엽산(anti-i-folate) 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 다이머, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나아제 삼임 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 부착 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 흑색종의 우선 발현된 항원(PRAME: Preferentially expressed antigen of melanoma), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2 (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, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐의 CMV, 뮤신 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, G 단백질 커플링된 수용체 5D (GPCR5D), 종양태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암태아성 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, 월름 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, 선택적으로 전술한 임의의 것들의 인간 항원; 병원체-특이 항원; 및 범용 태그와 관련된 항원으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0741] 68. 구체예 62 내지 67 중 어느 하나의 구체예에서, 항원은 CD19, 선택적으로 인간 CD19이거나 이를 포함하는 방법.
- [0742] 69. 구체예 62 내지 68 중 어느 하나의 구체예에서, 항원은 다발 골수종-관련 항원, 선택적으로 BCMA, 선택적으로 인간 BCMA이거나 이를 포함하는 방법.
- [0743] 70. 구체예 62 내지 69 중 어느 하나의 구체예에서, 항원-결합 도메인은 항체 또는 선택적으로 단일 사슬 단편인 그의 항체 단편이거나 이를 포함하는 방법.
- [0744] 71. 구체예 70에 있어서, 단편은 가요성 링커(flexible linker)에 의해 연결된 항체 가변 영역을 포함하는 것인 방법.
- [0745] 72. 구체예 70 또는 구체예 71에 있어서, 단편은 scFv를 포함하는 방법.
- [0746] 73. 구체예 62 내지 72 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 선택적으로 헌지 영역을 함유하는, 선택적으로 변역글로불린으로부터 유래된, 스페이서를 더 포함하는 재조합 수용체를 포함하는 것인 방법.
- [0747] 74. 구체예 62 내지 73 중 어느 하나의 구체예에서, 재조합 항원 수용체는 세포내 시그널링 영역을 포함하는 방법.
- [0748] 75. 구체예 74에 있어서, 세포내 시그널링 영역은 세포내 시그널링 도메인을 포함하는 방법.
- [0749] 76. 구체예 75에 있어서, 세포내 시그널링 도메인은 일차 시그널링 도메인, T 세포에서 일차 활성화 시그널을 유도할 수 있는 시그널링 도메인, T 세포 수용체 (TCR) 성분의 시그널링 도메인, 및/또는 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(ITAM)를 함유하는 시그널링 도메인이거나 이들을 포함하는 것인 방법.
- [0750] 77. 구체예 75 또는 구체예 76에 있어서, 세포내 시그널링 도메인은 CD3 사슬, 선택적으로 CD3-제타 (CD3 ζ) 사

슬, 또는 그의 시그널링 부분이거나 이를 포함하는 것인 방법.

[0751] 78. 구체예 75 내지 77 중 어느 하나의 구체예에서, 재조합 수용체는 세포외 도메인과 세포내 시그널링 영역 사이에 배치된 막관통 도메인을 더 포함하되, 여기서 막관통 도메인은 선택적으로 CD8 또는 CD28의 막관통 도메인인 것인 방법.

[0752] 79. 구체예 75 내지 78 중 어느 하나의 구체예에서, 세포내 시그널링 영역은 공동자극 시그널링 영역을 더 포함하는 방법.

[0753] 80. 구체예 79에 있어서, 공동자극 시그널링 영역은 T 세포 공동자극 분자의 세포내 시그널링 도메인 또는 그의 시그널링 부분을 포함하는 것인 방법.

[0754] 81. 구체예 79 또는 구체예 80에 있어서, 공동자극 시그널링 영역은 CD28, 4-1BB 또는 ICOS의 세포내 시그널링 도메인 또는 그의 시그널링 부분을 포함하는 것인 방법.

[0755] 82. 구체예 79 내지 81 중 어느 하나의 구체예에서, 공동자극 시그널링 영역은 4-1BB의 세포내 시그널링 도메인을 포함하는 것인 방법.

[0756] 83. 구체예 79 내지 82 중 어느 하나의 구체예에서, 공동자극 시그널링 영역은 막관통 도메인과 세포내 시그널링 영역 사이에 위치하는 것인 방법.

[0757] 84. 구체예 1 내지 83 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는:

[0758] 중심 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포, 나이브 T 세포, 줄기 중심 기억 T 세포, 이펙터 T 세포 및 조절 T 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 T 세포; 및/또는

[0759] 상기 다수의 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 중심 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포, 나이브 T 세포, 줄기 중심 기억 T 세포, 이펙터 T 세포 및 조절 T 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 세포 집단의 적어도 50%를 함유하는 다수의 세포를 포함하는 것인 방법.

[0760] 85. 구체예 1-84 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 CD4+ 또는 CD8+인 T 세포를 포함하는 것인 방법.

[0761] 86. 구체예 1-85 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 대상체로부터 유래된 일차 세포를 포함하는 것인 방법.

[0762] 87. 구체예 1-86 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 대상체에 대해 자가인 세포를 포함하는 방법.

[0763] 88. 구체예 1-87 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 대상체에 대해 동종이계(allogeneic)인 세포를 포함하는 방법.

[0764] 89. 구체예 1-88 중 어느 하나의 구체예에서, 대상체는 인간인 방법.

[0765] 90. 구체예 1-89 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법은 약 1×10^5 내지 1×10^8 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 약 5×10^5 내지 1×10^7 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 약 1×10^6 내지 1×10^7 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)를 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

[0766] 91. 구체예 1-90 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법은 1×10^8 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 1×10^7 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 0.5×10^7 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 1×10^6 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 0.5×10^6 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)를 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

[0767] 92. 구체예 1-91 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법에서 투여된 세포의 양은 면역조절 화합물의 투여 없이 T 세포 요법제가 투여된 다른 방법에서의 세포의 양보다 적으며, 선택적으로 상기 다른 방법은 질병 또는 질병 상태 또는 증상 또는 그의 부담의 개선 또는 감소 또는 예방의 정도가 본 발명의 방법의 그것과 유사하거나

더 낮은 것인 방법.

- [0768] 93. 구체예 92에 있어서, 투여된 세포의 양은 다른 방법에서 투여된 양 보다 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 또는 10배 적은 것인 방법.
- [0769] 94. 구체예 1-93 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 세포를 함유하는 단일 의약 조성물로서 투여되는 것인 방법.
- [0770] 95. 구체예 1-94 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 분할 용량(split dose)인 세포의 용량을 포함하고, 여기서 용량의 세포는 3일 이하의 기간 동안, 용량의 세포를 총괄적으로 포함하는 복수의 조성물로 투여되는 것인 방법.
- [0771] 96. 구체예 1-95 중 어느 하나의 구체예에서, 상기 방법은 T 세포 요법제의 투여 전에 림프구고갈 화학요법제 (lymphodepleting chemotherapy)를 투여하는 것을 더 포함하는 것인 방법.
- [0772] 97. 구체예 1-96 중 어느 하나의 구체예에서, 질병 또는 질병 상태는 암인 방법.
- [0773] 98. 구체예 1-97 중 어느 하나의 구체예에서, 암은 B 세포 악성종양 및/또는 골수종, 림프종 또는 백혈병인 방법.
- [0774] 99. 구체예 97 또는 구체예 98에 있어서, 외투 세포 림프종 (MCL), 다발성 골수종 (MM), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프모구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 또는 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)인 방법.
- [0775] 100. 구체예 97에 있어서, 암은 비-혈액학적 암이거나 고형 종양인 방법.
- [0776] 101. 구체예 1-100 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는, 면역조절 화합물을 부재 하에서 대상체에 T 세포 요법제가 투여되는 방법에 비해 대상체에서 증가 또는 연장된 팽창 및/또는 지속성을 나타내는 방법.
- [0777] 102. 구체예 1-101 중 어느 하나의 구체예에서, 방법은 선택적으로 동일한 용량 또는 투여 스케줄에서, T 세포 요법제가 면역조절 화합물의 부재 하에 대상체에 투여되는 방법 및/또는 면역조절 화합물이 T 세포 요법제 부재 하에 투여되는 방법에 비해, 종양 부담을 더 큰 정도로 감소시키거나 및/또는 종양 부담을 더 오래 동안 감소시키는 방법.
- [0778] 103. 키트로서,
- [0779] (a) 단위 용량의 T 세포 요법제를 포함하는 의약 조성물; 및
- [0780] (b) 면역조절 화합물을 함유하는 조성물의 투여와 조합하여 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 상기 조성물을 투여하기 위한 지시서
- [0781] 를 포함하되, 상기 지시서는 다음의 투여 사이클, 즉:
- [0782] (i) 최대 21 연속일 동안 면역조절 화합물을 투여하되, 상기 사이클은: 면역조절 화합물의 투여 개시 시점부터 30일을 초과하는 투여; 및/또는
- [0783] (ii) 복수의 연속일 동안 면역조절 화합물을 투여 후, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지되, 상기 휴지 기간은 14 연속일을 초과하는 투여; 및/또는
- [0784] (iii) 14 연속일 이하 동안의 면역조절 화합물의 투여
- [0785] 을 포함하는 투여 사이클에 따라 하나 이상의 단위 용량으로 면역조절 화합물을 투여할 것을 명시하는 것인 키트.
- [0786] 104. 키트로서:
- [0787] (a) 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 함유하는 의약 조성물; 및
- [0788] (b) T 세포 요법제를 포함하는 의약 조성물의 단위 용량의 투여와 조합하여 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 면역조절 화합물을 투여하기 위한 지시서
- [0789] 를 포함하되, 상기 지시서는 다음의 투여 사이클, 즉:
- [0790] (i) 최대 21 연속일 동안 면역조절 화합물을 투여하되, 상기 사이클은: 면역조절 화합물의 투여 개시 시점부터

30일을 초과하는 투여; 및/또는

[0791] (ii) 복수의 연속일 동안 면역조절 화합물 투여 후, 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간이 이어지되, 상기 휴지 기간은 14 연속일을 초과하는 투여; 및/또는

[0792] ` (iii) 14 연속일 이하의 면역조절 화합물 투여

[0793] 을 포함하는 투여 사이클에 따라 하나 이상의 단위 용량으로 면역조절 화합물을 투여할 것을 명시하는 것인 키트.

[0794] 105. 구체예 103 또는 구체예 104에 있어서, 상기 지시서는 T 세포 요법제의 투여 개시와 같은 날, 선택적으로 동시에 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물의 투여를 개시하는 것을 명시하는 것인 키트.

[0795] 106. 구체예 103 또는 구체예 104에 있어서, 지시서는 T 세포 요법제의 투여 개시 전에 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물의 투여를 개시하는 것을 명시하는 것인 키트.

[0796] 107. 구체예 106에 있어서, 지시서는

[0797] (1) 조작될 T 세포를 함유하는 샘플, 선택적으로 성분채집 샘플을 대상체로부터 채취시 또는 채취하기 전 1주일 이내 및/또는

[0798] (2) 조작된 T 세포 요법제를 생산하기 위한 세포외 제조 공정의 하나 이상의 단계에서; 및/또는

[0799] (3) T 세포 요법제를 투여하기 전 14일 이내에,

[0800] 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물의 투여를 개시하는 것을 명시하는 것인 키트.

[0801] 108. 구체예 107에 있어서, 세포외 제조 공정의 하나 이상의 단계는:

[0802] (1) 백혈구성분채집술 또는 성분채집술에 의해 생물학적 샘플로부터 세포를 단리하는 것;

[0803] (2) 면역친화성-기반 방법에 의해 세포를 선택 또는 풍부하게 하는 것;

[0804] (3) 재조합 혼산, 선택적으로 바이러스 벡터를 세포내로 도입하는 것;

[0805] (4) 세포, 선택적으로 조작된 세포를 하나 이상의 자극 조건의 존재 하에 인큐베이션하는 것;

[0806] (5) 동결방지제의 존재 하에 세포를 제형화(formulating)하는 것; 및/또는

[0807] (6) 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 부형제의 존재 하에 대상체에 투여하기 위한 세포를 제형화하는 것

[0808] 으로부터 선택되는 것인 키트.

[0809] 109. 구체예 103 내지 106 중 어느 하나의 구체예에서, 지시서는 T 세포 요법제 투여 개시 전 10일, 7일, 4일, 3일 또는 2일 이내에 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물의 투여를 개시할 것을 명시하는 것인 키트.

[0810] 110. 구체예 103 또는 구체예 104에 있어서, 지시서는 T 세포 요법제의 투여 개시 후 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물의 투여를 명시하는 것인 키트.

[0811] 111. 구체예 110에 있어서, 지시서는 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후, 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후, 및/또는 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 2 내지 28일 후 또는 7 내지 21일 후에 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 투여 개시할 것을 명시하는 것인 키트.

[0812] 112. 키트로서:

[0813] (a) 단위 용량의 T 세포 요법제를 함유하는 의약 조성물; 및

[0814] (b) 면역조절 화합물의 투여와 조합하여 상기 의약 조성물을 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 투여하기 위한 지시서를 포함하되, 상기 지시서는

[0815] (1) T 세포 요법제의 투여 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후, 및/또는 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 2 내지 28일 후 또는 7 내지 21일 후에; 및/또는

[0816] (2) 하기 시점들에서 또는 하기 시점들 후, 선택적으로 직후 또는 1 내지 3일 후에, 면역조절 화합물을 하나 이

상의 단위 용량으로 투여 개시하는 것을 지시하는 것인 키트: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하게된 때; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소된 때; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소된 때; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만인 때; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해 (remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발된 때; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸 때.

[0817] 113. 키트로서:

(a) 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 함유하는 의약 조성물; 및

[0819] (b) T 세포 요법제를 포함하는 의약 조성물의 단위 용량의 투여와 조합하여 상기 면역조절 화합물을 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 투여하기 위한 지시서를 포함하되, 상기 지시서는

[0820] (1) T 세포 요법제의 투여 개시로부터 적어도 2일 후, 적어도 1주일 후, 적어도 2주일 후, 적어도 3주일 후, 또는 적어도 4주일 후, 및/또는 T 세포 요법제의 투여 개시로부터 2 내지 28일 후 또는 7 내지 21일 후에; 및/또는

[0821] (2) 하기 시점들에서 또는 하기 시점들 후, 선택적으로 직후 또는 1 내지 3일 후에, 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 투여 개시하는 것을 지시하는 것인 키트: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하게된 때; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소된 때; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소된 때; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만인 때; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해 (remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발된 때; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타낸 때.

[0822] 114. 구체예 112 또는 구체예 113에 있어서, 지시서는 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물의 투여 개시를, T 세포 요법제의 투여 개시로부터 약 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 24일, 또는 28일 약 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 24일, 또는 28일 이상 경과된 후에 수행할 것을 명시하는 것인 키트.

[0823] 115. 구체예 112 내지 114 중 어느 하나의 구체예에서, 지시서는 T 세포 요법제가 투여된 후 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물이 투여될 대상체를 선택하는 것을 명시하되, 상기 대상체는: (i) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능하고; (ii) 혈액 내에서 검출 가능하게된 후, 혈액 내 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가 검출 불가능하거나 또는 감소, 선택적으로 T 세포 요법 투여 후 선행 시점과 비교시 감소되며; (iii) 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 수가, T 세포 요법의 실시 개시 후 대상체의 혈액에서 검출 가능한 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수의 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상만큼 감소되고; (iv) 대상체의 혈액에서 T 세포 요법의 세포의 피크 또는 최대 수준이 검출 가능한 후, 대상체로부터의 혈액에서 검출 가능한 T 세포의 세포 수 또는 유래된 세포의 수가 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 0.1% 미만이며; (v) T 세포 요법에 의한 치료 후 관해 (remission)에 이어, 대상체가 질병 진행을 나타내거나 및/또는 재발되고; 및/또는 (iv) T 세포 투여 전 또는 후 및 면역조절 화합물의 투여 개시 전의 시점에서의 종양 부담에 비해 대상체가 증가된 종양 부담을 나타내는 대상체인 키트.

[0824] 116. 키트로서:

- [0825] (a) 단위 용량의 T 세포 요법체를 함유하는 의약 조성물; 및
- [0826] (b) 면역조절 화합물의 투여와 조합하여 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 상기 조성물을 투여할 것을 지시하는 지시서를 포함하되, 여기서 상기 지시서는 질병 또는 질병 상태의 치료를 위한 T 세포 요법체의 투여 개시시 또는 개시로부터 약 12 내지 15일 후, 선택적으로 약 14일 후:
- [0827] (i) 대상체 내의 T 세포 요법의 세포 수가, 동일 또는 유사 용량의 T 세포 요법이 실시된 복수의 대상체 내 동 시점에서의 T 세포 요법의 세포의 평균 수의 75% 미만이거나; 및/또는
- [0828] (ii) 혈액 내 T 세포 요법체의 CD3+ 또는 CD8+ 세포, 선택적으로 CAR+ T 세포의 수가 μL 당 10 세포 미만, μL 당 5 세포 미만 또는 μL 당 1 세포 미만인 경우
- [0829] 대상체에게 면역조절 화합물을 하나 이상의 단위 용량으로 투여할 것을 명시하는 것인 키트.
- [0830] 117. 키트로서:
- [0831] (a) 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 함유하는 의약 조성물; 및
- [0832] (b) 단위 용량의 T 세포 요법체를 함유하는 의약 조성물의 투여와 조합하여 질병 또는 질병 상태를 갖는 대상체에게 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 투여하기 위한 지시서를 포함하되, 여기서 상기 지시서는 질병 또는 질병 상태의 치료를 위한 T 세포 요법체의 투여 개시시 또는 개시로부터 약 12 내지 15일 후, 선택적으로 약 14일 후:
- [0833] (i) 대상체 내의 T 세포 요법의 세포 수가, 동일 또는 유사 용량의 T 세포 요법이 실시된 복수의 대상체 내 동 시점에서의 T 세포 요법의 세포의 평균 수의 75% 미만이거나; 및/또는
- [0834] (ii) 혈액 내 T 세포 요법체의 CD3+ 또는 CD8+ 세포, 선택적으로 CAR+ T 세포의 수가 μL 당 10 세포 미만, μL 당 5 세포 미만 또는 μL 당 1 세포 미만인 경우
- [0835] 대상체에게 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물을 투여할 것을 명시하는 것인 키트.
- [0836] 118. 구체예 103 내지 117 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 일일 투여용으로 제형화되거나 및/또는 지시서는 면역조절 화합물을 매일 투여할 것을 지시하는 것인 키트.
- [0837] 119. 구체예 103 내지 118 중 어느 하나의 구체예에서, 지시서는 면역조절 화합물의 투여를 약 7 연속일 이상, 약 14 연속일 이상, 약 21 연속일 이상, 약 21 연속일 이상, 또는 약 28 연속일 이상, 투여할 것을 명시하는 것인 키트.
- [0838] 120. 구체예 103 내지 119 중 어느 하나의 구체예에서, 지시서는 면역조절 화합물을 복수의 연속일 동안 투여한 후 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지기가 이어지는 투여 사이클로 투여하는 것을 명시하는 것인 키트.
- [0839] 121. 구체예 120에 있어서, 지시서는 면역조절 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간을 7 연속일 초과, 14 연속일 초과, 21 연속일 초과, 또는 28 연속일을 초과하는 것으로 명시하는 것인 키트.
- [0840] 122. 구체예 103 내지 121 중 어느 하나의 구체예에서, 지시서는 면역조절 화합물의 투여 사이클을 적어도 1회 반복하도록 명시하는 것인 키트.
- [0841] 123. 구체예 103 내지 122 중 어느 하나의 구체예에서, 지시서는 면역조절 화합물의 투여를, 적어도 T 세포 투여 개시 후부터, 대상체의 혈액에서 검출가능한 투여된 T 세포 요법체의 세포수 또는 그로부터 유래된 세포수가, 면역조절 화합물의 투여 직전 시점의 대상체에서의 세포수에 비해 또는 T 세포 요법체 투여 후 선행 시점과 비교시 증가할 때까지; 혈액에서 검출가능한 T 세포 요법체의 세포 수 또는 그로부터 유래된 세포 수가, T 세포 투여 개시 후 대상체의 혈액에서 관찰된 피크 또는 최대수의 2.0배 이내(초과 또는 미만)가될 때까지; 대상체로부터의 혈액에서 검출가능한 T 세포 요법체의 세포의 수가, 대상체의 혈액 내의 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)의 약 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 또는 60% 초과가될 때까지; 및/또는 대상체가 T 세포 요법체의 투여 직전 또는 면역조절 화합물의 투여 직전에서의 종양 부담에 비해, 감소된 종양 부담을 나타낼 때까지; 및/또는 대상체가 완전 또는 임상 관해를 나타낼 때까지 면역조절 화합물의 투여를 지속하도록 명시하는 것인 키트.
- [0842] 124. 구체예 103 내지 123 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 세례블론(CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴-리가아제 복합체에 결합하거나; 및/또는 이카로스(IKZF1) 또는 아이올로스(IKZF3) 전사 인자의 억제제이거나; 및/또는 이카로스(IKZF1) 또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화 또는 분해를 증강시키는 것인 키트.

- [0843] 125. 구체예 103 내지 124 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 탈리도마이드이거나 또는 탈리도마이드의 유도체 또는 유사체인 것인 키트.
- [0844] 126. 구체예 103 내지 125 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드, 포말리도마이드, 아바도마이드, 레날리도마이드의 입체이성질체, 포말리도마이드의 입체이성질체, 아바도마이드의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형인 것인 키트.
- [0845] 128. 구체예 103 내지 127 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)페페리딘-2,6-디온인 키트.
- [0846] 129. 구체예 103 내지 126, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온, 그의 입체이성질체 또는 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형인 것인 키트.
- [0847] 130. 구체예 103 내지 127 및 129 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온인 키트.
- [0848] 131. 구체예 103 내지 130 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 경구, 피하 또는 정맥내 투여되도록 제형화되는 것인 키트.
- [0849] 132. 구체예 131에 있어서, 면역조절 화합물은 경구 투여용으로 제형화되는 것인 키트.
- [0850] 133. 구체예 103 내지 132 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 캡슐 또는 정제로서 제형화되는 것인 키트.
- [0851] 134. 구체예 103 내지 133 중 어느 하나의 구체예에서:
- [0852] 면역조절 화합물의 하나 이상의 단위 용량 각각은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 약 0.1 mg 내지 50 mg, 약 0.1 mg 내지 25 mg, 약 0.1 mg 내지 10 mg, 약 0.1 mg 내지 5 mg, 약 0.1 mg 내지 1 mg, 약 1 mg 내지 100 mg, 약 1 mg 내지 50 mg, 약 1 mg 내지 25 mg, 약 1 mg 내지 10 mg, 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 100 mg, 약 5 mg 내지 50 mg, 약 5 mg 내지 25 mg, 약 5 mg 내지 10 mg, 약 10 mg 내지 100 mg, 약 10 mg 내지 50 mg, 10 mg 내지 25 mg, 약 25 mg 내지 100 mg, 약 25 mg 내지 50 mg 또는 약 50 mg 내지 100 mg을 함유하거나; 및/또는 면역조절 화합물의 하나 이상의 단위 용량 각각은 적어도 또는 적어도 약 0.1 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg 또는 100 mg의 양을 함유하는 것인 키트.
- [0853] 135. 구체예 103 내지 134 중 어느 하나의 구체예에서, 하나 이상의 단위 용량의 면역조절 화합물은 약 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg 초과 및 25 mg 미만의 양을 함유하는 것인 키트.
- [0854] 136. 구체예 103 내지 135 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 종양 침윤 림프구(TIL) 요법제 또는 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작된 세포이거나 이들을 포함하는 것인 키트.
- [0855] 137. 구체예 103 내지 136 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작된 세포이거나 또는 이를 포함하는 것인 키트.
- [0856] 138. 구체예 136 또는 구체예 137에 있어서, 재조합 수용체는 기능성 비-TCR 항원 수용체 또는 그의 TCR 또는 항원-결합 단편이거나 이를 함유하는 것인 키트.
- [0857] 139. 구체예 136 내지 138 중 어느 하나의 구체예에서, 재조합 항원 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)인 것인 키트.
- [0858] 140. 구체예 136 내지 139 중 어느 하나의 구체예에서, 재조합 항원 수용체는 항원에 특이적으로 결합하는 항원-결합 도메인을 함유하는 세포외 도메인을 포함하는 것인 키트.
- [0859] 141. 구체예 136 내지 140 중 어느 하나의 구체예에서, 항원은 질병, 장애 또는 질병 상태의 세포 또는 조직과 관련이 있거나, 이에 특이적이거나 및/또는 이들에서 발현되는 것인 키트.
- [0860] 142. 구체예 141에 있어서, 질병, 장애 또는 질병 상태는 감염성 질병 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 또는 종양 또는 암인 것인 키트.
- [0861] 143. 구체예 136 내지 142 중 어느 하나의 구체예에서, 항원은 종양 항원인 키트.
- [0862] 144. 구체예 136 내지 143 중 어느 하나의 구체예에서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙화 항원 (BCMA), 탄산탈수효소

9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (수용체 티로신 키나아제 erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA, 및 B형 간염 표면 항원, 항-엽산(anti-folate) 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 다이머, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나아제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 부착 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 흑색종의 우선 발현된 항원(PRAME: Preferentially expressed antigen of melanoma), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-A1 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, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐의 CMV, 뮤신 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, G 단백질 커플링된 수용체 5D (GPCR5D), 종양 태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암태아성 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, 0-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, 월름 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, 선택적으로 전술한 임의의 것들의 인간 항원; 병원체-특이 항원; 및 범용 태그와 관련된 항원으로부터 선택되는 것인 키트.

- [0863] 145. 구체예 136 내지 144 중 어느 하나의 구체예에서, 항원은 CD19, 선택적으로 인간 CD19이거나 이를 포함하는 것인 키트.
- [0864] 146. 구체예 136 내지 145 중 어느 하나의 구체예에서, 항원항원은 BCMA, 선택적으로 인간 BCMA이거나 이를 포함하는 것인 키트.
- [0865] 147. 구체예 136 내지 146 중 어느 하나의 구체예에서, 항원-결합 도메인 항원-결합 도메인은 항체 또는 그의 항체 단편, 선택적으로 단일 사슬 단편이거나 이를 포함하는 것인 키트.
- [0866] 148. 구체예 147에 있어서, 단편은 가요성 링커에 의해 연결된 항체 가변 영역을 포함하는 것인 키트.
- [0867] 149. 구체예 147 또는 구체예 148에 있어서, 단편은 scFv를 포함하는 것인 키트.
- [0868] 150. 구체예 136 내지 149 중 어느 하나의 구체예에서, 재조합 수용체는 선택적으로 헌지 영역을 함유하는, 선택적으로 변역글로불린으로부터 유래된, 스페이셔를 더 포함하는 것인 키트.
- [0869] 151. 구체예 136 내지 150 중 어느 하나의 구체예에서, 재조합 항원 수용체는 세포내 시그널링 영역을 포함하는 것인 키트.
- [0870] 156. 구체예 151에 있어서, 세포내 시그널링 영역은 세포내 시그널링 도메인을 포함하는 것인 키트.
- [0871] 153. 구체예 152에 있어서, 세포내 시그널링 도메인은 일차 시그널링 도메인, T 세포에서 일차 활성화 시그널을 유도할 수 있는 시그널링 도메인, T 세포 수용체(TCR) 성분의 시그널링 도메인, 및/또는 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 (ITAM)를 포함하는 시그널링 도메인이거나 이를 포함하는 것인 키트.
- [0872] 154. 구체예 152 또는 구체예 153에 있어서, 세포내 시그널링 도메인은 CD3 사슬, 선택적으로 CD3-제타 (CD3 ζ) 사슬, 또는 그의 시그널링 부분의 세포내 시그널링 도메인이거나 이를 포함하는 것인 키트.
- [0873] 155. 구체예 152 내지 154 중 어느 하나의 구체예에서, 재조합 수용체는 세포외 도메인과 세포내 시그널링 영역 사이에 배치된 막관통 도메인을 더 함유하되, 상기 막관통 도메인은 선택적으로 CD8 또는 CD28의 막관통 도메인인 것인 키트.
- [0874] 156. 구체예 152 내지 155 중 어느 하나의 구체예에서, 세포내 시그널링 영역은 공동자극 시그널링 영역을 더 포함하는 것인 키트.
- [0875] 157. 구체예 156에 있어서, 공동자극 시그널링 영역은 T 세포 공동자극 분자의 세포내 시그널링 도메인 또는 그의 시그널링 부분을 포함하는 것인 키트.
- [0876] 158. 구체예 156 또는 구체예 157에 있어서, 공동자극 시그널링 영역은 CD28, 4-1BB 또는 ICOS의 세포내 시그널링 도메인 또는 그의 시그널링 부분을 포함하는 것인 키트.
- [0877] 159. 구체예 156-158 중 어느 하나의 구체예에서, 공동자극 시그널링 영역은 4-1BB의 세포내 시그널링 도메인을 포함하는 것인 키트.
- [0878] 160. 구체예 156-159 중 어느 하나의 구체예에서, 공동자극 시그널링 영역은 막관통 도메인과 세포내 시그널링

영역 사이에 존재하는 것인 키트.

[0879] 161. 구체예 103 내지 160 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는:

[0880] 중심 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포, 나이브 T 세포, 줄기 중심 기억 T 세포, 이펙터 T 세포 및 조절 T 세포로부터 선택된 T 세포; 및/또는

[0881] 다수의 세포로부터 선택되되, 상기 다수의 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 중심 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포, 나이브 T 세포, 줄기 중심 기억 T 세포, 이펙터 T 세포 및 조절 T 세포로부터 선택된 세포 집단의 적어도 50%를 포함하는 것인 키트.

[0882] 162. 구체예 103 내지 161 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 CD4+ 또는 CD8+인 T 세포를 포함하는 것인 키트.

[0883] 163. 구체예 103 내지 162 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 대상체로부터 유래된 일차 세포를 포함하는 것인 키트.

[0884] 164. 구체예 103 내지 163 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 대상체에 대해 자가인 세포를 포함하는 것인 키트.

[0885] 165. 구체예 103 내지 164 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 대상체에 대해 동종이계인 세포를 포함하는 것인 키트.

[0886] 166. 구체예 103 내지 165 중 어느 하나의 구체예에서, 대상체는 인간인 키트.

[0887] 167. 구체예 103 내지 166 중 어느 하나의 구체예에서, 단위 용량의 T 세포 요법제는 약 1×10^5 내지 1×10^8 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 약 5×10^5 내지 1×10^7 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 약 1×10^6 내지 1×10^7 개의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)를 포함하는 것인 키트.

[0888] 168. 구체예 103 내지 167 중 어느 하나의 구체예에서, 단위 용량의 T 세포 요법은 1×10^8 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 1×10^7 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 0.5×10^7 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 0.5×10^6 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)를 투여하는 것을 포함하는 것인 키트.

[0889] 169. 구체예 103 내지 168 중 어느 하나의 구체예에서, 단위 용량의 T 세포 요법제는 분할 용량(split dose)인 세포의 용량을 함유하되, 여기서 용량의 세포는 3일 이하의 기간 동안, 용량의 세포를 집합적으로 함유하는 복수의 조성물로 투여되는 것인 키트.

[0890] 170. 구체예 103 내지 169 중 어느 하나의 구체예에서, 지시서는 T 세포 요법제의 투여에 앞서 림프구고갈 화학 요법제를 투여할 것을 더 명시하는 것인 키트.

[0891] 171. 구체예 103 내지 170 중 어느 하나의 구체예에서, 질병 또는 질병 상태는 암인 것인 키트.

[0892] 172. 구체예 103 내지 171 중 어느 하나의 구체예에서, 암은 B 세포 악성종양 및/또는 골수종, 림프종 또는 백혈병인 것인 키트.

[0893] 173. 구체예 171 또는 구체예 172에 있어서, 암은 외투 세포 림프종 (MCL), 다발성 골수종 (MM), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프모구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 또는 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)인 것인 키트.

[0894] 174. 구체예 171에 있어서, 암은 비-혈액학적 암이거나 또는 고형 종양인 것인 키트.

[0895] 175. 구체예 103 내지 174 중 어느 하나의 구체예에 기재된 키트를 포함하는, 제조 물품.

[0896] 176. T 세포 요법제, 면역조절 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 의약 조성물.

- [0897] 177. 구체예 176에 있어서, T 세포 요법제는 단위 용량으로 제형화되는 것인 의약 조성물.
- [0898] 178. 구체예 177에 있어서, T 세포 요법제의 단위 용량은 약 1×10^5 내지 1×10^8 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 약 5×10^5 내지 1×10^7 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 약 1×10^6 내지 1×10^7 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0899] 179. 구체예 177 또는 구체예 178에 있어서, 단위 용량의 T 세포 요법제는 1×10^8 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 1×10^7 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 0.5×10^7 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 1×10^6 개 이하의 총 재조합 수용체-발현 세포, 총 T 세포, 또는 총 말초혈액 단핵 세포(PBMC)를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0900] 180. 구체예 176-179 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 세레블론 (CRBN) 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴-리가아제 복합체에 결합하거나; 및/또는 이카로스(IKZF1) 또는 아이올로스(IKZF3) 전사 인자의 억제제이거나; 및/또는 이카로스(IKZF1) 또는 아이올로스(IKZF3)의 유비퀴틴화 또는 분해를 증강시키는 것인 의약 조성물.
- [0901] 181. 구체예 176-180 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 탈리도마이드이거나 또는 탈리도마이드의 유도체 또는 유사체인 것인 의약 조성물.
- [0902] 182. 구체예 176-181 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드, 포말리도마이드, 아바도마이드, 레날리도마이드의 입체이성질체, 포말리도마이드의 입체이성질체, 아바도마이드의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형인 것인 의약 조성물.
- [0903] 183. 구체예 176 내지 182 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온, 그의 입체이성질체 또는 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형인 것인 의약 조성물.
- [0904] 84. 구체예 176 내지 183 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온인 것인 의약 조성물.
- [0905] 185. 구체예 176 내지 182 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온, 그의 입체이성질체 또는 에난티오머 또는 에난티오머들의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라스레이트, 또는 다형인 것인 의약 조성물.
- [0906] 186. 구체예 176 내지 182 및 185 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온인 것인 의약 조성물.
- [0907] 187. 구체예 176-186 중 어느 하나의 구체예에서, 면역조절 화합물은 단위 용량으로 제형화되는 것인 의약 조성물.
- [0908] 188. 구체예 176-187 중 어느 하나의 구체예에서:
- [0909] 조성물 내 면역조절 화합물의 양은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 약 0.1 mg 내지 50 mg, 약 0.1 mg 내지 25 mg, 약 0.1 mg 내지 10 mg, 약 0.1 mg 내지 5 mg, 약 0.1 mg 내지 1 mg, 약 1 mg 내지 100 mg, 약 1 mg 내지 50 mg, 약 1 mg 내지 25 mg, 약 1 mg 내지 10 mg, 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 100 mg, 약 5 mg 내지 50 mg, 약 5 mg 내지 25 mg, 약 5 mg 내지 10 mg, 약 10 mg 내지 100 mg, 약 10 mg 내지 50 mg, 10 mg 내지 25 mg, 약 25 mg 내지 100 mg, 약 25 mg 내지 50 mg 또는 약 50 mg 내지 100 mg이거나;
- [0910] 및/또는 조성물 내 면역조절 화합물의 양은 적어도 또는 적어도 약 0.1 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg 또는 100 mg인 것인 의약 조성물.
- [0911] 189. 구체예 187 또는 구체예 188에 있어서, 조성물 내 면역조절 화합물의 양은 약 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg을 초과하고 25 mg 미만인 것인 의약 조성물.

- [0912] 190. 구체예 176 내지 189 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 종양 침윤 림프구(TIL) 요법제 또는 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작된 세포이거나 이를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0913] 191. 구체예 176 내지 190 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 항원에 특이적으로 결합하는 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작된 세포이거나 또는 이를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0914] 192. 구체예 190 또는 구체예 191에 있어서, 재조합 수용체는 기능성 비-TCR 항원 수용체 또는 그의 TCR 또는 항원-결합 단편이거나 이를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0915] 193. 구체예 190-192 중 어느 하나의 구체예에서, 재조합 항원 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)인 것인 의약 조성물.
- [0916] 194. 구체예 190-193 중 어느 하나의 구체예에서, 재조합 항원 수용체는 항원에 특이적으로 결합하는 항원-결합 도메인을 함유하는 세포외 도메인을 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0917] 195. 구체예 190-194 중 어느 하나의 구체예에서, 항원은 질병, 장애 또는 질병 상태의 세포 또는 조직과 관련되거나, 이에 특이적이거나 및/또는 이들에서 발현되는 것인 의약 조성물.
- [0918] 196. 구체예 195에 있어서, 질병, 장애 또는 질병 상태는 감염성 질병 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 또는 종양 또는 암인 것인 의약 조성물.
- [0919] 197. 구체예 190-195 중 어느 하나의 구체예에서, 항원은 종양 항원인 의약 조성물.
- [0920] 198. 구체예 190-197 중 어느 하나의 구체예에서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙 항원 (BCMA), 탄산탈수효소 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 다이머, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나아제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 부착 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 흑색종의 우선 발현된 항원 (PRAME), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2 (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 수용체s, 5T4, Foetal AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐의 CMV, 뮤신 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, G 단백질 커플링된 수용체 5D (GPCR5D), 종양태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암태아성 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, 월름 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, 선택적으로 전술한 임의의 것들의 인간 항원; 병원체-특이 항원; 및 범용 태그와 관련된 항원으로부터 선택되는 것인 의약 조성물.
- [0921] 199. 구체예 190-198 중 어느 하나의 구체예에서, 항원은 CD19, 선택적으로 인간 CD19이거나 이를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0922] 200. 구체예 190-199 중 어느 하나의 구체예에서, 항원은 BCMA, 선택적으로 인간 BCMA이거나 이를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0923] 201. 구체예 190-200 중 어느 하나의 구체예에서, 항원-결합 도메인은 항체 또는 선택적으로 단일 사슬 단편인 그의 항체 단편이거나 이를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0924] 202. 구체예 201에 있어서, 단편은 가요성 링커에 의해 연결된 항체 가변 영역을 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0925] 203. 구체예 201 또는 구체예 202에 있어서 단편은 scFv를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0926] 204. 구체예 190-203 중 어느 하나의 구체예에서, 재조합 수용체는 선택적으로 헌지 영역을 함유하는, 선택적으로 변역글로불린으로부터 유래된, 스페이서를 더 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0927] 205. 구체예 190-204 중 어느 하나의 구체예에서, 재조합 항원 수용체는 세포내 시그널링 영역을 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0928] 206. 구체예 205에 있어서, 세포내 시그널링 영역은 세포내 시그널링 도메인을 포함하는 것인 의약 조성물.

- [0929] 207. 구체예 206에 있어서, 세포내 시그널링 도메인은 일차 시그널링 도메인, T 세포에서 일차 활성화 시그널을 유도할 수 있는 시그널링 도메인, T 세포 수용체(TCR) 성분의 시그널링 도메인, 및/또는 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 (ITAM)를 함유하는 시그널링 도메인이거나 이를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0930] 208. 구체예 206 또는 구체예 207에 있어서, 세포내 시그널링 도메인은 CD3 사슬, 선택적으로 CD3-제타 (CD3 ζ) 사슬의 세포내 시그널링 도메인, 또는 그의 시그널링 부분이거나 이를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0931] 209. 구체예 205-208 중 어느 하나의 구체예에서, 재조합 수용체는 세포외 도메인과 세포내 시그널링 영역 사이에 배치된 막관통 도메인을 더 함유하되, 여기서 상기 막관통 도메인은 선택적으로 CD8 또는 CD28의 막관통 도메인인 것인 의약 조성물.
- [0932] 210. 구체예 205-209 중 어느 하나의 구체예에서, 세포내 시그널링 영역은 공동자극 시그널링 영역을 더 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0933] 211. 구체예 210에 있어서, 공동자극 시그널링 영역은 T 세포 공동자극 분자의 세포내 시그널링 도메인 또는 그의 시그널링 부분을 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0934] 212. 구체예 210 또는 구체예 211에 있어서, 공동자극 시그널링 영역은 CD28, 4-1BB 또는 ICOS의 세포내 시그널링 도메인 또는 그의 시그널링 부분을 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0935] 213. 구체예 210-212 중 어느 하나의 구체예에서, 공동자극 시그널링 영역은 4-1BB의 세포내 시그널링 도메인을 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0936] 214. 구체예 210-213 중 어느 하나의 구체예에서, 공동자극 시그널링 영역은 막관통 도메인과 세포내 시그널링 영역 사이에 존재하는 것인 의약 조성물.
- [0937] 215. 구체예 210-214 중 어느 하나의 구체예에서, 재조합 수용체는 CD28로부터의 막관통 도메인, 항원-결합 도메인, 스페이서, CD3-제타 (CD3 ζ) 사슬을 함유하는 세포내 시그널링 도메인 및 4-1BB로부터의 세포내 시그널링 도메인을 함유하는 키메라 항원 수용체이거나 또는 이를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0938] 216. 구체예 176-215 중 어느 하나의 구체예에서:
- [0939] T 세포 요법제는 중심 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포, 나이브 T 세포, 줄기 중심 기억 T 세포, 이펙터 T 세포 및 조절 T 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 T 세포; 및/또는
- [0940] CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 중심 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포, 나이브 T 세포, 줄기 중심 기억 T 세포, 이펙터 T 세포 및 조절 T 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 세포 집단의 적어도 50%를 포함하는 복수의 세포를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0941] 217. 구체예 176-216 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 CD4+ 또는 CD8+인 T 세포를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0942] 218. 구체예 217에 있어서, CD4+ 대 CD8+ T 세포의 비율은 약 1:3 내지 3:1, 선택적으로 1:1인 것인 의약 조성물.
- [0943] 219. 구체예 176-218 중 어느 하나의 구체예에서, T 세포 요법제는 대상체로부터 유래된 일차 세포(primary cells)를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0944] 220. 구체예 219에 있어서, 대상체는 인간인 의약 조성물.
- [0945] 221. 구체예 176-220 중 어느 하나의 구체예에서, 약 1 mL 내지 100 mL, 1 mL 내지 75 mL, 1 mL 내지 50 mL, 1 mL 내지 25 mL, 1 mL 내지 10 mL, 1 mL 내지 5 mL, 5 mL 내지 100 mL, 5 mL 내지 75 mL, 5 mL 내지 50 mL, 5 mL 내지 25 mL, 5 mL 내지 10 mL, 10 mL 내지 100 mL, 10 mL 내지 75 mL, 10 mL 내지 50 mL, 10 mL 내지 25 mL, 25 mL 내지 100 mL, 25 mL 내지 75 mL, 25 mL 내지 50 mL, 50 mL 내지 100 mL, 50 mL 내지 75 mL 또는 75 mL 내지 100 mL의 부피를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0946] 222. 구체예 176-221 중 어느 하나의 구체예에서, 적어도 약 또는 약 1 mL, 5 mL, 10 mL, 20 mL, 25 mL, 30 mL, 40 mL, 50 mL, 60 mL, 70 mL, 80 mL, 90 mL 또는 100 mL의 부피를 포함하는 것인 의약 조성물.
- [0947] 223. 구체예 176-222 중 어느 하나의 구체예에서, 동결방지제를 더 포함하는 의약 조성물.

- [0948] 224. 구체예 176-223 중 어느 하나의 구체예에서, 멸균성인 의약 조성물.
- [0949] 225. 구체예 176-223 중 어느 하나의 구체예에 기재된 의약 조성물을 포함하는 제조 물품.
- [0950] 226. 질병 또는 질병 상태를 치료하기 위해 구체예 176-225 중 어느 하나의 구체예에 기재된 의약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.
- [0951] 227. 구체예 226에 있어서, 질병 또는 질병 상태는 암인 치료 방법.
- [0952] 228. 구체예 227에 있어서, 암은 B 세포 약성종양 및/또는 골수종, 림프종 또는 백혈병인 치료 방법.
- [0953] 229. 구체예 216 또는 구체예 228에 있어서, 암은 외투 세포 림프종 (MCL), 다발성 골수종 (MM), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프모구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 또는 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)인 치료 방법.
- [0954] 230. 구체예 227에 있어서, 암은 비-헬액학적 암 또는 고형 종양인 치료 방법.
- [0955] VII. 실시예
- [0956] [0633] 다음의 실시예들은 설명적 목적을 위해 포함되며 본 발명의 범위를 제한하기 위함이 아니다.
- [0957] 실시예 1 레날리도마이드의 존재 또는 부재하에서 BCMA 발현 표적 세포주와의 배양 후 항-BMCA CAR-T 세포의 세포용해 활성화와 사이토카인 생산
- [0958] [0634] T 세포가 건강한 공여자의 백혈구 형성 샘플로부터 면역 친화성 기반 축적에 의해 분리되었다. 분리된 세포는 다양한 예시적인 항-BMCA CARs 중 하나를 인코딩하는 바이러스 벡터로 형질도입되었다. 각 항-BMCA CAR는 인간 항-BMCA scFv, 스페이셔 영역, CD28 막관통 도메인, 4-1BB 유래 세포내 공동 시그널링 서열 그리고 CD3-제타 유리 세포 내 시그널링 도메인을 포함한다. 바이러스 벡터 작제물은 절단된 EGFR(EGFRt)를 추가로 인코딩하며 이는 CAR 발현에 대해 대리 마커로서 작용한다; EGFRt-코딩 영역은 T2A 스킵 서열에 의해 CAR 서열로부터 분리되었다. 형질도입 후 세포는 팽창되고 결과 조성물은 동결보존에 의해 동결되었다.
- [0959] [0635] 동결된 항-BMCA CAR T 세포를 해동시켜 레날리도마이드의 존재 또는 부재하에서 BCMA-발현 표적 세포와 함께 공동배양하여 다양한 반응에 대해 측정하였다. 두 가지 상이한 BCMA-발현 표적 다발성 골수종 세포주 RPMI-8226 또는 OPM-2를 이용해 표적 세포 사멸과 사이토카인 생산을 평가하기 위한 생체외 측정이 수행되었다. 도 1A는 RPMI-8226과 OPM-2를 포함하는 예시적인 다발성 골수종 세포주의 항-BMCA 항체로 염색 후 유세포분석에 의해 측정된 표면 BCMA 발현을 나타낸다. 점선은 항-BMCA 항체로 염색된 BCMA-음성 세포주의 배경을 나타낸다. BCMA의 발현은 양 세포주에서 비교적 낮았다. (see Lee et al. (2016) Br J Haematol. 174:911-922). RPMI-8226은 OPM-2에 비해 레날리도마이드에 더 민감한 것으로 나타났다. (각각 6.43과 37.4 μM) (Wellcome Sanger Institute. Genomics of drug sensitivity in cancer. www.cancerrxgene.org/translation/Drug/1020. Accessed February 7, 2018).
- [0960] A. RPMI-8226
- [0961] 1. 세포용해 활성
- [0962] [0636] BCMA-발현 표적 세포주(RPMI-8226)의 세포는 1 μM 또는 10 μM 레날리도마이드의 존재 또는 부재(비히클) 하에서 이펙터와 표적 세포(E:T) 비율 0.3:1로 하여 인간 항-BMCA scFv를 가진 CAR을 발현하는 예시적인 항-BMCA CAR T 세포와 함께 배양되었다. CAR를 발현하지 않는 T 세포(모의)와의 공동배양 또는 단지 표적세포와의 배양(CAR T 없음)이 10 μM 또는 1 μM 레날리도마이드의 존재 또는 부재(비히클) 하에서 대조군으로 사용되었다. 각 조건의 세포는 세 번 플레이팅되었다.
- [0963] [0637] 표적 RPMI-8226 세포가 현미경으로 추적하기 위해 뉴라이트 레드(NLR)로 라벨링되었다. 세포용해 활성이 적색 형광 시그널(IncuCyte®라이브 세포 분석 시스템, 에센 바이오사이언스)로 결정된 바와 같이 6일에 걸쳐 생존 가능한 표적 세포의 손실을 측정함으로써 평가되었다. 표준화된 표적 세포 수는 각 배양의 개시에서 표적 세포 수를 세포 수로 나누어 생성되었다. 표적 사멸의 백분율은 시간에 따른 표준화된 표적 세포 수에 대한 곡선하 면적(AUC)의 측정 및 0% 값(표적 세포 단독)과 100% 값(비히클 대조군에서 표적 세포와 공동배양된 CAR+ T 세포)을 정의함으로써 표준화한 역 AUC(1/AUC)에 의해 측정된다.
- [0964] [0638] 이처럼 1 μM(도 1C) 또는 10 μM(도 1B, 1C) 레날리도마이드의 존재 하에서의 공동배양은 레날리도마이드 부재하에서 (도 1B에서 100%로 고정) 표적세포를 항-BMCA CAR+ T 세포와 배양했을 때에 비교해 공동배양 6일에

항-BCMA CAR+ T세포에 의한 더 큰 정도의 표적 세포 사멸의 결과를 나타낸다. 도 1C에 나타나있듯이, 세포용해 활성에 대한 레날리도마이드의 관찰된 효과는 용량 반응적이며 지연되었고, 배양에서 약 50시간이 지날 때까지 나타나지 않았다. 이 결과는 초기 활성 후 CAR-T 세포의 지속적인 기능 및/또는 생존(소진 또는 세포 사멸을 방지함으로써)을 촉진시키는 레날리도마이드의 역할과 일치하였다. 유사한 결과가 각각 다른 scFv 결합 도메인을 가지는, 다수의 상이한 항-BCMA CARs를 발현하기 위해 설계된 세포에서 관찰되었다.

[0965] 2. 사이토카인 생산/축적

[0966] 10 μ M 레날리도마이드의 존재 또는 부재하에서 항-BCMA CAR T 세포와 BCMA-발현 표적 세포주 RPMI-8226의 세포를 0.3:1 이펙터와 표적세포 (E:T) 비율로 배양 후 배양 상등액에서 다양한 수준의 사이토카인이 측정되었다. 항-BCMA CAR (모의)를 발현하지 않는 T세포의 배양이 대조군으로 사용되었다. 배양 상등액 내 IL-2(도 2A), IFN γ (도 2B) 그리고 TNF- α (도 2C)의 양이 배양 개시 후 48시간에 측정되었다. 도 2A-2C에 나타나있듯이, 레날리도마이드의 존재는 항-BCMA CAR T 세포표적 세포와 항원-특이적 표적 세포의 공동배양에 따라 CAR-의존적 사이토카인 생산 및/또는 축적의 증가와 관련이 있었다. 이러한 결과는 CAR-매개 이펙터 기능을 촉진시키는 레날리도마이드의 역할과 일치하였다. 유사한 결과가 각각 다른 scFv 결합 도메인을 가지는, 다수의 상이한 항-BCMA CARs를 발현하는 세포에서 관찰되었다.

[0967] B. OPM-2

[0968] 3. 세포용해 활성

[0969] 표적 OPM-2 다발성 골수종 세포가 0.01 μ M, 0.1 μ M, 1.0 μ M 또는 10 μ M 레날리도마이드의 존재 또는 부재하에서 이펙터와 표적 세포(E:T) 비율을 1:1로 하여 7일 동안 인간 T 세포(4명의 상이한 독립적 공여자에서 분리)예시적인 항-BCMA CAR를 발현)와 함께 배양되었다. OPM-2 세포는 실질적으로 위에 기재된 대로 혼미경으로 표적 세포를 추적하기 위해 뉴라이트 레드(NLR)로 라벨링되었다. 세포용해 활성은 배양 종기에 생존 가능한 표적 세포의 손실을 측정하여 평가되었다. 레날리도마이드의 부재하에서 배양된 배양액에서 관찰된 세포용해 활성의 정도는 기준선 100%로 설정되었다. 그 결과는 도 3A에 나타나있다. 레날리도마이드의 추가는 용량-의존적으로 OPM-2 표적 세포에 대한 항-BCMA CAR+ T 세포의 세포용해 활성을 향상시키는 것으로 관찰되었다. 유사한 결과가 각각 다른 scFv 결합 도메인을 가지고 및/또는 상이한 공여자로부터의 세포를 사용하여 설계된 상이한 항-BCMA CARs를 발현하는 다른 항-BCMA CAR-발현 T 세포에서 관찰되었다.

[0970] 4. 사이토카인

[0971] 네 명의 독립적인 공여자로부터 생산된 항-BCMA CAR T 세포가 0.01 μ M, 0.1 μ M, 1.0 μ M 또는 10 μ M 레날리도마이드의 존재 또는 부재 (기준선, 100%로 고정)하에서 이펙터와 표적 세포(E:T) 비율을 1:1로 하여 BCMA-발현 표적 세포주 OPM-2와 함께 배양되었다. 배양 상등액 내 IFN γ (도 3B), IL-2(도 3C), 그리고 TNF- α (도 3D)의 양이 배양 개시 후 24시간에 측정되었다. 도 3B-3D에 나타나있듯이 레날리도마이드는 용량-의존적으로 항원-자극된 항-BCMA CAR+ T 세포에 의해 사이토카인 생산 및/또는 축적을 향상시키는 것으로 관찰되었다.

[0972] C. 다수의 공여자 유래 항-BCMA CAR+ T 세포로부터의 활성 비교

[0973] 다른 연구에서, 대표적인 건강한 공여자와 다발성 골수종 환자 (환자는 포말리도마이드에 난치였다.)의 항-BCMA CAR T 세포가 다양한 농도의 레날리도마이드 (0.01 μ M, 0.1 μ M, 1.0 μ M 또는 10 μ M 레날리도마이드)의 존재 또는 부재하에서 이펙터와 표적 세포(E:T) 비율을 0.3:1로 하여 6 내지 7일 동안 형광 표지된 OPM-2 표적 세포와 함께 배양되었다. 세포용해 활성은 적색 형광 세포의 손실에 의해 측정되었다. 사이토카인 생산을 측정하기 위해, 건강한 공여자와 다발성 골수종 환자 유래 항-BCMA CAR-T 세포가 형광 표지된 OPM-2 표적 세포와 함께 이펙터와 표적 세포 (E:T) 비율을 1:1로 하여 다양한 농도의 레날리도마이드 (0.01 μ M, 0.1 μ M, 1.0 μ M 또는 10 μ M 레날리도마이드)의 존재 또는 부재하에서 배양되었다. 24시간 후, IFN γ 와 IL-2의 존재를 측정하기 위해 배지가 샘플링되었다. 이 결과는 도 3E에 나타나있듯이 두 실험의 평균이며; 항원 특이적 항-BCMA CAR-T 세포용해 활성과 사이토카인 생산은 농도의존적으로 레날리도마이드에 의해 증가하는 것으로 관찰되었다.

[0974] 위의 연구는 두 명의 추가적인 건강한 공여자의 세포로부터 생산된 항-BCMA CAR+ T 세포로 팽창되었다. 세 명의 건강한 공여자와 한 명의 IMiD-난치성 환자 (환자 공여자는 포말리도마이드에 난치였다.)의 항-BCMA CAR+ T세포의 활성이

[0975] OPM-2와 RPMI-8226 BCMA-발현 다발성 골수종 세포주와 비교되었다. 세포용해 활성과 사이토카인 생산 (IFN

γ , IL-2와 TNF- α)이 위에서 설명된 것처럼 실직적으로 분석되었다. 비히클 대조군과 비교해 사이토카인 수준의 압도적인 차이가 계산되었다. 실험은 각 공여자 당 2 내지 3회 수행되었다.

[0976] [0644] 증가된 농도의 레날리도마이드로 적정된 OPM-2 표적 세포에 대한 증가한 항-BCMA CAR T 세포용해 활성이 모든 공여자에게서 관찰되었다. ($P = 6.2 \times 10^{-5}$) (도 3F) 도 3F에서 나타낸 바와 같이 CAR T 세포용해 활성에 대한 레날리도마이드의 치료 효과는 RPMI-8226과의 공동 배양에서 공여자에 따르는 것으로 나타났으며 환자 공여자는 세포용해 활성 ($P = 1.9 \times 10^{-8}$)에서 현저한 증가를 나타냈다. 또한 모든 CAR T 공여자들은 OPM-2 세포와의 공동 배양 하에서 레날리도마이드 농도에 의존하여 현저하게 증가한 IFN γ , IL-2와 TNF- α 생산을 보였다. ($P < 0.002$, 도 3G) RPMI-8226에서 공동 배양된 CAR-발현 T 세포에 의한 사이토카인 생산은 레날리도마이드 치료와 더불어 모든 공여자와 사이토카인에서 현저하게 증가하였다.

[0977] ($P < 0.003$, 도 3H)

실시예 2 연속 재자극에 대한 항원 특이적 기능과 CAR-T 세포 발현에 대한

레날리도마이드의 효과

A. CAR-T 세포 발현

[0981] [0645] 반복된 항원 자극에 따라 생체외에서 항원 특이적 기능을 확장하고 나타내는 CAR T 세포의 능력은 생체내 기능 및/또는 생체 내 세포 유지 능력과 연결될 수 있다. (즉, 항원과의 접촉에 반응하여 따라오는 투여와 초기 활성화)

[0982] (Zhao et al. (2015) Cancer Cell, 28:415-28). 위와 같이 생산된 항-BCMA CAR+ T 세포는 96-웰 플레이트에 1×10^5 세포/웰로 3회 담겼다. 방사능 처리된 BCMA-발현 표적 세포 (MM1.S 세포)가 다양한 농도의 레날리도마이드 ($0.01 \mu M$, $0.1 \mu M$, $1.0 \mu M$ 또는 $10 \mu M$)의 존재 또는 부재하에서 이펙터와 표적 (E:T) 비율을 1:2로 하여 추가되었다.

[0983] [0646] 매 3-4일마다 (각 새로운 라운드의 시작), CAR T 세포를 계수하였다.

[0984] 그 후 세포를 배양하여 신선한 배지, 같은 농도로 새로 추가한 레날리도마이드와 함께 초기 시드 농도로 재플레이팅하며, 이때 새로 녹여지고 새로 방사능 처리된 표적 세포가 적용될 수 있다. 8번의 자극이 31일 배양기간 동안 수행되었다. 몇 자극에서, 재플레이팅되는 동안 세포는 유세포 분석에 의해 표현형 마커로서 측정되었다.

[0985] [0647] 예시적 결과가 도 4A에 나타나있다. 항-BCMA CAR T 세포의 증가된 팽창이 14일에 레날리도마이드가 없는 웰과 비교해 모든 농도의 레날리도마이드에서 관찰되었다. 이 분석은 항-BCMA CAR+ T 세포의 다양한 구성으로부터 수행되었으며 각 구성은 여섯 명의 다른 공여자 중 한 명으로부터 유래한 T 세포에 CAR을 도입하여 생산되었다. 이 분석은 CAR을 발현하기 위해 설계된 여섯 명의 독립적인 공여자들의 세포를 통해 수행되었다. 각 공여자에게 $0.1 \mu M$ 농도의 레날리도마이드 하에서 CAR-T 발현의 증가 또는 변화없음이 관찰되었다. 도 4B는 비슷한 분석 결과를 나타내는 바, 두 개의 서로 다른 인간 항-BCMA CARs를 발현하기 위해 조작된 세포는 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 여러 번 표적 세포 자극을 받았다. 이처럼, 배양액 내 레날리도마이드의 존재는 21일에서 28일 사이를 시작으로 양 세포군의 팽창을 증가시키는 것으로 관찰되었다. 이러한 결과는 레날리도마이드가 동족 항원과의 반복되는 접촉에 따라 생존 및/또는 계속된 CAR+ T 세포의 발현을 촉진시킨다는 결론과 일맥상통한다.

B. CAR-T 세포 수, 사이토카인 생산, 그리고 활성

[0986] [0648] 3명의 공여자로부터 위에서 설명한 것과 같이 생산된 항-BCMA CAR+ T 세포들은 $0.1 \mu M$ 레날리도마이드 또는 비히클의 존재 하에서 이펙터와 표적 비율 (E:T) 1:2로 하여 방사능 처리된 BCMA-발현 표적 세포 (MM1S 세포)와 함께 96-웰 플레이트에 세 번 플레이팅되었다. 배양 조건은 매 3-4일마다 리셋되었다. 재플레이팅은 28일 또는 세포 수가 $< 50,000$ 세포일 때까지 지속되었다. 실험은 3 공여자에서 3회 수행되었다. 사이토카인 수준 (IFN γ , IL-2와 TNF- α)은 5, 8 그리고 15일에 재플레이팅 후 24시간 지나 측정되었다. CAR-T 세포의 활성은 CD25에 대한 유세포 분석에 의해 4, 7 그리고 14일에 수집된 세포로 측정되었다.

[0988] [0649] 도 5A는 각 재자극 시점에서의 항-BCMA CAR+ T 세포의 세포 수(계획된 개체수 더블링)를 나타낸다. "x"는 분석에서 재플레이팅에 불충분한 세포를 나타낸다. 표적 세포에 대한 반복된 자극 이후 레날리도마이드로 치료받은 모든 3 CAR T 공여자들은 28일에 거쳐 대조군 ($P < 0.003$)에 비교해 증가된 계획된 세포 수를 가지는 것

으로 결과가 나타났다. 도 5B는 CD25 중간 형광 강도 (MFI) (라이브 CD3⁺ CAR⁺에서 제이트롭)을 나타내며 도 5C는 플레이팅된 세포 수에 대해 표준화 사이토카인 생산을 나타낸다. 증가한 세포 수는 CAR T CD25 발현 ($P < 3.4 \times 10^{-4}$; 도 5B)과 배지 내 L-2, IFN-γ 과 TNF-α의 생산 ($P < 0.5$; 도 5C)과 연관되어 있다. 본 결과는 항-BCMA CAR-T 세포 수, 사이토카인 생산 그리고 활성이 생체외 반복된 자극 이후 레날리도마이드에 의해 증가됨을 나타낸다.

[0989] 실시예 3 3D 골수종 모델에서 BCMA CAR-T 증식과 활성에 대한 레날리도마이드의 효능

[0990] [0650] 삼차원적 (3D) 인간 BCMA 발현 조직 미세환경의 차원에서 세포 기능을 측정하기 위하여 재구성된 골수 (rBoneTM) (zPREDICTA, San Jose, CA)가 BCMA-발현 RPMI-8226에 내장되었다. 각기 다른 예시적인 인간 항-BCMA CAR를 발현하는 20,000개의 T 세포 (또는 CAR를 발현하지 않는 모의 T 세포)가 1.0 μM 레날리도마이드의 존재 또는 부존재 하에 3D 모델로 배양되었다.

[0991] [0651] 2일 또는 7일 후 세포들은 유세포 분석에 의해 CD3, CD25, CD4 그리고 CD8의 표면 발현을 측정하기 위해 분리되었다. 도 6A에서 나타냈듯이, 레날리도마이드의 존재는 7일에 항-BCMA CAR+ T세포와 함께 배양된 CD3+ 세포의 전체 수를 늘리는 결과를 가져오는 것으로 관찰되었다. 레날리도마이드의 존재 하에서 CD4+ (도 6B)와 CD8+ (도 6C) T 세포 집단에서 CD25+ 발현의 증가가 관찰되었다. 이 결과들은 레날리도마이드가 항원-발현 종양 미세환경에서 항-BCMA CAR+ T 세포의 증가된 팽창, 생존 및/또는 기능을 촉진시킨다는 결론과 일치한다.

[0992] 실시예 4 생체 내 CAR T-세포기능에 대한 레날리도마이드의 효능

[0993] [0652] 항-BCMA CAR T 세포 단독 및 레날리오마이드와의 조합에 의한 항종양 효능이 두 가지 다른 BCMA-발현 취종양 모델에서 측정되었다 - RPMI 8226 인간 다발성 골수종 이종이식 쥐 모델 (피하 이식 모델) 그리고 OPM-2 인간 다발성 골수종 이종이식 쥐 모델 (동소 골수 모델).

[0994] A. RPMI-8226 모델

[0995] [0653] 쥐들은 5×10^6 RPMI-8226 세포를 피하 (s.c.)로 주입받았으며 종양 부피는 약 150mm³ 까지 자라도록 허용되었다. 0일째, 준-최적 (낮은) 용량의 항-BCMA CAR+ T 세포 (위에서 언급한 바와 같이 필수적으로 인간 공여자의 샘플로부터 유래한 형질도입 세포에서 생산)가 정맥을 통해 쥐 (CAR를 발현하지 않는(모의) T 세포의 유사한 구성을 대조군으로 사용)에 투여되었다. 구체적으로 이러한 구성은 약 5×10^5 CAR+ (또는 모의) CD4+ T 세포와 5×10^5 CAR+ (또는 모의) CD8+ T 세포를 함유한다. T 세포는 단독 또는 레날리도마이드와 함께 매일 25mg/kg씩 복강 내(i.p.)로, d=0에서 시작하여 (T 세포 투여) 21일간 쥐에게 이식된다. 본 연구 동안 종양부피와 동물의 생존이 관찰된다. 플라즈마 BCMA와 IFN-감마 수준과 CAR+ T 세포의 약동학적 (PK) 평가를 위해 역쾌도(RO) 출혈이 취해졌다.

[0996] [0654] 각 동물에 대한 종양 부피 측정이 도 7A에 나타나있으며, 레날리도마이드와 저용량 항-BCMA CAR+ T 세포의 종합 투여는 레날리도마이드 또는 항-BCMA CAR+ T 세포 단독으로 치료받은 쥐에 비해 느린 종양 성장을 나타내는 것으로 관찰되었다. 관찰된 효능은 마지막 일일 레날리도마이드 투여 (즉, 21일 이후)를 포함해 후기 시점에서 가장 분명하였다. 본 결과는 T 세포의 능력을 장기간 지속 및/또는 기능하도록 증가시키는 레날리도마이드의 능력과 일치한다.

[0997] [0655] 도 7B에서 나타나있듯이, 레날리도마이드와 항-BCMA CAR+ T 세포를 지닌 쥐는 다른 치료 그룹에 비해 증가한 생존을 나타낸다. 항-BCMA CAR+ T 세포와 레날리도마이드를 투여받은 쥐의 평균 생존 (ms)는 85일이었다. (평균 생존 38 ~ 43.5일을 나타낸 다른 치료 그룹에 비해 2배)

[0998] [0656] 또한 7, 14, 21 그리고 34일에 각 동물의 말초 혈액 내 CD4+, CD8+, CAR+ T 세포 그리고 비-CAR T 세포의 수가 정해졌다. CD4+ CAR T 세포와 비-CAR T 세포의 수가 도 8A와 8E (7일과 14일)에 각각, 8B와 8F (21일과 34일)에 각각 나타나 있다. CD8+ CAR T 세포와 비-CAR T 세포의 수가 도 8C와 8G (7일과 14일)에 각각, 8D와 8H (21일과 34일)에 각각 나타나 있다. 혈액 내 CD4+와 CD8+ CAR+ T 세포 수의 증가(비-CAR+ T 세포는 제외)가 다른 치료 그룹에 비해 항-BCMA CAR+ T 세포와 레날리도마이드 조합을 투여받은 쥐에서 36일에 측정되었다.

[0999] B. OPM-2 모델

[1000] i. 연구 1

[1001] [0657] 항-BCMA CAR T 세포와 조합한 레날리도마이드의 효능이 쥐과 동소 종양 모델에서 OPM-2 세포를 이용하여 측정되었다. 쥐들 (NOD.Cg-Prkdc^{scid}IL-2rg^{tmlWj1}/

[1002] SzJ mice (NSG; Jackson Labs))은 정맥 내로 (i.v.) 반딧불 루시퍼라제 (OPM2-ffluc)에 의해 형질 감염된 2×10^6 OPM2 (다발성 골수종)세포를 투여받았다.

[1003] 단계 13일 전 (CAR-T 세포 투여 14일 전) 종양 생착이 발생하도록 허용되며 생물발광 영상을 이용해 확인된다. 쥐들은 표 E1에 요약되어 있는 바와 같이 하나 이상의 다양한 치료 그룹의 조합으로 투여받는다.

[1004] [0658] 특정 그룹은 10mg/kg의 레날리도마이드를 인산-완충 식염수로 복강 내 주입되며, (A)1일에 시작하거나 (CAR+ T 세포 투여 1일 전) (레날리도마이드 (A)) 또는 (B) 14일에 시작하며 (CAR+ T 세포 투여 시작 후 14일) (레날리도마이드 (B)), 각 경우 연구기간 동안 매일 투여받는다. CAR+ T 세포를 투여받은 그룹에서 항-BCMA CAR (위에서 언급한 바와 같이 필수적으로 인간 공여체의 샘플로부터 유래한 형질도입 세포에 의해 생산되는)은 0일에 투여되며 (종양 세포 주입 후 14일) 5×10^5 (저) 또는 1×10^6 (고)CAR-발현 T 세포 용량으로 투여된다.

표 1

[1005] 표 1: 연구 계획

표 E1: 연구 계획		
그룹 No.	그룹 설명	투여된 CAR-T 세포 (또는 모의-형질도입 T 세포)
1	종양	0
2	모의 (고)	(1×10^6)
3	레날리도마이드 (A)	n/a
4	레날리도마이드 (B)	n/a
5	모의 + 레날리도마이드 (A)	(1×10^6)
6	모의 + 레날리도마이드 (B)	(1×10^6)
7	항-BCMA CAR+ T 세포 (고)	1×10^6
8	항-BCMA CAR+ T 세포 (저)	5×10^5
9	항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + 레날리도마이드 (A)	1×10^6
10	항-BCMA CAR+ T 세포 (저) + 레날리도마이드 (A)	5×10^5
11	항-BCMA CAR+ T 세포 (고) + 레날리도마이드 (B)	1×10^6
12	항-BCMA CAR+ T 세포 (저) + 레날리도마이드 (B)	5×10^5

[1006] [0659] CAR+ T 세포 투여 후 39일까지 생물발광 영상에 의해 다양한 그룹 동물들의 종양 크기가 관찰되었다. 생물발광 영상을 위해 쥐는 PBS ($15 \mu\text{g/g}$ 체중)로 재현탁시킨 루시페린 기질 (칼리퍼생명과학 흡킨튼, MA)을 복강 내 주입받았다. 전체 유속(광자/초)는 각 시점마다 정해졌다.

[1007] [0660] 도 9A와 도 9B는 46일까지의 종양 크기의 결과를 나타내며, 쥐는 고용량 (1×10^6 ; 도 9A) 또는 저용량 (5×10^5 ; 도 9B) CAR+ T 세포의 존재 또는 부재하에서 레날리도마이드를 1일부터 시작하여 매일 (레날리도마이드 A) 투여받았다. 도 9C는 53일까지의 각 동물의 종양 크기의 플롯을 나타낸다. 도 9D는 1일차 레날리도마이드와 (레날리도마이드 A) 더불어 고용량 CAR+를 투여받은 각 동물의 플롯과 종양 영상 결과(CAR+ 세포 투여 후 46일)를 나타낸다. 도 9E는 1일차 레날리도마이드 없이 (레날리도마이드 A) 고용량 CAR+를 투여받은 각 동물의 플롯과 종양 영상 결과(CAR+ 세포 투여 후 46일)를 나타낸다. 별표는 플롯에서 나타난 시점에서의 각 동물의 죽음 또는 회생을 나타낸다. 이와 같이 레날리도마이드의 추가는 양 CAR+ T 세포 용량에서 CAR+ T 세포가 투여된

쥐에서의 느린 종양 성장과 줄어드는 종양 크기의 결과를 가져오는 것으로 관찰되었다.

[1008]

[0661] 도 9F와 9G는 고용량 (1×10^6 ; 도 9F) 또는 저용량 (5×10^5 ; 도 9G) CAR+ T 세포의 존재 또는 부재 하에서 CAR+T 투여 14일 후 레날리도마이드의 투여(레날리도마이드 B)(도 9F와 9G의 수직선)를 시작한 쥐의 연구 시점에서의 종양 크기의 결과를 나타낸다. 도 9H는 53일까지의 각 동물의 종양 크기의 플롯을 나타낸다. 도 9I는 1일차 레날리도마이드(레날리도마이드 A)와 더불어 고용량 CAR+를 투여받은 각 동물의 플롯과 종양 영상 결과(CAR+ 세포 투여 후 46일)를 나타낸다. 도 9J는 1일차 레날리도마이드 없이(레날리도마이드 A) 고용량 CAR+ 투여를 받은 각 동물의 플롯과 종양 영상 결과(CAR+ 세포 투여 후 46일)를 나타낸다. 이와 같이 레날리도마이드 단독으로 종양의 성장 또는 크기를 줄이는 것을 볼 수 없으나 CAR-T 세포의 양 용량이 투여된 쥐에서 레날리도마이드의 추가는 종양의 성장을 느리게 하고 종양 크기를 줄이는 것으로 관찰되었으며 고용량 (1×10^6) CAR+ T 세포의 투여 후 30-40일을 시작으로 극명한 차이가 관찰된다. 이러한 용량과 더불어 레날리도마이드의 조합은 1일차 또는 지연된 투여를 통해 종양의 성장을 느리게 하는 것으로 관찰되었다.

[1009]

[0662] 연구 시점에서의 생존 결과가 도 10A와 10B (레날리도마이드 요법(1일)을 받은 그룹과 B(CAR 이후 14일 (지연됨), 각각), 그리고 도 10C와 10D (각각 고용량과 저용량의 CAR을 받은 그룹)에 나타나 있다. 이와 같이 레날리도마이드의 추가는 1일차(A) 또는 지연된 (14일) 투여(B)일 때 항-BCMA CAR+ T 세포 (측정된 고용량과 저용량 양쪽에서)로 치료된 쥐의 생존 효과를 증가시켰다.

[1010]

[0663] 표 E2는 이 연구에서 측정된 각 동물 그룹에 대한 평균 생존 (ms) (CAR+ T 세포 투여 후 56일에 측정)과 CAR+ T 세포 투여 후 56일까지 생존한 그룹의 쥐의 수를 열거한다.

표 2

표 2: 생존

표 E2: 생존			
그룹	세포 용량	평균 생존 (6일에 측정)	# CART 56일 후 생존한 동물
모의 고	1.00E+06	24	0/8
레날리도마이드 (A)	N/A	28	0/8
레날리도마이드 (B)	N/A	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	N/A	6/8
CAR+ T 세포 (저) + 레날리도마이드 (A)	5.00E+05	52	1/8
CAR+ T 세포 (고) + 레날리도마이드 (B)	1.00E+06	N/A	6/8
CAR+ T 세포 (저) + 레날리도마이드 (B)	5.00E+05	36	2/8

[1012]

(ii) 연구 2

[1013]

[0664] 추가 연구에서 NOD/Scid/gc^{-/-} (NSG) 쥐는 상기 연구 1에서 기재한 대로 OPM-2-루시퍼라제 세포를 투여받았으며(i.v.) CAR-T (또는 모의)세포;주입 (i.v.)전 14일 동안 혼합되었다. 특정 그룹에서 10mg/kg 레날리도마이드 또는 비히클 대조군의 일일 복강 내 투여가 1일차 (CAR-T 투여 1일전)에 시작되었다. (레날리도마이드(레날리도마이드 (C) 또는 비히클 (비히클 (C))와 동시 또는 CAR-T (또는 모의)세포 투여 후 14일(지연된 레날리도마이드(D)).

[1014]

[0665] 종양 세포 투여 (0일차) 14일 후 준치료 용량(subtherapeutic dose)의 CAR+ T 세포 (1×10^6 CAR-T 세포 (두 명의 다른 공여자로부터 생산) 또는 모의 대조 세포가 정맥 내 투여되었다. 결과는 도 10E, 10F, 10G와 10H에 나타나 있다. 데이터는 평균±SEM으로 표시된다. 생체 내 생존에 대해 계한-브레슬로-윌코슨 테스트가 그

룹 간 비교를 위해 이용되었다.

- [1015] [0666] 도 10E는 유세포 분석으로 측정한 생물 발광에 의해 분석한 60일간의 종양 크기 측정의 결과를 나타낸다. 레날리도마이드의 추가는 양 공여 세포에서 생산된 CAR+ T 세포를 투여한 쥐에서 종양 성장을 늦추고 종양 크기를 줄이는 결과를 나타내는 것으로 관찰되었다. 도 10F에서와 같이 레날리도마이드의 추가는, 특히 레날리도마이드의 동시 투여에 따라, 항-BCMA CAR+ T 세포로 치료받은 쥐에서 생존 효과를 증가시키는 것으로 관찰되었다. 선형 고정효과 또는 혼합 효과 모델은 치료, 공여자, 고정효과로 처리된 시간, 무작위 효과로 처리된 동물, 같은 동물에서 반복 측정이 도출된 시간으로 내포된 세포용해 활성에 대한 레날리도마이드 치료의 중요성을 측정하기 위해 사용되었다. P 값은 전체 모델을 관심 효과가 없는 모델에 반해 관심효과가 있는 모델과 비교한 우도 비율 검사에 의해 얻어졌다. 동시 레날리도마이드의 추가는 항-BCMA CAR T 단독으로 투여받은 비히클-처리된 동물에 비해 공여자 1 ($P = 0.02$)에서 종양 크기의 현저한 감소와 공여자 1 ($P = 0.057$)과 공여자 2 ($P = 0.04$)에서 증가된 생존을 이끌었다. 동시 레날리도마이드 투여 요법을 받은 동물은 7일 후 말초 혈액에서 증가한 CAR T 수를 나타냈으나 ($P = 7.3 \times 10^{-6}$), 후기 시점에서는 그렇지 않았다. 레날리도마이드는 공여자 1 ($P = .003$)에서 단독으로 종양 크기에 대해 작지만 현저한 모의 CAR T 효과를 가졌다. 본 연구에서 레날리도마이드의 지연된 투여 추가는 양 CAR T 공여자에서 종양 제거와 생존을 증가시키지 않았다. 생체 내 OPM-2 종양 모델에서 레날리도마이드에 의해 항-BCMA CAR-T의 저용량 복용으로 인한 생존과 종양 제거가 증가되는 결과가 나타났다.
- [1016] [0667] 치료받은 쥐의 혈액이 CAR-T 약동학적 분석을 위해 수집되었으며 세포들은 쥐-특이적 세포 (H2-kd, TER119 그리고 muCD45)를 배제하기 위해 항체로 세척되었고 유세포 분석으로 분석되었다. 세포들은 CD45+CD3+CAR+ 상에 놓여지며 혈액의 마이크로리터당 세포가 정해졌다. 약동학적 측정을 위해 각 시점은 일방향 아노바와 터키 사후검정 검사로 분석되었다. 도 10G와 10H는 두 공여자의 CAR-T 세포의 투여에 따른 8, 14, 22, 28일의 쥐의 혈액 내 CAR-T 세포와 모의 대조 세포의 유세포 분석을 나타낸 것이다. 결과는 초기시점에서, 특별히 레날리도마이드의 동시 투여에 따라 (** $P < .01$) 말초혈액 내 증가된 CAR-T 세포 수를 나타낸다.
- [1017] 실시예 5 레날리도마이드가 준-최적 자극에서 항-CD19 CAR 증식에 미치는 영향
- [1018] [0668] 항-CD19 CAR-발현 T 세포는 조작된 CD4+와 CD8+ T 세포(건강한 인간 공여 대상자로부터 면역친화-기반 농축에 의해 분리된)와 항-CD19 CAR를 인코딩하는 바이러스 벡터로 생산되었다. CAR은 항-CD19 scFv, Ig-유래 스페이서, 인간 CD28-유래 막 횡단 도메인, 인간 4-IBB-유래 세포 내 시그널 도메인과 인간 CD3 제타-유래 시그널 도메인을 포함한다. CAR를 인코딩하는 핵산 구조는 형질도입 마커로 사용하기 위한 잘린 EGFR (tEGFR) 서열을 내포하며, 이는 자가 절단 T2A 서열에 의해 CAR 서열로부터 분리되었다.
- [1019] [0669] 항-CD19 CAR T 세포는 $5\text{ }\mu\text{M}$ 레날리도마이드 또는 대조군의 존재 하에 항-CD3(상호 자극 시그널을 제공하기 위해 설계된 항-CD28과 같은 이차 시약 없이)와 함께 배양을 통해 준-최적 자극을 받았다. 항-CD19 CAR-발현 T 세포는 배양 전 셀트拉斯 바이올렛 염료 (CTV; 씨모피셔 사이언티픽, 월섬 MA)로 라벨링되었다; 증식은 유세포 분석을 통해 염료의 희석을 분석하여 측정하였다. 도 11에서와 같이 72시간 동안의 준-최적 자극 조건과 관련해 레날리도마이드는 CAR+ T 세포 증식을 증가시키는 것으로 관찰되었다.
- [1020] 실시예 6 치료 결과와 항-CD19 CAR-발현 세포를 투여받은 인간 대상자 코호트의 말초혈액 CAR+ T 세포의 수준 사이의 관찰된 관계
- [1021] [0670] 치료 결과와 혈액 내 CAR+ T 세포 수가 재발 또는 난치성 (R/R) 비호치킨 림프종(NHL)을 가진 28명의 성인 대상자에게서 평가되었으며, 이들은 항-CD19 scFv 항체와 4-1BB 세포 내 시그널 도메인(약 1:1 비율의 CD4+ 와 CD8+ CAR+ T 세포를 투여받은)을 포함하는 CD19-표적 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 자가 T 세포를 투여받았다.
- [1022] [0671] CAR-발현 T 세포의 투여 전 대상자들은 3일간 매일 30mg/m² 플루다라빈과 3일간 매일 300mg/m² 사이클로포스파미드로 치료받았다. 0일차에 대상자들은 정맥 내 주입을 통해 5 x 10⁷ (DL-1) 또는 1 x 10⁸ (DL-2) CAR-발현 T 세포로 치료받았다.
- [1023] [0672] 지속되는 연구의 특정 시점에서 관찰된 반응 비율이 DL-1 단일 투여량으로 치료받은 20 미만성거대B세포 림프종(DLBCL) 대상자 코호트에 대해 표 E3에서 나타나있다. 이와 같이, 전체 반응 비율(ORR)이 80% (16/20)로 나타났으며 대상자의 60% (12/20)가 완전 판해 (CR)를 달성한 것으로 관찰되었다. 대상자의 20% (4/20)은 부분 반응 (PR)을 나타냈으며 20% (4/20)는 진행성 질환 (PD)을 나타냈다. CAR+ T 세포 투여 전 항암화학요법에 반응

하지 않는 대상자들 (자가 화학요법 이후 12개월 미만의 마지막 화학포함요법 또는 재발 후 안정성 또는 진행성 질환을 가짐)에서, 전체 반응 비율은 83%였다. (10 ORR, 7 CR, 3 PR, 2 PD, n=12). 난치성을 가진 대상자들(마지막 치료 후 완전 관해는 아니나 항암화학요법 무반응은 아닌)에서, 전체 반응 비율은 77%였다. (13 ORR, 9 CR, 4PR, 4PD, n=17).

표 3

표 3. 전체 반응

표 E3. 전체 반응		
	DLBCL 코호트, DL1 단일 용량 일정	
	전원(n=20)	난치성* (n=17)
ORR, n (%) [95% CI]	16 (80) [56, 94]	13 (77) [50, 93]
CR, n (%) [95% CI]	12 (60) [36, 81]	9 (53) [28, 77]
PR	4 (20)	4 (24)
PD	4 (20)	4 (24)

*<마지막 치료 후 완전 관해
**마지막 화학포함요법 또는 재발 후 SD 또는 PD <자가 화학요법 12개월 후

[1026] [0673] 평가 당시 DL-1 2회 용량으로 치료한 DLBCL 대상자 세 명 중 두 명은 부분 반응 (PR)을 나타냈고 1명은 진행성 질환 (PD)를 보였다. 평가 당시 DL-2 1회 용량으로 치료받은 두 명의 대상자들은 모두 CR을 달성한 것으로 관찰되었다. 평가 당시 DL-1 1회 용량으로 치료받은 총 2명의 대상자가 있는 MCL 코호트에서 1 PR과 1 PD가 관찰되었다. 더블 히트의 대상자 두 명, 트리플 히트의 대상자 세 명 그리고 두 배-발현자 DLBCL의 대상자 4명이 반응을 얻은 것으로 관찰되었다.(7 CR, 2 PR).

[1027] [0674] 말초 혈액 내 CAR⁺ T 세포의 수가 이식유전자-특이적 시약을 사용해 치료 후 특정 시점에서 정해졌다. 투여 후 특정 시점에 측정된 말초혈액 내 CD3⁺/CAR⁺ T 세포의 수가 도 12A에서 최선의 종합 반응으로 그룹화된 대상자들에 대해 표시된다. 진행성 질환 (PD)을 가진 대상자보다 반응자 (CR/PR)에서 더 높은 정점 CD3⁺/CAR⁺ T 세포가 관찰되었다. 도 12B-D는 반응의 내구성에 의해 그룹화되어 (계속된 반응(CR/PR) 또는 3달에 PD) 치료에 반응을 얻은 대상자들에서의 CD3⁺/CAR⁺ T 세포, CD4⁺/CAR⁺ T 세포 그리고 CD8⁺/CAR⁺ T 세포(세포/μL 혈액; 평균 ± SEM)의 수준을 나타낸다. C_{max} (CAR⁺ 세포/μL 혈액)와 반응자 (CR/PR)의 곡선하 면적(AUC)과 PD가 표 E4에 나타나있다. 그 결과는 시간이 지남에 따라, 그리고 최대 팽창에서 내구성 반응이 혈액 내 더 높은 CD3⁺/CAR⁺ T 세포 수준과 상관 관계가 있다는 결론과 일치한다.

표 4

표 E4 CR/PR 대 PD인 환자에서의 C_{max} 와 AUC₀₋₂₈

표 E4. CR/PR 대 PD인 환자에서의 C _{max} 와 AUC ₀₋₂₈					
	CD3	CD4	CD8		
	CR/PR (n=16)	PD (n=4)	CR/PR (n=16)	PD (n=4)	CR/PR (n=16)
C_{max} (CAR⁺ 세포/ μL 혈액)					
평균(SD)	612 (1919)	2 (1)	220 (754)	1 (0.6)	426 (1314)
중앙 (최소, 최대)	33 (1, 7726)	1 (1, 3)	8 (1, 3040)	1 (0, 2)	4 (0, 5238)
Q1, Q3	7, 123	0.7, 2	2, 46	0.6, 2	0.8, 104
AUC₀₋₂₈					
평균 (SD)	5883 (18821)	16 (13)	2369 (8388)	10 (7)	3873 (11963)
중앙 (최소, 최대)	196 (11, 75773)	14 (4, 31)	47 (7, 33740)	9 (3, 17)	23 (1, 47834)
Q1, Q3	52, 781	5, 26	16, 261	4, 16	4, 761
					1, 10

- [1029] [0675] 항암화학요법에 반응 없도록 변형된 DLBCL (BCL2 재배열과 *MYC*와 *BCL6*의 다중 카피를 가진 배아 중심 하위유형)를 가지고 DL-1에서 CAR+ T 세포를 투여받은 한 대상자에 대해 특정 시점에서 측정된 말초혈액 내 CD3+/CAR+, CD4+/CAR+, CD8+/CAR+ T 세포의 수가 도 13A에 나타나있다. 그 대상자는 이전에 용량 조절된 에토포사이드, 독소루비신, 빙크리스틴과 사이클로포스파미드 그리고 리툭시맙 (DA-EPOCH-R)을 더한 프레드니손, 8/8 HLA-일치하고 관계없는 공여자로부터의 중간 강도 동종 줄기세포 이식을 포함한 다섯 가지 치료라인으로 치료받았으며 이에 대해 난치성이었다. 동종 줄기세포 이식 후 CAR+ T 세포를 받기 전, 상기 대상자는 모든 혈액 계통에서 100% 공여자 키메라성을 나타냈고 면역 억제 치료를 중단했으며 이식편대숙주질환 (GVHD)을 가지지 않았다. CAR+ T 세포 투여 전 상기 대상자는 양전자 방출 단층 촬영 및 컴퓨터 단층 촬영 (PET-CT)(도 13B)에 의해 관찰되고 자기 공명 영상 (MRI)에 의해 확인된 귀 주위 덩어리와 측두엽 장애를 가지고 있었다.
- [1030] [0676] 항-CD19 CAR-T 세포 치료를 받은 후 상기 대상자는 PET-CT (도 13G)와 뇌 MRI (도 13E)에서 나타난 것처럼 신경 독성 또는 CRS의 징후 없이 투여 28일 후 CR을 달성하였다. CAR-T 세포의 투여 3달 후 상기 환자에게서 귀 주위 덩어리의 재발이 알려졌으며 (도 13F) 절개 생검을 수행하였다. 도 13A처럼 생검에 따라 눈에 보이는 종양은 더 이상의 치료 없이 약해졌다. 약동학적 분석은 말초혈액 내 CAR+ T 세포의 현저한 재-팽창을 나타내며 (관찰된 초기 팽창보다 높은 수준, 투여 후 약 113일에 관찰된 정점 수준) 이는 종양 퇴행과 일치한다. 상기 대상자는 생검 1개월 후 PET-CT를 회복시킴으로써 확인한 것처럼 두 번째 CR을 달성하였고 (도 13G), CAR-T 세포 투여 후 6개월에 CR로 남아있음을 나타내었다. 상기 대상자에 대한 추가 평가는 CNS 반응에 내구성이 있으며 대상자가 12개월에 CR로 남아있음을 나타낸다.
- [1031] [0677] 그 결과는 CAR+ T 세포의 재팽창 및 활성화가 기능성 또는 활성 CAR+ T 세포의 감소 또는 손실 및/또는 CAR-T 세포 치료에 대한 항-종양 반응에 따른 재발에 의해 개시될 수 있다는 결론과 일치한다. 게다가 초기 CAR+ T 세포 투여 후 생체 내 재-팽창에 따라 CAR+ T 세포는 항-종양 활성을 다시 실행할 수 있다. 이 결과는 CAR+ T 세포의 재팽창과 활성화가 생체 내에서 촉진될 수 있으며 CAR+ T 세포를 재활성화하는 방법이 그들의 효능을 추가로 증가시킬 수 있다는 것을 뒷받침한다.
- [1032] 실시예 7 연속 재자극에 따른 항-CD19 CAR T 세포 활성에 대한 레날리도마이드의 효과**
- [1033] [0678] 실시예 5에 기재된 바와 같이 실질적으로 생산된 항-CD19 CAR+ T 세포를 해동시키고 CD19-발현 세포 (CD19 발현을 위해 형질도입된 K562 세포)와 함께 작용기와 표적 세포 (E:T) 비율을 2.5:1로 하여 레날리도마이드 1 nM, 5 nM, 60 nM, 550 nM 또는 5000 nM의 존재 또는 부재(대조군)하에서 배양시켰다. 표적 K562-CD19 세포는 현미경으로 표적 세포를 추적하기 위해 실시예 1에서 설명한 대로 뉴라이트 레드 (NLR)로 라벨링되었다. 세포용해 활성은 적색 형광 시그널 (IncuCyte®라이브 세포 분석 시스템 이용, 에센 바이오 사이언스)에 의해 측정된 바와 같이 약 120시간에 걸쳐 생존 가능한 표적 세포의 손실을 측정함으로써 평가하였다. 각 조건의 세포는 세 번씩 플레이팅되었다. 도 14에서 나타내듯이, 그 결과는 레날리도마이드의 존재가 이 분석에서 CAR-매개 세포용해 활성을 줄인다는 결론과 일치하였다. 유사한 분석에서, 결과들은 E:T 비율과 상이한 항-CD19 CAR+ T 세포 구성 (즉, 상이한 시간 및/또는 상이한 공여자의 세포로부터 생산)에 따라 달라졌다.
- [1034] [0679] 또 다른 연구에서, 항-CD19 CAR+ T 세포는 100 nM 또는 1600 nM 레날리도마이드, 2 nM 또는 166 nM의 키나아제 표적 대안 화합물, 대조군의 존재 하에서 또는 추가 화합물 (CAR-T 컨트롤) 없이 K562-CD19 이펙터 세포와 2.5:1 E:T 비율로 함께 배양되었다. 120시간 배양 후, 세포들은 분리되어 CD4+ 또는 CD8+ T 세포 서브셋 내 CD25 또는 PD-1의 표면 발현에 관해 유세포 분석으로 분석되었다. 도 15A에 나타나있듯이, 최고농도의 레날리도마이드 (즉, 1600 nM)가 존재한 항-CD19 CAR+ T 세포와 K562-CD19 이펙터 세포의 배양이 CD4+와 CD8+ T 세포에서 양쪽에서 다른 조건과 비교해 더 높은 수준의 CD25 발현의 결과를 가져왔다. 레날리도마이드의 존재 하에서, 최고농도인 1600 nM (도 15B)에서 조차 CD4+와 CD8+ T 세포에서 PD-1의 표면 발현의 차이가 관찰되지 않았다.
- [1035] [0680] 추가 연구에서, 다양한 농도의 레날리도마이드의 존재 또는 부존재 하에서, 항-CD19 CAR+ T 세포와 K562-CD19 이펙터 세포가 이펙터와 표적 세포 (E:T) 비율 3:1 또는 9:1로 함께 24시간 동안 배양된 후 배양 상등액의 IL-10의 양이 측정되었다. 도 16에서 나타나있듯이, 레날리도마이드는 용량에 따라 T 세포 배양액의 상등액 내 IL-10의 분비 및/또는 측정되는 증가시켰다.
- [1036] 실시예 8 연속 재자극 후 항-CD19 CAR T 세포 팽창에 대한 레날리도마이드의 효과**
- [1037] [0681] 반복된 자극에 따라 생체외로 팽창하는 항-CD19 CAR+ T 세포의 능력이 실시예 2에서 실질적으로 설명된

방법에 따라 측정되었다. $1\text{ }\mu\text{M}$ 레날리도마이드 또는 50 nM 또는 500 nM 의 키나아제 표적 대안 화합물의 존재 또는 부재하에서, 실시예 5에 실질적으로 설명된 바와 같이 두 공여자 (pt1과 pt2)로부터 생산된 항-CD19 CAR+ T 세포가 이펙터 목표 비율 2.5:1로 CD19를 발현하기 위해 형질도입된 (K562-CD19 세포) 방사능 처리된 K562 세포와 함께 배양되었다. 각 공여자에 대해 세포가 매 3-5일마다 웰에서 각 실험 조건으로부터 수거되어 계수되었고, 세포 수를 각 회차마다 초기 시드 밀도로 재설정한 후 동일한 배양 조건을 이용해 새로운 표적 세포를 재자극시켰다. 12일의 배양기간 동안 총 4회의 자극이 수행되었다. 자극의 각 회차에서 전체 세포 수가 결정되었고 그 결과는 자극 후 세포 수의 배수-변화로 설명되거나 (도 17A) 또는 초기 수와 비교한 더블링 수 (도 17B)로 설명되었다. 도 17A와 17B에 나타나있듯이 세포가 레날리도마이드의 부존재에 비해 존재 하에서 배양될 때에도 이러한 재자극 분석 시 항-CD19 CAR+ T 세포의 세포 팽창에 차이가 없거나 단지 경미한 효과가 관찰된다.

[1038]

[0682] 전처리 후 각각의 재설정에서, $1\text{ }\mu\text{M}$ 레날리도마이드 또는 50 nM 또는 500 nM 의 대안 화합물에서 재자극된 세포와 K562-CD19 세포 (뉴라이트 레드(NLR)로 라벨링)의 이펙터와 표적 세포 (E:T)비율에서의 배양에 의해 세포용해 활성이 측정되었다. 세포용해 활성은 적색 형광 시그널 (IncuCyte®라이브 세포 분석 시스템 이용, 에센 바이오 사이언스)에 의해 측정된 바와 같이 40-60시간에 걸쳐 생존 가능한 표적 세포의 손실을 측정함으로써 평가하였다. 각 조건의 세포는 세 번씩 플레이팅 되었다. 양 공여자에 대한 2차와 4차 재자극에서 관찰된 대표적인 세포 사멸이 도 18A ($t=0$ 에서 K562-CD19-뉴-라벨링된 세포로 표준화) 또는 도 18B (단독 대조군 (100%로 설정)에 비교한 세포 사멸%)에 나타나있다. 도 18A와 18B에 나타나있듯이, 레날리도마이드를 포함한 배양은 시험된 자극 조건하에서 이 분석 내 항-CD19 CAR+ T 세포의 세포용해 활성을 감소하는 결과를 가져오는 것으로 관찰되었다.

[1039]

실시예 9 BCMA 컨쥬게이트된 비드의 생산

[1040]

[0683] B세포 성숙 항원 (BCMA)는 C-말단이 IgG의 Fc 부분에 결합되는 가용성 인간 BCMA를 포함하는 BCMA-Fc 결합 폴리펩티드를 상업적으로 이용 가능한 토실-활성화 자기 비드(씨모피셔, 월섬 MA)의 표면에 공유 결합시킴으로서 비드와 컨쥬게이트된다. 이 비드는 초상자성, 비다공성, 단분산성, 토실 활성화된 비드로서 1차 아미노산과 설프히드릴 그룹에 공유 결합한다. 결합은 약 $2.8\text{ }\mu\text{m}$ ($M=280$ 으로 지정) 또는 $4.5\text{ }\mu\text{m}$ ($M=450$ 으로 지정)의 지름을 가진 비드를 이용해 수행되었다.

[1041]

[0684] BCMA-Fc (SEQ ID No:22)는 인간 BCMA (유전자은행 No. NP_001183.2)의 세포 외 도메인과 다음과 같은 링커에 연결된 인간 IgG1 Fc를 포함한다 :

[1042]

MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTA (BCMA의 세포 외 도메인; SEQ ID NO: 18)

[1043]

GGGGS (링커; SEQ ID NO: 19)

[1044]

PKSSDKTHTCPPCPAPEAEGAPSFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQGPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGVNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK (인간 IgG1 Fc; SEQ ID NO: 20).

[1045]

[0685] N-말단 CD33 리더 서열 (SEQ ID NO: 21)을 가진 인간 BCMA-Fc 융합 구조를 인코딩하는 클론이 발현 벡터에 삽입되어 HEK293 세포에서 발현되었다. 생성된 BCMA-Fc 융합 단백질은 젤 투과 크로마토그래피에 의해 평가된 바와 같이 95% 초과 순도를 갖는 것으로 측정되었다. 결합을 시험하기 위해 BCMA-Fc 융합 단백질이 항-BCMA CARs를 발현하는 T 세포와 BCMA에 결합하지 않는 CARs를 발현하는 T 세포와 함께 배양되었다. 유세포 분석에 따른 결과는 BCMA-Fc 융합 단백질이 특별히 항-BCMA CAR 발현 T 세포에 결합하는 것으로 나타났다.

[1046]

[0686] $5\text{ }\mu\text{g}$ 부터 $200\text{ }\mu\text{g}$ 의 다양한 농도의 BCMA-Fc 융합 단백질이 약 1 mL 의 토실 활성화된 비드 (즉 $2.8\text{ }\mu\text{m}$ 지름의 토실 활성화된 비드 약 4×10^9 개 또는 $4.5\text{ }\mu\text{m}$ 지름의 토실 활성화된 비드 약 4×10^8 개를 포함)에 추가되었다. 0.1% 인간 세럼 알부민(HSA)를 포함한 포스페이트 완충 용액(BPS)에서 37°C 로 밤새 배양하여 공유 결합이 수행되었다. 비드는 0.1% HSA를 포함한 1 mL PBS로 세척되고 재현탁되었다. 결합 후 비드 농도는 셀로미터를 이용해 정해졌다. 아래 실시예에서, 다양한 연구에 사용되는 BCMA 컨쥬게이트된 비드는 $5\text{ }\mu\text{g}$ 또는 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$; $50\text{ }\mu\text{g}$ 또는 $50\text{ }\mu\text{g/mL}$; $200\text{ }\mu\text{g}$ 또는 $200\text{ }\mu\text{g/mL}$ 등등 mL 당 추가되는 BCMA-Fc 항원의 양 또는 결합 동안의 항원 농도 ($\mu\text{g/mL}$)와 관련하여 언급되어진다.

[1047]

실시예 10 레날리도마이드의 존재 또는 부재하에서 BCMA-컨쥬게이트된 비드로 자극받은 항-BCMA CAR+ T 세포에 서의 T 세포 마커의 평가

- [1048] [0687] 실시예 9에서 설명했듯이 다양한 양의 BCMA 항원과 컨쥬케이트된 BCMA-컨쥬케이트 비드(지름 $4.5\mu\text{m}$)가 레날리도마이드의 존재 또는 부재하에서 항-BCMA CAR+ T 세포와 배양되었으며, T 세포 마커의 발현이 측정되었다.
- [1049] [0688] 약 1.5×10^6 CAR+ T 세포가 12-웰 플레이트의 웰에 추가되어 $200\mu\text{g}/\text{mL}$ BCMA-컨쥬케이트 비드 조성물의 비드와, CAR+ T 세포와 BCMA-컨쥬케이트 비드의 비율 1:0.3, 1:1 또는 1:3 (웰 당 각각 약 0.5×10^6 , $1.5 \cdot 10^6$, 4.5×10^6 비드)으로 함께 배양된다. 대조군으로 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 항-CD3 항체를 웰에 입히거나 (자극을 위한 준-최적 농도) 세포가 어떠한 시약도 없이 시드된다. (자극 없는 대조군) 각 조건은 $5\mu\text{M}$ 레날리도마이드의 존재 또는 부재하에서 배양되었다. 세포는 4일 동안 배양되고 CD4, CD8, Tim3, PD-1, CD25와 CD69의 표면 발현에 관해 유세포 분석에 의해 분석되었다.
- [1050] [0689] 도 19A에서 보았듯이, $5\mu\text{M}$ 레날리도마이드의 존재는 레날리도마이드가 없는 (대조군) 비드의 배양과 비교해 $200\mu\text{g}$ BCMA 항원과 컨쥬케이트된 비드와 3일 동안 셀과 비드 1:1 비율로 배양시킴에 따라 T 세포의 증식 능력 (CTV 염료 밀도 감소에 의해 관찰)을 증가시킨다. 도 19B와 19C에 나타나있듯이, 배양 중 레날리도마이드의 존재는 BCMA-컨쥬케이트 비드 (도 19B) 또는 항-CD3 자극 (도 19C)과 함께 배양된 항-BCMA CAR+ T 세포의 배양 후 유도된 CD4+와 CD8+ T 세포 내 CD25의 표면 발현 범위를 더욱 증가시켰다.
- [1051] [0690] 추가 실험에서, 실시예 1에서 설명한 것과 같이 실질적으로 생산된 항-BCMA CAR-T 세포 조성물이 웰 당 5×10^5 세포 밀도만큼 96-웰 플레이트에 담겼다. 검사된 CAR-T 세포 조성물은 평균적으로 약 45% 항-BCMA CAR+ 세포를 플레이트에 포함한다. 각 조성물의 세포는 $5\mu\text{g}/\text{mL}$, $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 또는 $200\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 BCMA-컨쥬케이트 비드 조성물의 비드의 존재 하에 T 세포와 비드의 비율 1:1로 하여 18시간 동안 배양되었다. 대조군으로서 항-CD3/항-CD28 항체-결합 비드 (양성 대조군)와 함께 또는 시료 추가 없이 (음성 대조군) 세포를 배양하였다. 배양은 레날리도마이드의 부재 또는 $0.5\mu\text{M}$ 또는 $5\mu\text{M}$ 존재 하에서 수행되었다. 배양되면서 세포는 전사인자 Blimp1, EOMES, GATA-3, ikaros, helios 그리고 Tbet과 마커 CD25, CD31, PD-1에 대해 유세포 분석에 의해 세포 외 및 세포 내 항체 염색을 위한 시약으로 처리하였다.
- [1052] [0691] 하나의 예시적인 공여자로부터의 CAR+ T 세포 조성물의 배양 후 마커수준이 BLIMP-1 (도 20A), CD25 (도 20B), CD31 (도 20C), PD-1 (도 20D), Tbet (도 20E), and EOMES (도 20F), GATA-3 (도 20G) Helios (도 20H), 그리고 Ikaros (도 20I)에 대해 나타나있다. 이처럼 다수의 측정된 T 이펙터 세포의 발현과 연관된 전사인자들과 활성 마커들은 BCMA-컨쥬케이트 비드의 자극 후 증가하였다. 많은 측정된 마커에서 증가한 발현의 범위는 항-CD3/항-CD28 비드의 자극으로 유도된 발현과 유사하였다. 특정 케이스에서 BCMA-컨쥬케이트 비드로 인한 자극의 정도는 $5\mu\text{g}$ 비드의 존재 하에서 가장 커다. 도 20I에 나타나있듯이 이카로스의 발현 레벨은 모든 조건에서 레날리도마이드의 존재 하에서 감소하였다. 두 번째 공여자로부터 생산된 CAR+ T 세포 조성물에서 유사한 결과가 관찰되었으나, 시험된 조건 하에서 자극을 받았을 때 이 공여자의 세포로부터 Helios 발현의 변화가 관찰되지 않은 것은 예외이다.
- [1053] 실시예 11 레날리도마이드의 존재 또는 부재 하에서 BCMA-컨쥬케이트 비드로 자극된 항-BCMA CAR T 세포의 활성 평가
- [1054] A. 이펙터 반응
- [1055] [0692] 실시예 2에 기재된 바와 같이 생산되고 CD4+와 CD8+ T 세포 비율 1:1로 제제화된 동결 항-BCMA CAR T 세포를 해동시켰다. 달리 지시되지 않는 한 비드 (실시예 9에 기재된 바와 같이 생산된 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 또는 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ BCMA-컨쥬케이트 비드 조성물로부터 $4.5\mu\text{m}$ 의 지름을 가진)가 $5\mu\text{m}$ 레날리도마이드의 존재 또는 부재하에서 T 세포와 비드의 비율 1:1로 웰에 추가되었다. 세포는 14일까지 배양되고 사이토카인 분비, EGFR 대용 마커에 대한 유세포 분석에 의한 세포 팽창 그리고 세포용해 활성에 대해 다양한 시점에서 분석되었다.
- [1056] a. 사이토카인 발현
- [1057] (i) 상등액 내 사이토카인의 존재
- [1058] [0693] BCMA-컨쥬케이트 비드를 추가하고 24시간 후, 배양액 상등액 내 TNF- α , IFN- γ 그리고 IL-2의 존재가 측정되었다. 도 21A-21C에 나타나있듯이 BCMA-컨쥬케이트 비드를 포함한 배양은 배양 상등액에 IFN- γ (도 21A), IL-2 (도 21B) 그리고 TNF- α (도 21C)의 분비를 유도하였다. 사이토카인 생산 정도는 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ BCMA-컨쥬케이트 비드 조성물과 비교하여 세포가 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ BCMA-컨쥬케이트 비드 조성물의 비드와 함께 배양될 때 더 많았으며,

이는 BCMA 비드를 통한 CAR 자극이 용량 의존적이라는 것을 나타낸다. 이와 같이 레날리도마이드는 BCMA-컨쥬게이트 비드로 인한 자극에 따라 BCMA-유도 CAR+ T 세포 사이토카인 생산을 증가시킨다.

[1059] [0694] 추가 예시적인 연구에서, 상이한 공여자들로부터 동일한 항-BCMA CAR를 발현하는 T세포를 각각 포함하는 두 개의 상이한 항-BCMA CAR T 세포 조성물이 생산되었다. 세포를 해동시키고 실시예 1에 기재된 바와 같이 생산된 5 μ g/mL 또는 200 μ g/mL BCMA-컨쥬게이트 비드 조성물의 비드 (지름 약 4.5 μ m)와 함께 배양하였다. 1 μ m 또는 5 μ m 레날리도마이드의 존재 또는 부존재 하에서 T 세포와 비드의 비율 1:1로 배양이 수행되었다. BCMA-컨쥬게이트 비드를 추가하고 24시간 후, 항-BCMA CAR+ T 세포에 의한 IL-2 생산이 배양 상등액에서 측정되었다. 도 21D에 나타나있듯이, 낮은 항원 자극 (5 μ g/mL BCMA-컨쥬게이트 비드)에 비해 높은 항원 자극 (200 μ g/mL BCMA-컨쥬게이트 비드)의 존재 하에서 IL-2의 더 많은 생산이 관찰되었다. 1 μ m 혹은 5 μ m의 레날리도마이드는 높은 항원자극과 낮은 항원자극의 존재 하에서 사이토카인 생산을 증가시켰다.

[1060] (ii) 세포 내 사이토카인 수준

[1061] [0695] 항-BCMA CAR+ T 세포가 1 μ m 레날리도마이드 또는 대조군 및 50 μ g/mL BCMA-Fc 컨쥬게이트 비드의 존재 하에서 2시간 동안 배양되었고 세포는 인산화된 STAT 5에 대해 유세포 분석에 의해 측정되었다. IFN γ 과 TNF- α 사이토카인 수준을 측정하기 위해 항-BCMA CAR+ T 세포는 0.1 μ m 또는 1 μ m 레날리도마이드 또는 대조군 및 5 μ g /mL, 50 μ g/mL 또는 200 μ g/mL BCMA-Fc 컨쥬게이트 비드의 존재 하에서 24 시간동안 배양되었다. 세포는 형질도입된 생 CD3+ 세포 상에 놓이고 CD4+와 CD8+ 세포에서 IFN γ 및 TNF- α 의 세포내 사이토카인 측정에 대한 유세포 분석에 의해 측정되었다.

[1062] [0696] 도 22A에 나타나있듯이, 2시간의 항원 자극은 자극 없는 대조군 (첨선으로 나타난)에 비교해 인산화된 STAT5에 대한 세포 양성 백분율을 증가시킨다. 대표적인 정상 CAR-T 세포 공여자로부터 생산된 항-BCMA CAR T 세포로부터의 IFN γ 과 TNF- α 의 세포 내 사이토카인 수준 결과가 도 22B에 나타나있다. 본 연구에서 항-BCMA CAR T 세포 사이토카인 생산은 광범위한 항원 수준과 농도에 걸쳐 레날리도마이드에 의해 증가되었다.

[1063] b. 세포 증식

[1064] [0697] 4일 (도 21E)과 7일 (도 21F)에 관찰한 전체 세포 수는 배양 개시 시점에 존재한 세포 (파선)과 비교해 50 μ g/mL BCMA-컨쥬게이트 비드 조성물의 비드 및 항-BCMA CAR+ T 세포의 자극에 따라 증가하였으나 5 μ g/mL BCMA-컨쥬게이트 비드 조성물에서는 그렇지 않았다. 7일 차에 레날리도마이드의 존재 하에서 50 μ g 비드와 함께 배양된 세포에서 증식의 작은 증가가 관찰되었다.

[1065] [0698] 증식의 추가 측정을 위해 항-BCMA CAR-발현 T 세포를 포함한 세포는 BCMA-컨쥬게이트 비드와 함께 배양 되기 전 제조사의 프로토콜에 따라 셀트拉斯 바이올렛 (CTV; 씨모피셔 사이언티픽, 월섬 MA) 증식 마커 염료로 라벨링되었다. 50 μ g/mL BCMA-컨쥬게이트 비드 조성물의 비드로 자극된 세포에서 유세포 분석을 사용하여 염료 희석에 의해 증식이 측정되었다. 레날리도마이드의 부재 하의 증식과 비교해 레날리도마이드의 존재 하에서 4일 차에 CTV 희석에 의해 측정된 것처럼 증식의 약간 지연이 있었으나 7일 차에는 그렇지 않았다. (도 21G)

[1066] c. 팽창(expansion)

[1067] [0699] BCMA-컨쥬게이트 비드를 추가하고 4일과 7일 후 CAR+ T 세포의 대체물로서 EGFRt의 세포 양성 백분율을 측정하기 위해 배양된 세포를 CD4 또는 CD8 및 항-EGFR항체로 염색시켰다. 플레이팅 시점에 BCMA-Fc로 염색하여 정해진 바와 같이 26%의 CD4+ 세포가 항-BCMA CAR를 발현하였고 39%의 CD8+가 항-BCMA CAR를 발현하였다. EGFRt+CD4+T 세포의 백분율은 세포가 50 μ g/mL BCMA-컨쥬게이트 비드 조성물의 비드의 존재 하에서 배양되었을 때 배양 개시시점의 약 26%에서 4일에 40% 초과 증가하고 (도 21H) 7일에 60% 초과 증가하였다. 도 21I에 나타나있듯이, EGFRt+CD8+T 세포의 백분율은 세포가 50 μ g/mL BCMA-컨쥬게이트 비드 조성물의 비드의 존재 하에서 배양되었을 때 배양 개시시점의 약 38%에서 7일에 60% 초과 증가하였다.

[1068] 세포 팽창 정도는 세포가 5 μ g/mL BCMA-컨쥬게이트 비드 조성물의 비드에 비해 50 μ g/mL BCMA-컨쥬게이트 비드 조성물의 비드의 존재 하에서 배양되었을 때 가장 컸다. 레날리도마이드의 존재는 본 연구에서 CAR T 세포 팽창 정도에 실질적인 영향이 없었다.

[1069] d. 세포용해 활성

[1070] [0700] BCMA-컨쥬게이트 비드와 함께 배양된 CAR+ T 세포의 세포용해 활성이 BCMA+ 다발성 골수종 세포주인 BCMA-발현 표적 세포주 RPMI-8226와의 배양에 의해 측정되었다. 레날리도마이드의 존재 또는 부재하에서 BCMA-컨쥬게이트 비드 (5 μ g/mL 또는 50 μ g/mL) 및 항-BCMA CAR+ T 세포의 배양 7일 후, 배양액에서 비드가 제거되고

세포는 $5\mu\text{m}$ 레날리도마이드의 존재 또는 부재하에서 RPMI-8226 이펙터와 표적 세포 비율 3:1 또는 1:1로 플레이팅되었다. 세포용해 분석을 수행하기 위해 표적 RPMI-8226 세포는 현미경으로 표적 세포 추적이 가능하도록 뉴라이트 레드 (NLR)로 라벨링되었다. 세포용해 활성은 적색 형광 시그널 (the INCUCYTE®라이브 세포 분석 시스템 사용, 에센 바이오사이언스)로 정해진 바와 같이 4일 동안 생존 가능한 표적 세포의 손실을 측정하여 평가되었다. RPMI-8226 표적 세포와 함께 배양하기 전 생존 가능한 세포의 수는 0일차의 세포로 표준화되었다.

[1071] [0701] 1:1 이펙터와 표적 세포 비율의 예시적인 결과가 도 21J에 나타나 있다. 이와 같이 항-BCMA CAR+ T 세포는 본 분석에서 효과적인 사멸을 입증하였다. $5\mu\text{g}/\text{mL}$ BCMA-컨쥬케이트 비드 조성물의 비드로 자극받은 항-BCMA CAR+ T 세포는 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ BCMA-컨쥬케이트 비드 조성물의 비드로 자극받은 항-BCMA CAR+ T 세포보다 세포 사멸에서 덜 효과적이었다. 세포 사멸 분석 동안 레날리도마이드의 존재는 사멸 활성에 실질적인 영향을 주지 않았다. RPMI 8226 세포가 단독 혹은 레날리도마이드의 존재 하에 배양될 때 세포 사멸이 관찰되지 않았는 바, 레날리도마이드는 이 분석에서 직접적으로 표적 세포 생존 가능성에 직접적으로 영향을 주지 않는 것으로 입증되었다.

[1072] B. 연속 재자극

[1073] [0702] 각각 동일한 항-BCMA CAR를 발현하는 T 세포를 포함하는 항-BCMA CAR T 세포 조성물이 상이한 세 명의 공여자로부터 생산되었으며 해동되고 실시예 9에 기재된 대로 생산된 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ BCMA-컨쥬케이트 비드 조성물의 비드 (지름 약 $4.5\mu\text{m}$)와 비드 대 세포 1:1의 비율로 함께 7일 동안 배양되었다. 배양은 $5\mu\text{m}$ 레날리도마이드의 존재 또는 부재 (대조군) 하에 수행되었다. 세포를 7일 후 수거하고 28일까지 3번의 추가 회차로 다시 플레이팅 하며, 각 회차는 동일한 농도의 레날리도마이드의 존재 하에서 초기 시드 농도로 재설정하고 추가 7일 동안 배양하는 것을 포함한다.

[1074] [0703] 전처리 후 각각의 재설정에서, 레날리도마이드의 추가 존재 또는 부재 하에서 이펙터와 표적 세포 (E:T) 비율 1:1로 BCMA-발현 표적 세포주 RPMI-8226 (뉴라이트 레드(NLR)로 라벨링)을 포함한 배양에 의해 세포용해 활성이 측정되었다. 세포용해 활성은 적색 형광 시그널 (IncuCyte® 라이브 세포 분석 시스템 이용, 에센 바이오사이언스)에 의해 정해진 것처럼 80-150시간 동안 생존 가능한 표적 세포를 측정함으로써 평가된다. 각 조건의 세포는 3번씩 플레이팅 되었다. 단독 대조군 (100%로 설정)과 비교한 세포사멸 백분율이 정해졌다.

[1075] [0704] 도 23A는 전처리 후 7일, 14일 또는 21일의 예시적 공여자의 항-BCMA CAR+ T 세포의 세포용해 활성 결과를 나타낸다. 이와 같이, 레날리도마이드와 더불어 7일 또는 14일간 사전 배양된 항-BCMA CAR+ T 세포는 레날리도마이드 존재 하 사전배양하지 않은 세포와 비교해 더 뛰어난 세포용해 활성을 나타내었다. 상기 공여자에서 레날리도마이드와 더불어 14일 또는 21일간 사전 배양된 항-BCMA CAR+ T 세포에서 7일에 비해 전체적으로 감소한 사멸 효능이 관찰되었다. 상기 공여자에서 7일 또는 14일간 레날리도마이드의 전처리 후 항-BCMA CAR+ T 세포의 세포용해 활성에 대한 유사한 효과가 관찰되었다; 상기 공여자에서 레날리도마이드 전처리 21 후의 세포용해 활성은 관찰되지 않았다. 도 23B에서 나타나있듯이 모든 시점에서 상기 공여자의 레날리도마이드와 더불어 사전 배양된 세포에서 항-BCMA CAR+ T 세포의 증가된 사멸 효능이 관찰되었다.

[1076] 실시예 12 PD-1 발현과 PD-L1 시그널에서 레날리도마이드의 효과

[1077] [0705] 대표적인 건강한 공여자 또는 다발성 골수종 환자 유래 물질의 샘플로부터 생산된 항-BCMA CAR-T 세포는 레날리도마이드 $1\mu\text{m}$ 또는 대조군 중 1의 존재 하에서 7일 동안 비드: CAR+ T 세포 비율 1:1로 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ BCMA-Fc 컨쥬케이트 비드 (실시예 9에 기재된 대로 생산)와 함께 배양되었다. 상이한 조건하에서 배양된 CAR T 세포의 CD25, PD-1, Tim3 그리고 Lag3의 발현(대체 CAR 마커에 항체를 사용)이 유세포 분석에 의해 측정되었다.

[1078] [0706] 레날리도마이드의 존재 또는 부재하에서 비드로 사전 자극된 이러한 항-BCMA CAR- T 세포 또는 유사한 공여자 샘플로부터 생산되어 새롭게 해동된 항-BCMA CAR-T 세포는 탈색, 세척 및 $1\mu\text{m}$ 레날리도마이드 또는 대조군의 존재 하에서 RPMI-8226 표적 세포 (현미경으로 추적하기 위해 뉴라이트 레드(NLR)로 라벨링)와 함께 배양되었다. 특히, 레날리도마이드의 존재 하에서 전처리가 행해진 전처리된 세포는 레날리도마이드의 존재 하에서 표적 세포와 함께 배양되었으며; 마찬가지로, 대조군의 존재 하에서 전처리가 행해진 전처리된 세포는 대조군의 존재 하에서 표적 세포와 함께 배양되었다. 공동 배양 후 적색 형광 시그널에 의해 정해진 것과 같이 7일에 걸쳐 생존 가능한 표적 세포를 측정함으로써 세포용해 활성이 평가되었다. 대조군의 존재 하에 비드로 사전 자극된 항-BCMA CAR T 세포에 대한 사멸 백분율이 표준화되었다. 사이토카인 생산은 24시간 동안 표적 세포와의 배양 후 상등액으로부터 ELISA에 의해 측정되었다. 실험은 3명의 공여자에 대해 두 번씩 수행되었다. 선형 고정 효과 또는 혼합 효과 모델은 고정 효과로 처리된 치료, 공여자 그리고 시간과 무작위 효과로 처리되고 동일한 동물에서 유래된 반복 측정이 도출된 시간으로 내포된 동물에 의해 세포용해 활성과 사이토카인 생산에 대한 래

날리도마이드 치료의 중요성을 측정하기 위해 사용되었다. P 값은 전체 모델을 관심 효과가 없는 모델에 반해 관심효과가 있는 모델과 비교한 우도 비율 검사에 의해 얻어졌다.

[1079] [0707] 도 24A는 CAR 항원-특이적 세포용해 활성의 결과를 나타내며 도 24B는 공동배양으로 BCMA 비드에 의해 사전 자극된 항-BCMA CAR-T 세포(새롭게 해동된(비 사전자극된) 항-BCMA CAR-T 세포와 비교)의 사이토카인 생산 결과를 레날리도마이드의 존재 대 부재 하에서 배양된 세포를 비교해 나타낸다. 사전 자극된 CAR T 세포는 새롭게 해동된 항-BCMA CAR T 세포와 비교해 감소한 세포용해 활성($P = 2.1 \times 10^{-4}$)과 사이토카인 생산 ($P = \text{IFN-}\gamma$ 에 대해 .03)을 나타냈다. 전처리와 후속 공동배양에서 레날리도마이드가 없는 경우 사전 자극된 CAR-T 세포는 새로운 CAR-T 세포보다 줄어든 세포 사멸과 사이토카인 생산을 나타내며, 이는 만성 사전 자극이 기능적 장애를 초래함을 나타낸다. 이러한 결과는 BCMA-컨쥬게이트 비드에서 사전 자극에 의해 유도된 탈진-유사 표현형과 일치한다. 사전 자극기간 동안의 레날리도마이드의 존재는 세포용해 기능을 유지시켰으며 ($P = .04$) 사전 자극기간 동안 대조군에 노출된 세포와 비교해 증가된 사이토카인 생산 경향이 있었다. (도 24B)

[1080] 이 분석에서 레날리도마이드의 존재는 레날리도마이드가 사전 자극된 CAR-T 세포에서 기능적 탈진-유사 표현형을 나타내는 효과를 감소시킬 수 있다는 관찰과 일치하였다.

[1081] [0708] 도 24C에 나타나있듯이 BCMA 비드로 7일간 자극된 항-BCMA CAR T 세포의 표현형이 측정되었으며 레날리도마이드의 추가는 3명의 건강한 공여자 ($P = 0.04$)를 통틀어 항-BCMA CAR T 물질의 CAR+ 생존 가능성을 현저하게 증가시켰다. 레날리도마이드의 추가는 7일 기간 동안 모든 공여자를 통틀어 전체 세포 수를 변화시키지 않았으며 대조군과 레날리도마이드 처리된 CAR T 세포 사이에 CAR+ 백분율의 현저한 차이가 관찰되지 않았다. 도 24D는 $1\mu\text{m}$ 레날리도마이드의 존재 또는 부재하에서 7일간 BCMA 비드로 자극 (전처리) 후 CD4+ 또는 CD8+ 항-BCMA CAR T 세포의 표면 CD25와 PD-1 발현 (평균 형광 밀도(MFI))의 유세포 분석의 대표적인 결과를 나타낸다. 이와 같이 결과는 레날리도마이드가 연장된 자극 후 BCMA-CAR-T 세포의 발현은 줄이고 CD25의 발현은 증가시킨다는 것을 나타낸다. 도 24E에 나타나있듯이 세 CAR T 공여자에 걸친 유세포 분석은 레날리도마이드의 추가가 CD4+ CAR+ 집단에서의 혼합 효과와 더불어 CD8+ 집단($P = 4.0 \times 10^{-4}$)에서 Tim3의 표면발현을 증가시킨다는 것을 나타내었다. CD4+와 CD8+ CAR+ 집단 양 쪽의 모든 공여자에 걸쳐 레날리도마이드는 CD25(CD4+와 CD8+; $P = 2.2 \times 10^{-16}$)와 Lag3 발현(CD8+ $P < 0.03$; CD4+ $P = 0.002$)에 대한 양성 백분율을 증가시켰다. 특히, PD-1+ 세포의 백분율 감소가 CD4+ 집단($P = 0.04$)에서 관찰되었고 3명의 공여자 중 2명에서 CD8+ 집단에서의 감소 또한 나타났다.

[1082] [0709] 또 다른 연구에서, 자극의 크기를 적정하기 위해 재조합 인간 BCMA-컨쥬게이트 비드가 다양한 농도로, 즉 CAR T 세포를 자극하는데 사용되었는바, 저($5\mu\text{g}/\text{mL}$), 중($50\mu\text{g}/\text{mL}$) 그리고 고($200\mu\text{g}/\text{mL}$) 자극이다. 중간 자극 조건에서 자극 후 24시간이 지나 분비된 사이토카인 농도가 측정되었으며 대조군과 비교해 IL-2와 TNF- α 의 200% 증가와 공여자에 따른 IFN- γ 의 증가(도 25A)가 관찰되었다. 세포는 $0.1\mu\text{m}$ 또는 $1.0\mu\text{m}$ 레날리도마이드 또는 대조군의 존재 하에서 BCMA 결합 비드로 24시간동안 자극받았다. 배양의 최종 시간에 단백질 수송 억제제가 추가되었고 세포는 세포 내 IL-2, IFN- γ 그리고 TNF- α 에 대해 염색되었다.

[1083] [0710] BCMA 비드로 활성화된 항-BCMA CAR T 세포는 사이토카인 생산에 대해 자극 수준-의존적 효과를 나타내었는 바, $5-\mu\text{g}$ BCMA 비드는 $50-\mu\text{g}$ 과 $200-\mu\text{g}$ -BCMA 비드에 비해 제한된 CAR T 이펙터 사이토카인 생산을 초래하였다. (도 25B) 레날리도마이드는 $\text{CD}4^+$ 와 $\text{CD}8^+$ CAR T 세포 양쪽에 대해 모든 자극 수준에서 IFN- γ ⁺와 TNF- α ⁺ 세포 내 염색 백분율을 증가시켰다. 자극의 크기는 레날리도마이드에 반응하여 IL-2를 증가시키거나 감소시켰으며, 레날리도마이드는 $50-\mu\text{g}$ 과 $200-\mu\text{g}$ 자극에서 IL-2^+ CAR⁺ T 세포의 백분율을 감소시키고 $5-\mu\text{g}$ 자극 조건에서 IL-2^+ CAR⁺ T 세포의 백분율을 증가시켰다. 자극이 없을 경우 레날리도마이드는 CAR T 사이토카인 생산에 영향을 주지 않았으며 이는 레날리도마이드에 의해 제공된 사이토카인 향상이 자극을 필요로 한다는 것을 나타낸다.

[1084] [0711] 또 다른 연구에서, CAR T 활성화 및 사이토카인 생산에 대한 레날리도마이드 유도 효능이 PD-L1-매개 억제를 무시할 수 있는지 여부를 탐구하기 위해 세포는 인간 재조합 PD-L1-Fc의 추가적인 결합의 존재 또는 부재 하에서 실시예 9에 기재된 대로 생산된 BCMA 비드의 존재 하에서 배양되었다. 건강한 공여자 또는 환자에서 유래한 CAR T 세포가 $1\mu\text{m}$ 레날리도마이드의 존재 하에서 24시간 동안 BCMA-컨쥬게이트 비드 또는 BCMA/PD-L1 결합 비드로 자극되었다. 상등액에서 사이토카인 생산이 측정되었다. 결과는 도 25C에 나타나있다. 도 25C에 나타나있듯이 건강한 공여자와 환자 공여자 양 쪽의 CAR T 세포에 대한 평가는 재조합 BCMA 비드에 재조합 PD-L1을 추가하는 것이 IFN- γ , IL-2 그리고 INF- α 를 감소시킨다는 것을 입증하였다. 레날리도마이드의 처리는 PD-L1의

존재 하에서 대조군 처리된 CAR T 세포 보다 사이토카인 분비 수준을 향상시키는 것으로 나타났다. 이 결과는 BCMA-컨쥬게이트 비드와 함께 배양된 항-BCMA CAR-T 사이토카인 생산이 PD-L1-매개 억제의 존재 하에서 레날리도마이드에 의해 증가한다는 결론과 일치한다.

실시예 13 레날리도마이드의 존재 또는 부재하에서 CAR T 세포에서의 유전자 발현과 염색질 접근성 분석

[1085] [0712] 레날리도마이드의 존재 또는 부재하에서 CAR T 세포의 자극 시 유전자 발현과 염색질 접근성이 측정되었다. 4명의 상이한 공여자로부터 생산된 항-BCMA CAR-발현 T 세포가 레날리도마이드($1\mu\text{M}$)의 존재 또는 부재 하에서 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ BCMA-컨쥬게이트 비드에 의해 24시간 (24hr + 자극) 또는 7일 (7일 + 자극)동안 자극되었다. 실험은 3 내지 4명의 공여자에게 두 번씩 수행되었다. CAR-발현 세포는 유전자 발현에 대해 RNA 시퀀싱(RNA-seq)에 의해 측정되었고 염색질 접근성 분석에 대한 시퀀싱(ATAC-seq)을 이용해 유전자 전이효소-접근 가능한 염색질을 분석하였다. 분석은 각 시점에서의 50,000개의 세포로 수행되었다.

[1087] [0713] RNA 시퀀싱은 배양된 항-BCMA CAR-발현 세포에서 분리된 RNA로부터 준비된 상보적 DNA(cDNA) 샘플로 수행되었다. ATAC-시퀀싱은 Buenrostro et al., Nat Methods. (2013) 10(12): 1213-1218.에 기재된 대로 일반적으로 수행되었다. 페어링된 말단 ATAC 판독값은 다듬어진 후 Bowtie2와 정렬되고 품질, 단편 길이, 복제 및 미토콘드리아 기여를 위해 필터링되었다. ATAC-시퀀싱 접근성 피크는 MACS2($q<0.01$)로 불러들였으며 일치 세트는 DiffBind를 이용해 2개 이상의 샘플에 존재하는 중첩 피크로부터 만들어졌다. 주요 성분 분석(PCA)는 DESeq2-표준화 수로부터 생성된 RNA-시퀀싱과 ATAC-시퀀싱 데이터 세트를 위해 수행되었다. 24시간 및 7일의 공여자 효과(공여자 1-4)와 치료 효과(레날리도마이드 대 대조군)를 모델링하여 차등식(RNA-시퀀싱을 위한 DE) 또는 일치 피크 접근성(ATAC-시퀀싱을 위한 DA)을 계산하였다. 차등 유전자 자리 선택 컷오프는 $q\leq 0.05$ 이며 \log_2 변화는 RNA-시퀀싱에 대해 ≥ 0.5 또는 ATAC-시퀀싱에 대해 $q\leq 0.1$ 이다. 유전자 존재론(GO)농축 분석이 수행되었으며, 각각의 처리 조건에서 공여자 효과를 설명하는 창의적 경로 분석 소프트웨어 (퀴아젠, Inc.)를 이용해 $q<0.1$ 에서 상이하게 발현되는 유전자의 서브세트에 대한 z-스코어가 정해졌다. 7일차 자극(d7+ 자극) ATAC-시퀀싱 데이터에 대해 일치 피크 세트를 배경으로 사용하여 호머 노프트웨어에 의해, 레날리도마이드의 존재 하에서 더 접근성이 높은 피크에 대한 모티프 축적 분석이 수행되었다.

[1088] [0714] RNA-시퀀싱 히트맵이 표준화된(백만 개당 전사) 발현 데이터에서 생성되었고, 조건 당 공여자에 대해 평균화되며, z-스코어를 이용해 하행 정규화되었다. 7일차에 DA 피크의 모티프 축적이 일치 피크 세트를 배경으로하여 호머에 의해 수행되었다.

[1089] [0715] 계놈 상의 유전자 발현 또는 염색질 접근성에 대한 전체 다양성을 나타내는 PCA의 결과가 도 26A(유전자 발현:RNA-시퀀싱 결과에 근거함)와 도 26B(염색질 접근성:ATAC-시퀀싱 결과에 근거함)에 나타나있다. 유전자 발현과 염색질 접근성의 다양성에 기여하는 주요 요소는 배양 시간과 자극의 존재라는 것이 관찰됨에 따라 그룹을 나타내기 위해 타원을 도시하였다. 레날리도마이드의 존재 하에 배양된 세포(원)는 레날리도마이드의 부재하에 배양된 세포(삼각형, 대조군)와 비교해 상이한 전체 유전자 발현과 염색질 접근성을 나타내었으며, 각 공여자와 배양 조건에서의 레날리도마이드의 치료 효과를 나타내었다. 레날리도마이드 치료에서, 변화의 일반적인 방향(삼각형과 원형 사이의 접선으로 나타냄)은 각 공여자에서 유사하였고 7일간 자극과 함께 배양된 세포에서의 변화의 정도가 24시간 동안 자극의 유무와 관계없이 배양된 세포의 변화와 비교하여 일반적으로 더 커졌다. 즉, PCA는 RNA-시퀀싱(도 26A)과 ATAC-시퀀싱(도 26B) 데이터 세트 양쪽에 대한 자극(자극 또는 무자극)과 시간(24시간 또는 7일)에 기반한 클러스터링을 입증하였다.

[1090] [0716] 공여자 대 공여자의 다양성을 확인한 후 24시간 또는 7일의 자극 이후 레날리도마이드의 역할이 조사되었다. 도 27A-27D는 레날리도마이드의 존재 하에서 유전자 발현의 변화(도 27A와 27B, 각각 자극 하에서 24시간과 7일의 배양에 따라) 또는 염색질 접근성(도 27C와 27D, 각각 자극 하에서 24시간과 7일간의 배양에 따라)을 나타낸다. RNA-시퀀싱 분석은 24시간에 작은 유전자 세트(214)의 조절억제 강화를 나타냈으며 레날리도마이드의 존재 하에서 7일간의 자극 후 더 많은 수의 변화된 유전자(583)를 나타내었다.(도 27A와 27B) ATAC-시퀀싱 분석은 24시간의 자극 후 레날리도마이드 처리와 연관된 제한적인 염색질 접근성 변화를 나타냈으며, 레날리도마이드 존재 하에서 7일의 자극 후 염색질 접근성 변화에 대한 급격한 프로파일의 변화와 부위의 증가(2804 피크에서 염색질 접근성 변화)를 나타낸다.(도 27C와 27D) 이러한 결과는 레날리도마이드 처리가 CAR-T 세포의 전사와 후생 유전학적 프로파일을 모두 바꾼다는 것을 나타낸다.

[1091] [0717] 레날리도마이드 처리와 관련된 특이적 전사 변화를 추가로 확인하기 위해, RNA-시퀀싱 데이터 세트에 유전자 존재론 분석을 적용하였으며, 상이하게 발현된 유전자가 풍부한 생물학적 시그널링 경로를 확인하였다. (도 28A와 28B) 생물학적 경로에 미치는 영향의 방향성과 중요성은 24시간(도 28A) 또는 7일(도 28B)에 나타나

있다. 결과는 레날리도마이드의 존재가 T 세포의 활성화와 시그널 전달에 관여하는 유전자의 발현을 증가시킨다는 것을 보여주었다. 결과는 레날리도마이드의 존재 및 부재에서 상이하게 조절되는 경로가 면역 시냅스-관련 유전자, 사이토카인 시그널링에 관여하는 유전자와 T 세포 활성화 경로에 관여하는 유전자의 풍부함을 나타낸다는 것을 밝혔다. 특히, T-세포의 화학 주성 (백혈구 세포 외 유출, 인테그린, ILK 그리고 CXCR4-관련 유전자 세트)과 관련된 경로, 세포 내 시그널링 그리고 세포 골격(Rac/Rho/Cdc42)는 대조군과 비교해 레날리도마이드의 존재 하에 24시간의 자극 내에서 조절억제가 강화된다. 또한 이들 데이터는 ICOS 관련 시그널링 경로의 증가를 뒷받침하며-이는 생체외에서 레날리도마이드로 처리된 말초혈액 단핵 세포의 CD3+ 집단에서 ICOS와 ICOSL의 증가를 나타내는 이전의 간행물과 일치하는 발견이다.(Gorgun et al. (2010) Blood, 116:3227-3237). 자극을 준지 7일 후 레날리도마이드는 Th1 T-세포 반응과 공동 자극과 관련된 경로의 조절억제를 강화하는 반면 Th-2 관련 유전자 시그널을 감소시켰다.

[1092] [0718] T 세포 활성화와 시그널 전달에 관여하는 유전자를 포함하는 유전자의 선택된 서브 세트에 대해, 염색질 접근성과 전사의 상관 관계 여부를 결정하기 위해 레날리도마이드의 존재 하의 유전자 발현과 염색질 접근성의 변화를 7일간 자극과 함께 배양한 세포와 비교하였다. 도 29는 두 방법 사이의 시그널의 일치를 나타내는 RNA-시퀀싱에 의해 측정된 상응하는 유전자 발현 변화에 대응해 도시된 각각의 염색질 접근성 피크(다이아몬드)와 각 유전자의 평균 염색질 접근성 변화(원)을 나타낸다. 공여자를 통틀어 IFN- γ 과 IL-2RA(CD25)와 관련된 다중 유전자 자리에 걸쳐 염색질 접근성이 현저한 증가가 관찰되었고, 이러한 변화는 전사의 현저한 증가와 상관 관계가 있었다. 중요한 것은 IFN- γ 과 CD25의 조절억제 강화가 만성 자극 실험의 이전 발견들을 뒷받침한다는 것이다. 또한, 레날리도마이드 처리에서 CD69와 CCR7 염색질 접근성과 유전자 전사의 감소가 관찰되었다.

[1093] [0719] 모티프 축적을 위한 ATAC-시퀀싱 데이터가 분석되었고 7일차 배양에서 레날리도마이드의 존재 하에 증가된 접근성을 나타내는 피크에 대한 모티프 축적 분석의 결과가 도 30에 나타나 있다. 다양한 전사 인자에 결합하는 것으로 예측되고, AP-1/Jun 및 핵 인자 kB를 포함해 T 세포 활성화와 시그널 전달에 관여하는 것으로 이해되는 모티프는 레날리도마이드의 존재 하에서 접근성이 증가된 피크를 축적하였다. 결과는 레날리도마이드의 존재 하에서 CAR-발현 T 세포의 기능적 활성의 증가와 일치한다.

[1094] [0720] 이론에 구속되지 않고, RNA와 ATAC 시퀀싱 연구는 CAR T 기능에서 레날리도마이드로 유도된 증가에 대한 가능한 메카니즘에 대한 여러 통찰을 제공하였다. 먼저, 자극 및 시간과 관련된 전사와 염색질 접근성 변화의 수는 레날리도마이드의 효과와 비교해 우세하였으며, 이는 전사 네트워크에 대한 레날리도마이드의 비교적 미묘한 효과를 나타낸다. 두 번째로, 레날리도마이드와 연관된 변화는 매우 광범위하여 세포골격 리모델링과 화학 주성과 관련된 전사의 초기 변화를 포함한다. 만성 자극 후 T2 반응, G2/M 체크포인트 그리고 ATM 연관 전사체의 감소와 더불어 Th1, 퍼옥시솜 중식체-활성화된 수용체 Y 그리고 액틴 세포골격-연관 유전자들의 증가를 포함하는 뚜렷한 전사 시그널이 나타났다. 이러한 효과는 레날리도마이드 처리와 세포주기 제어 및 T-세포 활성화를 위한 역할을 지원할 수 있다. 이전의 연구는 Th1 및 Th2 관련 시그널에 대한 효과 뿐만 아니라 세포골격 리모델링과 T-세포 이동에 관련된 요소의 변화를 입증하였다. 레날리도마이드에 의한 사이토카인 생산에서의 입증된 초기 변화는 동시에 기억과 효과기 기능을 향상시킬 수 있는 변경된 T-세포의 상태에 기여할 수 있다. 전반적으로 이러한 결과는 이전에 보고된 것 이외에 추가적인 요소가 세포 주기 조절의 가능한 변화를 포함해 CAR T 기능의 레날리도마이드-유도된 연장에 관여한다는 것을 시사한다.

[1095] [0721] ATAC-시퀀싱의 적용은 레날리도마이드의 잠재적 작용 메카니즘에 대한 추가적인 통찰을 제공하였다. 비록 자극과 시간 모두 염색질 접근성 변화에 주요 원동력이었으나, 레날리도마이드 처리는 T-세포 활성화와 만성 자극 이후의 기능과 연관된 모티프가 축적된 유전자 자리에서 염색질 접근성의 증가와 연관이 있었다. 이러한 후생유전학적 변화는 레날리도마이드와 함께 배양된 CAR T 세포에서의 현저한 기능적 변화와 일치하였다. 염색질 접근성 시그널의 변화는 T-세포 고갈과 관련이 있으며 T-세포 표면 리간드 발현과 비교해 더 강력한 지표일 수 있다. 이들 데이터는 레날리도마이드에 의한 만성 자극이 염색질 접근성과 IL-2 및 CD25 유전자 발현을 증가시키고 CCR7과 CD69의 유전자 발현과 염색질 접근성을 감소시킨다는 것을 입증하였다. 이전의 연구는 CCR7-발현 세포가 더 높은 수준의 IL-2를 생산한다는 것을 제안하였다; 그러나, 최근 연구는 IL2-경로가 레날리도마이드에 의해 독립적으로 바뀔 수 있으며 대안적인 T-세포 상태를 초래한다는 것을 나타내었다. T-세포 활성화의 마커인 CD69는 TNF- α 에 대한 CD69의 반응에 필요한 핵 인자 kB-반응성 요소를 가진다. CD69 관련 염색질의 종결과 전사체의 감소는 레날리도마이드와 함께 배양된 CAR T 세포에 의한 TNF- α 생산의 지속적인 증가에 대한 반응이거나, 레날리도마이드의 존재 하에서 증가된 활성화에 대한 T-세포의 반응일 수 있다. 레날리도마이드 처리된 세포는 T 세포 활성화 관련 인자의 증가한 전사 인자 모티프 축적을 입증하여 이들 세포가 지속적인 활성화 시그널에 노출되어 있다는 의견을 지지한다. 전반적으로 레날리도마이드로 유도된 CAR T 세포 상태는 증가한 IFN- γ

과 TNF- α 생산을 포함한 이펙터 T 세포 기능과 증가한 IL-2와 장기간 팽창을 포함하는 기억 T-세포 기능 두 요소를 포함한다.

[1096] 실시예 14 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에 CAR-발현 T 세포에서 이카로스 전사인자의 약력학적 반응의 평가

[0722] 항-CD19 CAR-발현 T 세포를 포함한 T 세포 조성물은 샘플에서 T세포(CD4+와 CD8+ 세포 포함)의 면역성 기반 선택을 포함하는 과정을 통해 건강한 성인 공여자 3명의 백혈구 샘플에서 생산되어 각각 CD8+와 CD4+가 축적된 두 조성물이 생산되었다. 세포는 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온 (화합물 1) 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 배양되었고 전사 인자 이카로스의 발현이 측정되었다.

[0723] 축적된 CD4+와 CD8+ 조성물의 세포가 항-CD3/항-CD28 비드로 별도로 활성화되고 항-CD19 CAR로 인코딩된 벡터로 랜티 바이러스를 형질도입시켰다. 항-CD19 CAR은 쥐 항체(FMC63에서 유래한 가역 영역)로부터 유래한 항-CD scFv, 면역글로불린 유래 스페이서, CD28에서 유래한 막관통 도메인, 4-1BB에서 유래한 공동자극영역과 CD3-제타 세포 내 시그널링 도메인을 함유하였다. 바이러스 벡터 내의 발현 구조는 절단된 수용체를 인코딩하는 서열을 포함하며, 이는 CAR 발현에 대한 대리 마커로 작용하고, T2A 리보솜 피부 서열에 의해 CAR 서열로부터 분리되었다. 이어서 형질도입된 절단은 세포 팽창을 위해 자극 시약의 존재 하에 별도로 배양되었다. 팽창된 CD8+와 CD4+는 개별적으로 제형화되고 동결보존하여 저장되었다. 각 공여자로부터의 동결보존된 CD4+와 CD8+ 항-CD19 발현 세포가 해동되었고 사용 전 약 1:1의 CAR+ CD4+ : CD8+ 비율로 결합되었다.

[0724] 생산된 CAR+ T 세포 조성물의 약 2.5×10^5 세포 (1:1 비율로 결합한 CD4+와 CD8+ T 세포)가 CAR 특이적인 시약으로 밤새 자극되었고 레날리도마이드 (100 nM - 10,000 nM), 화합물 1(10 nM - 3000 nM) 또는 대조군과 함께 37°C, 5% CO₂에서 밤새 배양되었다. 화합물 1과 레날리도마이드의 평가된 농도는 보고된 임상 C_{max}와 C_{min}을 포함하였다. 배양 후 CD4, CD8과 CAR 발현을 위한 대리 마커의 표면 발현과 CD4+CAR+ 또는 CD8+CAR+ 세포의 세포 내 이카로스 수준을 측정하기 위해 항-CD19 CAR 발현 T 세포가 항체로 염색되고 유세포 분석에 의해 분석되었다. 이카로스의 중앙 형광 밀도(MFI)값은 표준화되고 대조군과 대비한 백분율로 계산되었다.

[0725] 도 31에 나타나있듯이 화합물 1 또는 레날리도마이드와 함께 배양 후 세포 내 이카로스 발현의 농도의 존적 감소가 CD4+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포와 CD8+ 항-CD19 CAR-발현 T 세포 양쪽에서 관찰되었다. 레날리도마이드에 비해 화합물 1의 존재 하의 세포에서 이카로스 발현의 더 큰 감소가 관찰되었다. 이카로스 발현을 줄이기 위한 EC50은 억제제의 부재 하에서 이카로스 MFI를 최대 MFI의 50%로 감소시킨 억제제의 농도로부터 결정되어 계산되었다. 화합물 1과 레날리도마이드에 대한 EC50 값이 표 E5.에 나타나있다.

표 5

표 E5 CD4+CAR+ T 세포와 CD8+CAR+ T 세포에서의 이카로스 EC50 (nM)

	CD4+		CD8+	
	레날리도마이드	화합물 1	레날리도마이드	화합물 1
공여자 1	61.2	67	80.9	100.9
공여자 2	ND	41.5	ND	60.8
공여자 3	169.8	99.8	235.5	161.1

[1102] ND = 결정되지 않음 **실시예 15 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에 표적 세포와의 배양에 따른 CAR-발현 T 세포의 기능적 효과에 대한 평가**

[0726] 항-CD19 CAR-발현 T 세포 조성물(1:1 비율로 결합한 CD4+와 CD8+ 세포 포함)이 실시예 14에 기재되었듯이 실질적으로 생산되었고, 37°C, 5% CO₂에서 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온 (화합물 1)(10 nM, 100 nM, 500 nM, 그리고 1000 nM 농도), 레날리도마이드 (100 nM, 1000 nM, 그리고 10,000 nM 농도) 또는 대조군의 존재 하에서 인간 CD19(K562.CD19)로 형질도입된 표적 K562 세포와 함께 배양되었다. 사이토카인 발현, 표적 세포 용해와 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 표면 마커의 발현이 측정되었다.

A. 사이토카인 생산

[0727] 사이토카인 생산을 측정하기 위해 1×10^5 항-CD19 CAR+ 세포 (1:1 비율로 결합한 CD4+와 CD8+ T 세포)

가 위에서 언급한 것처럼 레날리도마이드 또는 화합물 1의 존재 또는 부재 하에서 K562.CD19 표적 세포와 E:T 비율 5:1 또는 2.5:1로 함께 배양되었다. 24시간 후 상등액을 거두어 IFN-γ, IL-2 그리고 TNF-α 사이토카인 생산에 대해 분석하였다.

[1106] [0728] 도 32A(화합물 1)과 32B(레날리도마이드)에 나타나있듯이, 사이토카인 생산은 E:T 비율 5:1 및 2.5:1에서 대조군과 비교해 농도 의존적으로 레날리도마이드 또는 화합물 1 각각의 존재 하에서 증가하였다. 상이한 공여자 간에 사이토카인 수준의 차이가 있었다. 화합물 1 처리는 동등한 농도의 레날리도마이드 처리에 비해 여러 조건에서 더 많은 사이토카인을 생산하는 결과를 나타냈다. 그 증가는 웰치의 보정 실행과 함께 비상 모수 t-테스트로 정해진 2.5:1 및 5:1 E:T 비율로 동등한 농도의 레날리도마이드와 비교해 100 nM 및 1000 nM 화합물 1의 존재 하에서 사이토카인 생산이 증가한다는 것을 결정하여 통계적으로 중요하며, 표 E6을 보아라. (2.5:1 E:T에서의 P값/ 5:1 E:T에서의 P값)

표 6

[1107] [0729] 표 E6 화합물 1 또는 레날리도마이드로 처리한 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 사이토카인 생산

	공여자1		공여자 2		공여자3	
농도 (nM):	100	1000	100	1000	100	1000
IFN-γ	***/*	*/ns	ns/ns	ns/***	***/***	***/***
IL-2	**/*	*/*	**/	ns/ns	ns/*	ns/ns
Y-Z-α	***/*	***/***	**/	***/***	**/*	**/**

[1108] $p \leq 0.05$: *; $p \leq 0.01$: **; $p \leq 0.001$: ***; ns: 현저하지 않음

B. 세포용해 기능

[1110] [0730] 세포용해 기능을 측정하기 위해 1×10^5 또는 5×10^4 항-CD19 CAR+ 세포 (1:1 비율로 결합한 CD4+와 CD8+ T 세포)가 위에서 언급한 것처럼 레날리도마이드 또는 화합물 1의 존재 또는 부재 하에서 K562.CD19 표적 세포와 E:T 비율 5:1 또는 2.5:1로 함께 배양되었다. K562.CD19 표적 세포는 현미경으로 추적하기 위해 뉴라이트 레드로 형질도입되었다. 세포용해 활성은 5일 동안 적색 형광 시그널(Incucyte®라이브 세포 분석 시스템, 에센 바이오사이언스)로 생존 가능한 표적세포의 손실을 측정하여 평가되었다. 사멸 지수는 죽:1/AUC를 사용해 결정되었고 대조군(100% 사멸로 설정)과 함께 배양된 표적세포와 공동 배양된 CAR+ 세포에 대해 정규화되었다.

[1111] [0731] 도 33에서 나타나듯이 화합물 1과 레날리도마이드는 일반적으로 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 세포용해 기능에 대해 제한적인 효과를 가진다. CAR이 2.5:1의 E:T 비율을 함유하는 공동 배양처럼 더 많은 항원의 존재 하에서 자극받을 때 화합물 1과 레날리도마이드는 특정 공여자에서 항-CD19 CAR-발현 세포의 세포용해 활성을 약간 줄인다. CAR이 5:1의 E:T 비율을 함유하는 공동 배양처럼 더 적은 항원의 존재 하에서 자극받을 때 표적 세포에 대한 항-CD19 CAR=발현 T 세포의 세포용해 활성에서의 작지만 일관된 증가가 공여자 2에 대해 고농도의 화합물 1 또는 레날리도마이드세포의 존재 하에서 배양된 세포에서 관찰되며, 반면 공여자 1과 공여자 3에게는 아무 효과가 관찰되지 않는다.

C. T 세포 표면 마커의 발현

[1113] [0732] 다양한 T 세포 마커의 표면 발현을 측정하기 위해 1×10^5 K562.CD19 표적 세포가 항-CD19 CAR+ 세포 (1:1 비율로 결합한 CD4+와 CD8+ T 세포)와 위에서 언급한 것처럼 레날리도마이드 또는 화합물 1의 존재 또는 부재 하에서 E:T 비율 5:1 또는 2.5:1로 함께 배양되었다. 24시간 후 CAR-발현 T 세포가 CD3, CD4, CD8과 CAR 발현을 위한 대리 마커로 염색되었고, 또한 다음의 표면 마커: CD69, CD107a, PD-1, CD25, CD62L, CCR7, CD45RO, CD27 및 LAG3로 염색되었다.

[1114] [0733] CD4+ CAR-발현 T 세포와 CD8+ CAR-발현 T 세포의 선택 마커의 표현 수준이 대조군 공동배양과 비교해 일 반적으로 2배 미만으로 변경되었다. 비록 모든 공여자와 E:T 비율을 통틀어 CD45RO의 측정된 기억 마커 발현이 증가하였고 CD27은 감소하였으나 레날리도마이드 또는 화합물 1에서 마커 발현의 변화는 공여자 의존적이다. CD27의 발현은 화합물 1 또는 레날리도마이드에 관해 농도 의존적으로 조절억제가 약화되었다. CD69와 LAG3의 발현은 공여자 3에서 유래한 세포를 화합물 1과 배양한 후 농도 의존적으로 증가하였으나 동일한 공여자에서 유래한 CAR+ 세포를 레날리도마이드와 배양한 경우 그렇지 않았다. 다르게 평가된 활성화 마커의 발현은 레날리도

마이드 또는 화합물 1로 처리된 공여자에서 변하지 않은 채로 유지되었다. 결과는 화합물 1과 레날리도마이드가 CAR+발현 T 세포의 초기 활성화 표현형을 본질적으로 조절할 가능성이 있다는 관찰과 일치한다.

[1115] 실시예 16 화합물 1과 레날리도마이드의 존재 하에서 항-이디오타입 항체 자극에 따른 CAR-발현 T 세포의 표면 마커 발현과 사이토카인 생산의 평가

[0734] 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 자극에 따른 사이토카인 생산과 표면 마커 발현을 측정하기 위해 유사한 연구가 실시예 15에 기재된 대로 수행되었으나, 항-이디오타입 항체로 CAR-발현 세포가 자극되는 것은 제외되었다. 항-이디오타입 항체는 공동 배양에서 가변적 자극 수준을 시뮬레이션하기 위해 사용되었으며, 이는 항원의 발현이 K562.CD19 세포에서 균일하게 높기 때문에 K562.CD19 표적세포로는 일반적으로 불가능하다.

[0735] 항-CD19 CAR-발현 T 세포 조성물(1:1 비율로 결합한 CD4+와 CD8+ T 세포)은 실시예 14에 기재된 대로 실질적으로 생산되었다. 약 1×10^5 CAR-발현 세포가 0, 0.3, 3 및 30 μ g/ml 농도의 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 scFv에 특이적인 항-이디오타입 항체로 미리 코팅된 96-웰 플레이트에 추가되었다. 이들 세포는 37°C, 5% CO₂에서 화합물 1(100 nM와 1000 nM 농도), 레날리도마이드(500 nM와 5000 nM) 또는 대조군의 존재 하에서 배양되었다. 사이토카인 발현과 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 표면 마커의 발현이 측정되었다.

A. 사이토카인 생산

[0736] 자극된 배양의 성충액을 24시간 후 모아 사이토카인 생산을 분석하였다. 도 34A와 34B에서, 화합물 1 또는 레날리도마이드의 부재 하에서의 사이토카인 생산의 수준(대조군)을 점선으로 나타냈다. 도 34A와 34B에 나타나있듯이, IFN-γ, IL-2 그리고 TNF-α 생산이 화합물 1 또는 레날리도마이드 각각의 처리에 따라 대조군과 비교해 증가하였다. 상기 증가는 3 μ g/ml 항-이디오타입 항체로 인한 자극의 중간 정도에서 특히 분명하다.

B. T 세포 표면 마커의 발현

[0737] 항-CD19 CAR-발현 T 세포에서의 표면 마커 발현이 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 다양한 농도의 항-이디오타입 항체와 더불어 4일간 배양된 후 측정되었다. CAR-발현 T 세포는 CD3, CD4, CD8 그리고 CAR 발현을 위한 대리 마커로 염색되었고, 또한 다음의 마커:CD25, PD-1 그리고 CD69로 염색되었다.

[0738] 도 35A와 35B는 화합물 1의 존재 하에서 자극된 세포로서 CD4+와 CD8+ CAR-발현 세포 각각의 세포 표면 마커 발현을 나타내며, 도 36A와 36B는 레날리도마이드의 존재 하에서 자극된 세포로서 CD4+와 CD8+ CAR-발현 세포 각각의 세포 표면 마커 발현을 나타낸다. 도면에서 화합물 1 또는 레날리도마이드의 부재 하에서의 표면 마커 발현(대조군)은 점선으로 나타냈다. 이처럼, 일부 공여자 유래 CAR-발현 세포에서 화합물 1과 레날리도마이드의 존재 하에 CAR를 통한 자극의 정도에 따라 CD4+와 CD8+ CAR-발현 T 세포에서의 표면 마커 CD25와 CD69의 증가가 관찰되었다. 적어도 한 명의 공여자에게서 유래한 세포에서 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에 PD-1의 발현이 증가하였으나, 다른 공여자들로부터 생산된 세포에서는 PD-1 수준이 변하지 않거나 감소하였다. 준-최적 용량의 항-이디오타입 항체 0.3 μ g/ml에 화합물 1 또는 레날리도마이드를 추가하여 CAR 발현을 위한 대리 마커의 발현의 증가가 관찰되었으나, 대리 마커에 대한 더 고농도의 항-이디오타입 항체 발현에서는 변하거나 감소하였다.

[1123] 실시예 17 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에서 연속 자극 후 CAR-발현 T 세포의 팽창 가능성 및 표면 마커 발현의 평가

[0739] 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 연속 자극이 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온 (화합물 1)과 레날리도마이드의 단기간 및 장기간 효과를 측정하기 위해 수행되었다. 항-CD19 CAR-발현 T 세포 조성물(1:1 비율로 CD4+와 CD8+ T 세포를 포함)은 실시예 14에 기재된 대로 실질적으로 생산되었다. 생산된 CAR+ T 세포 조성물은 웰 당 1×10^5 세포로 96-웰 플레이트에 추가되었으며 37°C, 5% CO₂에서 두 가지 상이한 이팩터와 표적 (E:T) 비율인 10:1, 2.5:1로 화합물 1, 레날리도마이드 또는 대조군의 존재 하에서 방사능 처리된 적색 형광 양성 표적 K562.CD19세포와 함께 배양되었다. 배양은 화합물 1 (10, 100 또는 500 nM), 레날리도마이드 (100 또는 1000 nM) 또는 대조군의 존재 하에서 수행되었다. 3-4일마다 (각 새 회차의 시작) 세포가 계수되었다. 이후 세포를 모아서 신선한 배지, 동일한 농도의 새롭게 추가된 화합물 1 또는 레날리도마이드 그리고 새롭게 방사능처리된 K562.CD19 표적 세포와 함께 1×10^5 항-CD19 CAR-발현 세포에 재플레이팅하였다. 이는 7회의 연속 자극에 대해 반복되었으며, 세포는 다양한 시점에서 표면 마커 발현, 세포용해 활성 및 팽창

가능성에 대해 측정되었다.

A. 표면 마커의 발현

[1125] [0740] 선택 표면 마커의 발현이 4일(즉, 1번재 자극 후 4일)과 28일(즉, 7번재 자극 후 4일)에 세포에서 측정되었다. 특히, 모든 세포는 유세포 분석에 의해 CD3, CD4, CD8 그리고 CAR 발현을 위한 대리 마커와 다음의 표면 마커: CD69, CD107a, PD-1, CD25, CD62L, CCR7, CD45RO, CD27 및 LAG3에 대해 분석되었다.

[1126] [0741] 화합물 1과 레날리도마이드와 함께 배양된 CD4+와 CD8+ CAR-발현 세포에서의 측정된 표면 마커의 변화가 비록 발현 변화는 4일에 비교해 28일에 더 뚜렷하였으나, 모든 공여자와 E:T 비율에서 다양하게 관찰되었다. 4일에 CD25와 LAG3은 화합물 1 또는 레날리도마이드 처리에 따라 모든 세 공여자를 거쳐 조절억제가 강화되었고, 4일에 비해 28일에 세포에서 더 큰 감소가 관찰되었다. CCR7은 처리된 그룹을 통틀어 28일에 일반적으로 감소하였다. 이는 화합물 1 또는 레날리도마이드의 존재 하에 표적 세포의 배양이 T 세포 생산물을 말단 분화된 이펙터 전사인자와 관련된 표현형으로 유도했을 가능성과 일치한다. PD-1은 화합물 1 또는 레날리도마이드의 처리 후 4일과 28일에 모든 공여자와 양 E:T 비율에서 특정한 정도로 조절억제가 감소하였고 28일에 세포에 더 큰 조절억제 감소가 나타났다. 도 37A와 37B에 나타나있듯이 CD28의 발현은 모든 세 공여자로부터의 CD4+ 및 CD8+ CAR-발현 T 세포에서 증가하는 농도의 화합물 1 및 레날리도마이드 각각의 존재 하에 용량 의존적으로 감소하였다. 이와 함께, 4일에 비교해 28일의 표면 마커의 변화는 장기간 처리에 따라 CAR+ T 세포에 영향을 미치는 화합물 1과 레날리도마이드의 능력과 일치한다.

B. 세포용해 기능

[1127] [0742] 연속 자극 24일 후, 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 세포용해 활성이 실시예 15B에 기재되어있듯이 일반적으로 측정되었다. 도 38에 나타나있듯이, 화합물 1과 레날리도마이드의 장기간 처리는 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 세포용해 활성을증가시킬 수 있다.

C. 팽창

[1128] [0743] CAR+ T 세포의 팽창 가능성에 대한 화합물 1과 레날리도마이드의 영향을 평가하기 위해 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 세포 수가 각 회차의 자극 후 계수되었고 세포 더블링이 계산되었다.

[1129] [0744] 도 39A에 나타나있듯이, 2.5:1 E:T 비율에서, 500 nM 농도의 화합물 1로 처리된 항-CD19 CAR-발현 T 세포는 모든 공여자에 대해 3-4회차의 자극으로 처리된 대조 그룹으로서 유사한 세포 수를 가졌다. 유사한 결과가 10:1 E:T 비율의 두 공여자에게서 관찰되었다. 화합물 1의 500 nM 더 높은 농도에서, 후속 회차의 CAR+ 세포의 더블링 수는 처리되지 않은 대조 그룹보다 더 낮았다. 반면 더 낮은 농도인 10nM와 100nM의 화합물 1로 처리하고 24일 후, 항-CD19 CAR-발현 T 세포의 세포 수는 3명의 공여자 중 두 명에 대한 미처리 대조군보다 높았다. (도 39B)

[1130] [0745] 도 40A에 나타나있듯이, 1000 nM 레날리도마이드로 처리한 세포에서 2.5:1 E:T 비율에서, 더 낮은 세포 더블링이 공여자들 중 2명에서 관찰되었고 이후 회차의 자극이 있을 때까지 관찰되지 않았다. 이 결과는 화합물 1과 레날리도마이드의 활성의 차이를 나타내는 바, 500 nM 화합물 1은 이 E:T 비율에서 모든 공여자에 거쳐 세포 수를 감소시켰다. 10:1 E:T 비율에서, 모든 공여자에 의해 생산된 세포에 대해 1000 nM 레날리도마이드의 존재 하에서 3-4회차 자극받은 후 감소된 세포 더블링이 관찰되었다. (도 40A) 도 40B에 나타나있듯이, 더 낮은 농도인 100 nM의 레날리도마이드의 처리는 3명의 공여자 중 2명의 CAR+ T 세포를 증가시켰다.

[1131] [0746] 이 결과는 CAR-발현 T 세포에 대한 생리학적-연관된 농도의 화합물 1 또는 레날리도마이드의 장기간 처리가 CAR-발현 T 세포의 장기간 팽창 가능성을 증가시킨다는 것과, 고농도는 장기간 성능에 해로울 수 있다는 관찰과 일치한다.

실시예 18 생체 내에서 화합물 1과 결합된 CAR-발현 T 세포의 항-종양 효능의 평가

[1132] [0747] 화합물 1과 결합한 CAR-발현 T 세포의 항-종양 효능이 종양 이종이식 모델을 관찰함으로써 측정되었다. 1:1 비율로 결합된 CD4+와 CD8+ T 세포를 포함한 항-CD19 CAR-발현 T 세포 조성물이 실시예 1에 기재되어있듯이 실질적으로 생산되었다. T 세포 조성물은 3명의 상이한 공여자로부터 생산되었다.

[1133] [0748] NOD.Cg.Prkdc^{scid} IL2rg^{tm1Wjl}/SzJ (NSG) 쥐에 반딧불 루시퍼라제 (Raji-ffluc)로 형질감염된 0.5×10^6 라지 림프종 종양 세포(CD19를 발현하는 불멸화된 인간 B 림프구 종양 세포주)를 정맥 내(i.v.) 투여하였다. 종양 생착을 6일 동안 발생시키고 생물발광 영상을 사용해 확인하였다. 7일째, 쥐는 치료를 받지 않거나, 저용량(0.5

$x 10^6$ 세포) 또는 고용량(1.0×10^6 세포)의 항-CD19 CAR-발현 세포의 단일 정맥 내(i.v.) 주사를 맞았다. 한 연구 그룹("동시"로 지정)에서 쥐는 CAR-발현 세포의 투여 하루 전 복강 내 투여를 통해 0.3mg/kg 용량의 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온 또는 대조군을 투여받았으며, 이는 연구기간 동안 하루에 한 번 계속되었다. 두 번째 그룹 ("지연"으로 지정)에서 쥐는 14일부터 복강 내 투여를 통해 0.3mg/kg 용량의 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페페리딘-2,6-디온 또는 대조군을 투여받았으며 이는 CAR-발현 T 세포 발현의 정점 이후이고 투여는 연구기간 동안 하루에 한 번 계속되었다. 종양 크기는 매 10일마다 생물발광에 의해 측정되었다. 생물 발광 영상을 위해 쥐는 PBS ($15\mu\text{g}/\text{g}$ 몸무게)와 섞은 루시페린 기질 (칼리퍼라이프 사이언스, 흑킨튼, MA)을 복강 내 (i.p.) 주사로 투여받았다. 평균 광도 ($\text{p/s/cm}^2/\text{sr}$)가 정해졌다.

[1138] [0749] 본 연구에서, 화합물 1과의 결합은 "동시" 그룹과 "지연" 그룹에서 CAR-발현 세포 단독으로 투여하는 것에 비해 종양 크기를 줄이고 생존 데이터를 향상시킨다는 것이 관찰되었다.

[1139] [0750] 본 발명은 예를 들어 발명의 다양한 측면을 설명하기 위해 제공된 특정 개시된 구체예의 범위로 제한하려는 것이 아니다. 기재된 조성물과 방법의 다양한 변형이 여기에 수록된 설명과 가르침에서 명백해질 것이다. 그러한 변형은 본 개시의 진정한 범위 및 사상을 벗어나지 않고 실시될 수 있으며 본 개시의 범위 내에 속하도록 의도된다.

[1140]

서열

SEQ ID NO.	SEQUENCE	DESCRIPTION
1	ESKYGPPCPCCP	스페이서 (IgG4 헌지) (aa) 호모 사파엔스
2	GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCCTGCCCT	스페이서 (IgG4 헌지) (nt) 호모 사파엔스
3	ESKYGPPCPCCPGQPREPVQVYTLPPSQEEMTKNQVSLLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEGNVFSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSLGK	헌지-CH3 스페이서 호모 사파엔스
4	ESKYGPPCPCCPAPPEFLGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTIPEVTCVVVDSQEDPEV QFNWYVDGVVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPVQVYTLPPSQEEMTKNQVSLLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEGNVFSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSLGK	헌지-CH2-CH3 스페이서 호모 사파엔스
5	RWPESPKAQQASSVPTAQPKAEGSLAKATTAPATTERNTGRGGEEKKEKEKEEEQEE RETKTPECPHSHTQPLGVYLLTTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAG KVPTGGVEEGLLERHNSNGSQHSRLLTLPRL WNAGTSVTCTLNHPSPLLPQRQLMALREPAAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAASWLCE VSGFSPNILLMMILEDQREVNTSOFAPAREPPQPGSTTFWAWSVLRLVPAPPSPQP ATYTCVVSHEDSRILLNASRSLEVSYTVDH	IgD-헌지-Fc 호모 사파엔스
6	LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	T2A 인공
7	RKVCNGIGIGEKFDSLISINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLD PQEELDILKTVKEITGFLLIQAMWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSL NITSLGLRSLKEISDGDIISGNKNLICANTINWKKLFGTSGQKTKIIISNRGENS CKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRCVVDKCNLLEGEPRFVENS ECIQCHPECLPQAMNITCIGRGPDNCIQCAYHIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVW KYADAGHVCHLCHENCTYGCCTGPGCLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLVVALG IGLFM	tEGFR 인공
8	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (수탁번호 P10747의 아미노산 153-179) 호모 사파엔스
9	IEVMYPPFYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (수탁번호 P10747의 아미노산 114-179) 호모 사파엔스
10	RSKRSLRHSDYMMMTPPRGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28 (P10747의 아미노산 180-220) 호모 사파엔스
11	RSKRSGGHSDYMMMTPPRGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28 (LL에서 GG로) 호모 사파엔스
12	KRGRKKLLYIFKQPFMRFPVQTTQEDGCSRFPPEEEGGCCL	4-1BB (Q07011.1의 아미노산 214-255)

[1141]

		호모 사파엔스
13	RVKFSRSADAPAYQQGQNOLYNENLGRREEYDVLKDRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 계타 호모 사파엔스
14	RVKFSRSAEPPAYQQGQNOLYNENLGRREEYDVLKDRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 계타 호모 사파엔스
15	RVKFSRSADAPAYKQGQNOLYNENLGRREEYDVLKDRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 계타 호모 사파엔스
16	PGGG-(SGGG) 5-p- 여기서 p 는 프로린, G 는 글리신이고 S 는 세린이다	링커
17	GSADDAAKKDAAKKDGS	링커
18	MLQMAGQCSQNEYFDSSLHACI PCQLRCSSNTPLTCQR YCNASVTNSVKGTA	인간 BCMA 의 세포외 도메인 (GenBank No. NP_001183.2)
19	GGGGS	링커 서열
20	EKSSDRTHTCP PCPAPEAEGAPS VFLF PPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDP EVKFNWYVLDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRUVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEW ESNGQPFENNYKTT PPLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	변형된 인간 IgG1 Fc
21	MPLL LPLL WAGALA	CD33 시그널 웹타이드
22	MPLL LPLL WAGALA M QMAGQCSQNEY FDSSLHACI PCQLRCSSNTPLTCQR YCNASVTNSVKGTA NAGGGSPKSSDKTHTCP PCPAPEAEGAPS VFLF PPPKPKDTL MISRTPEVTCV VVDVSHEDP EVKFNWYVLDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRUVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESENQPFENNYKTT PPLSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	BCMA-Fc 작게물
23	EGRGSLLTCGDVEENPGP	T2A
24	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
25	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
26	QCTNYALLKLAGDVEENPGP	E2A
27	VKQTILNF DLLKLAGDVEENPGP	F2A
28	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLD PQE DILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSL MTSLLRLRSLEIISDGVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSQGQTKIIISNRGENS CKATGQVCHALCSPCGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKQNLLEGEPREFVENS ECIQCPCECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVW KYADAGHVCHLCHPNCTYGTGPGLLEGCPINGPKIPSIA TGMVGALLLLLVALG IGLFM	tEGFR 인공
29	ESKVGP PCPPCPAPPVAGPSVFLF PPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDP EVKFNWYVLDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRUVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESEN QPFENNYKTT PPLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	한지-CH2-CH3 스페이서 호모 사파엔스
30	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKA SGYTFDTYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTET REPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQG TSVTWS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
31	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIIHWYQQKPGQPPTLIQLAK SNVQTGVPARFSGSGSRDFTLTI D PVEEDDVAVYYCLQSRTI PRTFGGGT KLEI K	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA

32	QIQLVQSGPDLLKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMWINTYT GESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFA YWQQGTLVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
33	DVVMTQSHRFMSTSVDGRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSAASYRY TGVFDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVVYCQHYSTPWTFGGGTKLDIR	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
34	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIYPGD SDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGT LTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
35	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQR PSGVFDRFSCSKSGTASLAIISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTIVL G	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
36	EVQLVQSGAEMRKPGASLKLCKASGYTFIDYYYYWWRQAPGQGLESMGWINPNS GGTNYAQKFQGRVIMTRDTISIATYMEPLRSDDTAMYYCARSQRDGIMDYWGQ GTLVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
37	QSALTQPAVSASPGQSIATCTGTSVDGWYQQHPGKAPKLMIIYEDSKRPGVWS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSSLVFGGGTKLTIVLG	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
38	EVQLVQSGAEVKKPGSSVVKVSCKASGGTFESSYAISSWURQAPGQGLEWMGRIIPIL GIANYAQKFQGRVITMDEDTSTDATYMEPLLRSDDTAVYYCARSGYSKSIVSYM YWQQGTLVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
39	LPVLTQPPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSNISSNIGSNVFWYQQLPGTAPKLVIVRNQR PSGVFDRFSSVSKSGTASLAIISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGIKTVL G	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVVKVSCKASGGTFSSYAISSWURQAPGQGLEWMGRIIPIL GTANYAQKFQGRVITIADESTSTAYMEPLLRSDDTAVYYCARSGYGSPWEDSW GQGTLVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
41	QAVLTQPPPASGTPGQRVTISCSCGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYNNQR PSGVFDRFSCSKSGTASLAIISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTVL LG	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
42	QVQLVQSGAEVKKPGASVVKVSCKASGYTFTDYYMHWURQAPGQGLEWMWINPNS GGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTPLRSDDTAVYYCARSGYVLDKWGQ GTLVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
43	QSVLTQPPPVSAGPQRVTIISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNQN RPSGVFDRFSGSKSGTASLAIITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGIVFGTGTKVTV LG	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
44	DYGVS	FMC63 CDR H1
45	VIWGSETTYVNSALKS	FMC63 CDR H2
46	YAMDYNG	FMC63 CDR H3
47	HYYYGGSYAMYD	FMC63 HC-CDR3
48	RASQDISKYLN	FMC63 CDR L1
49	SRLHSGV	FMC63 CDR L2
50	HTSPRLHS	FMC63 LC-CDR2
51	GNTLPYTFG	FMC63 CDR L3
52	QQGNTLPYT	FMC63 LC-CDR3
53	EVKLQESEGPGLVAPSQSLSVTCTVGVSPLDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVINGSE TTYYNSALKSPRLTIICKDNSKSQVFLKMNSLQTDOTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYW GQGTLVTVSS	FMC63 VH
54	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTWKLLIVHTSRLH SGVPSRFSGSGSGTDSLTISNLQEDIAITYFCQQGNTLPYTFGGGTKEIT	FMC63 VL
55	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTWKLLIVHTSRLH SGVPSRFSGSGSGTDSLTISNLQEDIAITYFCQQGNTLPYTFGGGTKEITGST SGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVGVSPLDYGVSWIRQP PRKGLEWLGVIWGSETTYVNSALKSPRLTIICKDNSKSQVFLKQMSLQTDOTAIYYC AKHYYYGGSYAMDYWQGQGTSVTVSS	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	EVKLQQSGAELVLRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGD GDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAIFYCARKEITISSVVDFYFD YWGGTITVTVSS	SJ25C1 VH
63	DIELTQSPKFMSTSVDGRSVTCKASQNVTNVANYQQKPGQSPKPLIYSATYRN SGVPDRFTGSGGTDFTLITINVQSKDLADYFCQQYMRPYTSGGGTKLEIKR	SJ25C1 VL
64	GGGGCGGGGGGGGS	링커
65	EVKLQQSGAELVLRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGD GDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAIFYCARKEITISSVVDFYFD YWGGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIELTQSPKFMSTSVDGRSVTCKASQN VGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGGTDFTLITINVQSKDL ADYFCQQYMRPYTSGGGTKLEIKR	SJ25C1 scFv
66	YYYYGGSYAMDY	FMC63 HC-CDR3
67	HTSRLHS	FMC63 LC-CDR2
68	QQGNLTLPYT	FMC63 LC-CDR3
69	gacatccagatgaccccagacacacccatggccagctggccgaccgggg tgaccatcagtcggccggccagccaggacatcagcaagtacctgttatca gcagaagcccgacggcacccgtcaagctgttatctaccacaccaggccggctgcac agccggctgtccggccggcttagccggcagccgtccggccaccgactacagccctga ccatctccaaacttggaaacggatataccatccacacttttgtccagccaggccaa catactggccatcacacccattttggccggggaaacaaaggctggaaatcacccggccacc tccggcagccgcaagccgtggcagccggcaggccggcagccaaaggccggggatgtaaac tgcaggaaaaggcccccttggccctgggtggcccccagccagagactgtggctgaccctg ccacccgtggccggctgtccgtccggccactacccgttgatccggccggcc cccaaggaaaggcccttggaaatggccggccgtatctggccggccggcc cccaaggaaaggcccttggaaatggccggccgtatctggccggccggcc acaacacggccctgtggccggccgtggccggccgtatctggccggccggcc gtgtttctgtggccggccgtggccggccgtatctggccggccggcc cccaaggactactacccggccggccgtatccggcccatctactactgtc ccacccgtggccggccgtggccggccgtatctggccggccggcc ccacccgtggccggccgtggccggccgtatctggccggccggcc	scFv를 인코딩하는 서열
70	GSTSGSGKPGSGEGGSTKG	링커
71	GGGS	링커
72	GGGGCGGGGGGGGGGS	링커
73	GSTSGSGKPGSGEGGSTKG	링커
74	SRGGGGSGGGGGGGGLEMA	링커
75	MALPVTALLLPIALLLHARPF	CD8a 시그널 펩타이드
76	METDTLLLWVLLWVPGSTG	시그널 펩타이드
77	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSG GSTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEMGVFDIWGQ GTMTVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
78	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGGTDFTLITISSLPEPEDFAVYYCQRISWPFTFGGGTKVEIK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
79	QVQLVETGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDG SNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGLWLWYFD LWGRGTLTVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
80	DIVMTQSPLSLPEVTPGEPEPASTISCRSSQSLHLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL GSNRASGPVDPRTSGSGSGTDFTLKISRVEAEVGVYYCMQGLGLPLTFGGGTKE IK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
81	QVQLVQSGAELVKKPGAVKVSKASGYTFTSYMMHWVRQAPGQGLEWMGIIINPGG GSTSYAQKFKQGRVTMTRDTSTVYMELSSLRSEDATVYYCARESWPMDFWGQGT TVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA

82	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRA TGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYAYPTFGGGTKVEIK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
83	QLQLQESECPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWIRQPBGKGLEWIGSISY SGSTYYNPSLKSRTVTISVDTSKNQFSKLKLSSVTAADTAVYYCARGRGYATSLAFD IWQQGTMVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
84	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQEDFAVYYCQQRHWWPTFGGGTKVEIK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
85	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWRQAPGKGLEWVSTISSSS STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSGEHLIFDWG QGTIVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
86	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQEDFAVYYCQQRFYYPWTFGGGTKVEIK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
87	QVQLVESGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWURQAPGKGLEWVAVISYDG SNKYADSVKGRFTISRDNSKNLILYLQMNSLRAEDTAVYYCARTPEYSSSIWHYY YWQQGTLVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
88	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGSSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQEDFAVYYCQIQYTFPPFTFGGGTKVEIK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
89	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISSWURQAPGQGLEWMGGIPIF GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTPEYSSSIWHYY YGMDVWGQGTIVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
90	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLVYSSNNKNLAWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDFRGSGSGTDFTLTISSLQAEADVAVYYCQQFANTPFTFGGGTKV EIK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
91	QVQLVESGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWURQAPGKGLEWVAVISYDG SNKYADSVKGRFTISRDNSKNLILYLQMNSLRAEDTAVYYCVKGEPLQEPFYDYG DWVGQGTIVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
92	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSAASTRA TGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQHHWVPLTFGGGTKEIK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
93	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISSWURQAPGQGLEWMGRIIPI GIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGGYSHMWSED WGQGTIVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
94	LPVLTQPPSASGTFGQRVTISCGRSSNIGNSNSVNWYRQLPGAPKLLIYSSNNQR PFGVVPVRFSGSKSGTISASLAISCLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKV LG	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
95	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDVSINWURQAPGQGLEWMGWINTET REPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDYSYAMDYWGQG TLVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
96	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCREASESVSVIGAHLIHWWYQQKPGQPPKLLIYLA SNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAEADRAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKEIK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
97	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSG STYYAASVKGRTFISRDNSRNNTLYLQMNSLRPEDATAIYYCSAHGGESDVWGQGT IVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
98	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQEDFAVYYCQSYSTPYTFGGTKEIK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
99	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWURQAPGKGLGWVSGISRSG ENTYYADSVKGRFTISRDNSKNLILYLQMNSLRDEDTAVYYCARS PAHYGGMDVW GQGTIVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
100	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLPEDASAVYYCQQVHSSPSWTFGQGTKEIK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
101	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSG STYYAASVKGRTFISRDNSRNNTLYLQMNSLRPEDATAIYYCSAHGGESDVWGQGT IVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
102	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQ	가변 경쇄 (VL)

	TGVPSRFSGSGSGTDFLTLTINSLQPEDIGTYCCQYESLPLTFGGGTKEIK	항-BCMA
103	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRA PGKGLEWW SGIVYSG STYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGESDVGQGTT VTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
104	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLS CRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSR ASGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTTKEIK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
105	QIQLVQSGPELKPGETVKISCKASGYTFHYSMNWWVKQAPGKGLKWMGRINTE GVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCNSNDYLYSLDFWGQG TALTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
106	DIVLTQSPPLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLTYWYQQKPGQPP TLLIQLA SNVQTGVPARFSGSGSRIDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTI PRTFGGGTKLEI K	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
107	QIQLVQSGPELKPGETVKISCKASGYTFHYSMNWWVKQAPGKGLKWMGRINTE GEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCNSNDYLYSCDYWGQG TALTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
108	DIVLTQSPPLAMSLGKRATISCRASESVS VIGAHLIH WYQQKPGQPP KLLIYLA SNLETGVPARFSGSGSGTDFLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTI PRTFGGGTKLEI K	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
109	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMWIYFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDT SINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDW QGTMVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
110	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKS QSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYK VSNRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIVYYCAETSHVPWTFGQGTTKLE IK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
111	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMWIYFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDT SINTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDW QGTMVTVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
112	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYK VSNRFGVPDRFSGSGGADFTLKISRVEAEDVGIVYYCAETSHVPWTFGQGTTKLE IK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
113	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTLDYYAIGWFRQAPGKERE REGVICISRS GSTYYADSVKGRFTISRDNAKKTVYLMQIISLKPEDTAAYYCAAGADC SGYLRDYE FRQQGTQTVSS	항-BCMA sdAb
114	IEVMPFPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	CD28 스페이서
115	IYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCN	CD8a TM
116	LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	CD28 스페이서 (질단침)
117	PTTTPAFPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACD	CD8a 헌자
118	TTTPA FPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACD	CD8a 헌자
119	FVPVFLPAKPTTTEAPRPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACD	CD8a 헌자
120	DTGLYICKVELMYPFPYLGIGNGTQIYVIDPEPCPDSD	CTLA4 헌자
121	FLLWILA AVSSGLFFYSLFLTAVS	CTLA4 TM
122	QIKESLRAELRVTERAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLV	PD-1 헌자
123	UGVYGGLLGSILVLLWULAVI	PD-1 TM
124	GLAVSTISSFFFFPGYQ	Fc감마-RIIIa 헌자
125	EPKSPDKTHCOPPCPAPPVAGPSVFLFPPPKDKTILMIARTPEVTCVVWDVSHEDP EVKFNWYVDGVVEVHNAKTKPREEQYNS TYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEW ESNCQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	IgG1 헌자
126	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMS WVRQAPGKGLEWW SAISGSG GSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQ GTMVTVSSGTS GSGKGPGSGEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSV SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFLTISLEPEDFA	항-BCMA CAR

	VYYCQQRISWPFTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPS KPFWVLVVGVLACYSLLVTVAFFIIFWVRSKRSRLLHSDYMMTPTRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDIMAEEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR	
127	EIVLTQSPATLSSLSPGERATLSCRASQSVSRYLANYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRISWPFTFGGGTKVEIKRG TSGGKPGSGEGSTKGEVQILLESQGGTQPGGSRLSCAASGFTFSSYAMSWSVRQ APGKGLEWVSAISGQGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLPAEDTAVY YCARAEMGAVFDIWGGMTVMSAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPS KPFWVLVVGVLACYSLLVTVAFFIIFWVRSKRSRLLHSDYMMTPTRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDIMAEEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
128	QVQLVESGGVVQPGRSPLSCAASGFTFSSYGHHWVRQAPGKGLEWAVISYDG SNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYFD LWGRGTLTVVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGDIVMTQSPSLPFTPGEPASISCRS SQSSLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLIYLGSNRAASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQGLPLTFGGGTKEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHL PSPLFPGPSKPFWVLVVGVLACYSLLVTVAFFIIFWVRSKRSRLLHSDYMMTPT RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDIMAEEAYSEIGMKGERRRGKGD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
129	DIVMTQSPSLSLVTPFGEPAISCRRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLIYL GSNRASGPDRFSGSGCTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLPLTFGGGTKE IKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGCQVQLVESGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDGTYLGGLWYFDLWGRGTLTVVSSAALDNEKSNGTIIHVKGKHL PSPLFPGPSKPFWVLVVGVLACYSLLVTVAFFIIFWVRSKRSRLLHSDYMMTPT RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDIMAEEAYSEIGMKGERRRGKGD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
130	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTSYMMHWVRQAPGQGLEWMGIINPGG GSTSYAQKFQGRVTMTRDSTSITVYMEPLLSEDTAVYYCARESWPMDDVWGQGT TVTIVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVY YCQQVAAYPTFGGGTKEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLEPGPSKPF WVLVVGVLACYSLLVTVAFFIIFWVRSKRSRLLHSDYMMTPTRRPGPTRKHYQP YAPPDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDIMAEEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
131	EIVMTQSPATLSSLSPGERATLSCRASQSVSSNLANYQQKPGQAPRLLIYGASTRA TGIPARFSGSGSGTETFLTISSLQSEDFAVYYCQQYAAVPTFGGGTKEIKRGST SGSGKPGSGEGSTKQGVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTSYMMHWVRQA PGQGLEWMGIINPGGSTSYYAQKFQGRVTMTRDSTSITVYMEPLLSEDTAVYY CARESWPMDDVWGQGTIVTSSAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLEPGPSKPF WVLVVGVLACYSLLVTVAFFIIFWVRSKRSRLLHSDYMMTPTRRPGPTRKHYQP YAPPDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDIMAEEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
132	QLQLQESGPGLVKPSETLSSLCTVSGGISISSSSYYWGIRQPPGKGLEWIGSISY SGSTYYNPSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGRGYATSLAFD INGQGTMVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVLTQSPATLSSLSPGERATLSCR ASQSVSSYLAQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEP EDFAVYYCQQRHWPPPTFGGGTKEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPPLF PGPSKPFWVLVVGVLACYSLLVTVAFFIIFWVRSKRSRLLHSDYMMTPTRRPGP TRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDIMAEEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR

133	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQS VSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRH VWPPTFGGGTKVEIKRGS TSGSGKGCGSGEGSTKGQLQLQESGPGLVKPSETISLTCTVSGGSISSSSYWGN RQPPGKGLEWIGSISYS GESTYYNP S LKS RVT ISVDT SKNQFS LKLSSVTAADITAV YYCARGRGYATSLAFDIWGQGMVTVSSAALDNEKNSNGTIIHVKGKHLCPSPLF PGPSKPEFWLVVVGGVLACYSLLVTVAIFIIFWVRSKRSPLLHS DYMNMTPRRP GP TRKHYQPYAPP RDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRRE EYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRNPKQEGLYNE LQKD KMAEAYSEIGMKGEERRRGKGHD GLYQ GLSTATKDTYDALHM QALPPR	장-BCMA CAR
134	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSTISSSS STI YYADSVKG RFT ISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YCARGSQEH LIFD YWG QGTLVTVSSG STSGSGKGPGSGEGSTKG EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQS VS RYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDF AVYYCQQR F Y PWTFGGGT KVEIKR AALDNEKNSNGTIIHVKGKHLCPSPLF PG SKPF FWLVVVGGVLACYSLLVTVAIFIIFWVRSKRSRLLHS DYMNMTPRRP GP TRK HYQPYAPP RDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRRE EYDVLD KRR GRDPEMGGKPRRNPKQEGLYNE LQKD KMAEAYSEIGMKGEERRRGKGHD GLYQ GLS TATKDTYDALHM QALPPR	장-BCMA CAR
135	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQS VSR YLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQR F Y PWTFGGGT KVEIKRGS TSGSGKGCGSGEGSTKG EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQS VS RYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDF AVYYCQQR F Y PWTFGGGT KVEIKR AALDNEKNSNGTIIHVKGKHLCPSPLF PG SKPF FWLVVVGGVLACYSLLVTVAIFIIFWVRSKRSRLLHS DYMNMTPRRP GP TRK HYQPYAPP RDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRRE EYDVLD KRR GRDPEMGGKPRRNPKQEGLYNE LQKD KMAEAYSEIGMKGEERRRGKGHD GLYQ GLS TATKDTYDALHM QALPPR	장-BCMA CAR
136	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISTYD SNKYYADSVKG RFT ISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAV YCARGSQEH LIFD YWG YWGQGTIVT VSSG STSGSGKGPGSGEGSTKG D IQLT QSPSS USAVGDRV TICRA SQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVBSRFSGSGSGTDFTLTISSLP EDFATYYCQO IYTFFFTFGGGT KVEIKR AALDNEKNSNGTIIHVKGKHLCPSPLF PGPSKPEFWLVVVGGVLACYSLLVTVAIFIIFWVRSKRSRLLHS DYMNMTPRRP GP TRKHYQPYAPP RDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRRE EYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRNPKQEGLYNE LQKD KMAEAYSEIGMKGEERRRGKGHD GLYQ GLSTATKDTYDALHM QALPPR	장-BCMA CAR
137	DIQLTQSPSSVSASVGDRV TICRA S QG ISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYGA SSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQ O IYTFFFTFGGGT KVEIKRGS TSGSGKGCGSGEGSTKG QVQLVESGGV VQPGRSI RLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAVI SYDGSN KYYADSVKG RFT ISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAV Y CARTDEWSGSPFGLIDYWGQGTIVT VSSAALDNEKNSNGTIIHVKGKHLCPSPLF PGPSKPEFWLVVVGGVLACYSLLVTVAIFIIFWVRSKRSRLLHS DYMNMTPRRP GP TRKHYQPYAPP RDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRRE EYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRNPKQEGLYNE LQKD KMAEAYSEIGMKGEERRRGKGHD GLYQ GLSTATKDTYDALHM QALPPR	장-BCMA CAR
138	QVQLVQSGAEVKKBGGSSVKVSKCKASGGTFSSYAI SW VRQAPGQGLEWMGGIIP IF GTANYAQKFQGRVTTI TADEST STAYMELSSLRSE DTAV YCARTPEYSSSIW HYY YGM DWQGTTIVT VSSG STSGSGKGPGSGEGSTKG DIVMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWA STRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISLQAEDVAVYYCQ QFAHTPFTFGGGT KVEIKR AALDNEKNSNGTIIHVVK GKHLCPSPLFPGPSKPFWLVVVGVLACYSLLVTVAIFIIFWVRSKRSRLLHS DY MNMTPRRP GP TRKHYQPYAPP RDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN L GRRE EYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRNPKQEGLYNE LQKD KMAEAYSEIGMKGEERR RGKGHD GLYQ GLSTATKDTYDALHM QALPPR	장-BCMA CAR
139	DIVMTQSPDSLAVSLGERATI NCSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QFAHTPFTFGGGT K EIKRGS TSGSGKGPGSGEGSTKG QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKCKASGGTFSSY ISWVRQAPGQGLEWMGGIIP IF GTANYAQKFQGRVTTI TADEST STAYMELSSLR SE DTAV YCARTPEYSSSIW HYY GM DWQGTTIVT VSSAALDNEKNSNGTIIHVVK	장-BCMA CAR

	GKHLCPSPLFPGPSKPFWVLLVVVGVLACYSLLVTVAIFIIFWVRSKRSPLLHSY MNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAVRSRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNL GRREEYDVLKDRGRDPMEGGKPRRKNPQEGLYNELQKDCKMAEAYSEIGMKGER RGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR	
140	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWWAVISYDG SNKVYADSVKGRTIISDNISKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCVKGPLQEEPYDYGM DVWGQGTIVTVSSGSGTSGSGKPGSGEGSTKGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSOR ASQSVSNLAWYQQKPGQAFRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQ SEDFAVYYCQQHHWPLTFGGGTKEVIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP FPGPSPKPEWVLLVVVGVLACYSLLVTVAIFIIFWVRSKRSPLLHSYDMNMTPRRG PTRKHYPYAPPRDFAAVRSRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPMEGGKPRRKNPQEGLYNELQKDCKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLY QGLSTATKDTYDALHMQLPPR	한-BCMA CAR
141	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRA TGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHHWPLTFGGGTKEVIKRGS TSGGGKPGSGEGSTKGQVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAVISYDGNSKYYADSVKGRTIISDNISKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCVKGPLQEEPYDYGMDVWGQGTIVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP FPGPSPKPEWVLLVVVGVLACYSLLVTVAIFIIFWVRSKRSPLLHSYDMNMTPRRG PTRKHYPYAPPRDFAAVRSRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPMEGGKPRRKNPQEGLYNELQKDCKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLY QGLSTATKDTYDALHMQLPPR	한-BCMA CAR
142	QSALTQPASVASSPGQSIASIISCTGTSSDVWGYQQHKGAKPLMIYEDSKRPGV NRFGSGSKSGNTIASLAIQGLQAEDADYYCSNSNTRSSSTLVFGGGTKLTVGSRG GSGGGGGGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG APGQGLESMGWNPNSGGTNYAQKFQGRVITMTRDTSTIAYMELSLRLSDDTAMY YCARSQRDGYMDWQGQTLTVTSSAAAIEVMPYPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL PSLFFPGPSKPEFWVLLVVVGVLACYSLLVTVAIFIIFWVRSKRSPLLHSYDMNMT RRPGPTRKHYPYAPPRDFAAVRSRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREE YDVLKDRGRDPMEGGKPRRKNPQEGLYNELQKDCKMAEAYSEIGMKGERRRGK DGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR	한-BCMA CAR
143	QSVLTPPSVSAGPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN RPSGVDRFSGSKSGTSASLAIQGLQAEDADYYCQSYDSSLGSGYVFGITGKVT LGSRGGGGGGGGGGGGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG YMHNVQAPGQRLWEMGWINENSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSTNTGYMELTRL SDDTAVYYCARSPYSGVLDKWQGQTLTVTSSAAAIEVMPYPPYLDNEKSNGTIIH VKKGKHLCPSPFLFPGPSPKPEFWVLLVVVGVLACYSLLVTVAIFIIFWVRSKRS DYMNTPRRGPTRKHYQPYAPPRDFAAVRSRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNEL NLGRREEYDVLKDRGRDPMEGGKPRRKNPQEGLYNELQKDCKMAEAYSEIGMK RGGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR	한-BCMA CAR
144	SYELTQPSSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQR PSGVDRFSGSKSGTSASLAIQGLQAEDADYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTV LGSRGGGGGGGGGGGGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYCARSPYSGFDNWQGQTLTVTSSAAAIEVMPYPPYLDNEKSNGTIIHVKG KHLCPSPFLFPGPSPKPEFWVLLVVVGVLACYSLLVTVAIFIIFWVRSKRS DYMNTPRRGPTRKHYQPYAPPRDFAAVRSRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNEL LGGRREEYDVLKDRGRDPMEGGKPRRKNPQEGLYNELQKDCKMAEAYSEIGMK GKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR	한-BCMA CAR
145	LPVLTQPSSASGTPGQRVTISCGSSSNIGSNSVNWYQQLPGAAPKLLIYTNNQR PPGVFVRFSGSKSGTSASLAIQGLQAEDADYYCATWDNNLNVHYVFGITGKVT LGSRGGGGGGGGGGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG AISWVQAPCQGLEWMRIIPIILGIANYAQKFQGRVITIADKSTSTATMELSSLR SEDTAVYYCARGGYYSHDMWSEDWQGQTLTVTSSAAAIEVMPYPPYLDNEKSNGT IIHVKGKHLCPSPFLFPGPSPKPEFWVLLVVVGVLACYSLLVTVAIFIIFWVRS KRSRLHSYDMNMTPRRGPTRKHYQPYAPPRDFAAVRSRVKFSRSADAPAYQQQNQ YNELNLGRREEYDVLKDRGRDPMEGGKPRRKNPQEGLYNELQKDCKMAEAYSEIGM KGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR	한-BCMA CAR

146	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQR PSGVPDFSGSKSGTSASLAISGLSEDEADYYCAAWDDSLSAFYVFGTGTKVTV LGSRGCCGGSGGGSGGGGLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARSGYGSYRWEWSWGQGTLVTVSSAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSPLFPGPSPKPFVWLUVVGGVLACYSLLTVAFIIFWRSRSRLL HSDYMMTPTRRPGPTRKHYQPYAPPDFAAFRSRVFKFSRSADAPAYQQGQNQLYN EMLNLGRREEEYDVLDRGRDPMEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
147	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCGSSSNIGSNVNVYRQLPGAPKLLIYSNNQR PPGVPDFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDNINLVYVFGTGTKVTV LGSRGCCGGSGGGSGGGGLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARSGYGSYRWEWSWGQGTLVTVSSAAAPTTPAPRPPTPAPTIAS QLSLRPEACRPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTQEDGCSCRFPEEEEAGGCELRVKFSRSAEPPAYQQ GQNQLYNELNLGRREEEYDVLDRGRDPMEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMK YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
148	SYELTQPPSASGTPGQRVTISCGSSSNIGSHSVNVYQQLPGTAPKLLIYTNNQR PSGVPDFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVL GSRGCCGGSGGGSGGGGLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLSKICKGSGYFTSYW IGWVRQMPGKGLEWMGIIPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYCARYSGSFDNWQGTILTVSSAAAPTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNKRGRKLL YIFKQPFMRPVQTQEDGCSRFPEEEEAGGCELRLVFKFSRSAEPPAYQQGQNQLY NELNLGRREEEYDVLDRGRDPMEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
149	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYTNNQR PSGVPDFSGSKSGTSASLAISGLSEDEADYYCAAWDDSLSAFYVFGTGTKVTV LGSRGCCGGSGGGSGGGGLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARSGYGSYRWEWSWGQGTLVTVSSAAAPTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNKR RKKLLYIFKQPFMRPVQTQEDGCSRFPEEEEAGGCELRLVFKFSRSAEPPAYQQ QNLNQLYNELNLGRREEEYDVLDRGRDPMEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
150	QSVLTQPPSUSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSN RPSGVPDFSGSKSGTSASLAITGLQAEDDEADYYCQSYDSSLSCGYVFGTGTKVTV LGSRGCCGGSGGGSGGGGLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDY YMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSSGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLR SEDTAVYYCARSPYSVGLDKWQGTILTVTVSSAAAPTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNKR KLLYIFKQPFMRPVQTQEDGCSRFPEEEEAGGCELRLVFKFSRSAEPPAYQQGQN QNLNQLYNELNLGRREEEYDVLDRGRDPMEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
151	QSALTQPSVSASFQSTAISCTGSSDVGKYQQHPGKAPKLLIYEDSKRPSGV NRPSGSKSGNTASLTISLQAEDEADYYCQSYDSSLSCGYVFGTGTKVTV GSGGGSGGGGLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASLKLCKASGYFTIDYYVYWMRQ APGQGLESMGWINPNSSGTNYAQKFQGRVTIMTRDTSSNTGYMELTRLR YCARSQRDGYMDYWGQGTILTVTVSSAAAPTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNKRGRKLLYIFK QPFMRPVQTQEDGCSRFPEEEEAGGCELRLVFKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELN LGRREEEYDVLDRGRDPMEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKER RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
152	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKEFGQPPTLLIQLA SNVQTVPARFSGSGSRDFTLTIIDPVEEDDVAVVYCLQSRITPRFGGGTKLEI KGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELKPKGETVVKISCKASGYFTDYSINW VKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDT ATYFCALDYSYAMDYWGQGTSTVSSAAAPTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA	한-BCMA CAR

	HLDWDRSRDHYVFTGTKLTVLESKYGPPCPCCPAPPEVGAPSFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVUVQSQEDPEVQFNWYVGDGVEVHNAKTKPREEQFQSYTRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGFLPSIEKTISAKGQPREPVQVTLPPSQEEMTKRNQVSLTCVKGFTPSDIAVEWESNQGPENNYKITPFLVDSDGSSFLYSLRVLKRSWQEGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVGGVLACYSLLTVTVAFTIFWVKRGRKKLLYIEKQPFMVPQTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQNLINELNLGRREYDVLDKRRGRDPREMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKDMAEAYSEIGMKGERPRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR	
159	SYELTOPPSASGTPGQVRMTMSCGTSNTSNSIGSHSVNWYQQLEGTAKPLLIYTNNQRPSGVPDFRSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAAWDGSLSNLGVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGGSGGGSGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPIGESLKISCKGSGYSFSTSYWIGWVRPMGPKGLEWMGTYIPGSDTPTSPSPSFQGHVITISADKSI STAYLQWSLKA SDTAMYCARYGSFSFDNWQGQTLTVSSESKGYPFCPPCPAPFVAGPSVFLFPKPKDTMLISRTPEVTCVVUVDSQEDPEVQFNWYVGDGVEVHNAKTKPREEQFQSYTRVVSLLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGFLPSIEKTISAKGQPREPVQVTLPPSQEEMTKRNQVSLTLCVKGFTPSDIAVEWESNQGPENNYKITPFLVDSDGSSFLYSLRVLKRSWQEGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVGGVLACYSLLTVTVAFTIFWVKRGRKKLLYIEKQPFMVPQTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQNLINELNLGRREYDVLDKRRGRDPREMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKDMAEAYSEIGMKGERPRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR	#-BCMA CAR
160	QSLTQPASVSPSGQSIASIAISCTGTSSESDVGWYVQHPKGAKPLMIYEDSKRPGVSNFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSNTRSSTLVLFGGGTKLTVLGSRGGGGGGGGGGGGGSGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASLKLSCAKSGYTIDYYVWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYIAQFKGRVTMTRDTISSTAYMELSLRLRSDDTAMYICARSQRDGYMDYIWQGQTLTVTSSSESKYGPFCPPCPAPFVAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVUVDSQEDPEVQFNWYVGDGVEVHNAKTKPREEQFQSYTRVVSLLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGFLPSIEKTISAKGQPREPVQVTLPPSQEEMTKRNQVSLTLCVKGFTPSDIAVEWESNQGPENNYKITPFLVDSDGSSFLYSLRVLKRSWQEGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVGGVLACYSLLTVTVAFTIFWVKRGRKKLLYIEKQPFMVPQTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQNLINELNLGRREYDVLDKRRGRDPREMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKDMAEAYSEIGMKGERPRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR	#-BCMA CAR
161	QSLTQPASVSPSGQSIASIAISCTGTSSESDVGWYVQHPKGAKPLMIYEDSKRPGVSNFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSNTRSSTLVLFGGGTKLTVLGSRGGGGGGGGGGGGGSGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASLKLSCAKSGYTIDYYVWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYIAQFKGRVTMTRDTISSTAYMELSLRLRSDDTAMYICARSQRDGYMDYIWQGQTLTVTSSSESKYGPFCPPCPAPFVAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVUVDSQEDPEVQFNWYVGDGVEVHNAKTKPREEQFQSYTRVVSLLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGFLPSIEKTISAKGQPREPVQVTLPPSQEEMTKRNQVSLTLCVKGFTPSDIAVEWESNQGPENNYKITPFLVDSDGSSFLYSLRVLKRSWQEGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVGGVLACYSLLTVTVAFTIFWVRSKRSRLSLHSDYNMTPRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGNQNLINELNLGRREYDVLDKRRGRDPREMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKDMAEAYSEIGMKGERPRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR	#-BCMA CAR
162	EVQLVESPCCGGGLVQPGSGSRLSLRSLCAVSGFCALSNHGMSWVRRAPEGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRTFTISRDNSRNTLYLQMNSLPEDETAIYVCSAHGGSDEVWGQGTTVVSASSGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFDTLTISSLQPEDFATIYCCQSYSTPYTFQGQTKWEIKITTPAPRPPPTAFTIASQPLSLRPEACRPAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVVLLSLLTLYCGRGRKKLLYIEKQPFMVPQTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQNLINELNLGRREYDVLDKRRGRDPREMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKDMAEAYSEIGMKGERPRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR	#-BCMA CAR
163	QVQLVESPCCGGGLVQPGSGSRLSLRSLCAVSGFCALSNHGMSWVRRAPEGKGLEWVSGIVYSGENTYYADSVKGRTFTISRDNSRNTLYLQMNSLPEDETAIYVCSAHGGSDEVWGQGTTVVSASSGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFDTLTISSLQPEDFATIYCCQSYSTPYTFQGQTKWEIKITTPAPRPPPTAFTIASQPLSLRPEACRPAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVVLLSLLTLYCGRGRKKLLYIEKQPFMVPQTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQNLINELNLGRREYDVLDKRRGRDPREMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKDMAEAYSEIGMKGERPRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR	#-BCMA CAR

[1152]

	MRPQTTQEEDGSCRFPEEEEGGCERVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLR REYDVLDKRRGRDPMEGGKPRRNQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
164	QVQLVESGGGLVQPQGGSRLRLSCAVSGFALSNHGMWSVRRAPGKGLEWVGIVYSG STYYAASVKGREFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPDETAIYYCOSAHGESDVWGQGT VTVSASGGGGSGGRASGGGGDIRLTQSPSPLSAVGDRVTITCQASEDINKFL NWYHQTPGKAFLKLIIYDASTLQTGVPSRSGSGSGTDFILTINSLQPEDIGTYC QQYESLPLTFGGGTKEIKTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAAGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITYCKRGRKKLLYIFKQPFMMPVQ QEEDGSCRFPEEEEGGCERVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLRREEYDVL DKRRGRDPMEGGKPRRNQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
165	EVQDVSQGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMWSVRRAPGKGLEWVGIVYSG STYYAASVKGREFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPDETAIYYCOSAHGESDVWGQGT VTVSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSIGSS LAWYQQKPGQAPRLLIMYGAASSRASGIPDRFSGSGSGTDFILTISLREPEACRPAA CQQYAGSPPFTFGGTTKEIKTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITYCKRGRKKLLYIFKQPFMMPVQ TTQEEDGSCRFPEEEEGGCERVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLRREEYD VLDKRRGRDPMEGGKPRRNQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
166	QIQLVQSGPELKPKGETVKISCKASGYIFTNFGMNWJKQAPGKGFKWMWINTYT GESYADDFKGRFAFSLETSASTYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFA YWGQGTIVTIVSAGGGGGGGGGGGGGSDVVMQSHRMSTSVDVRSITCRASQD VNIAVSWYQQKPGQSPKLILIFSASYRTGVPDFRTGSGSGADFTLTISSVQAEDL AVYYCQHYSTPWTIFGGTCKLDIKTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITYCKRGRKKLLYIFKQPFM PVQITQEEDGSCRFPEEEEGGCERVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLRREE EYDVLDDKRRGRDPMEGGKPRRNQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
167	QIQLVQSGPELKPKGETVKISCKASGYIFTDYSINWVKRAPGKGKWMWINTET REPAYAYDFRGRFAFSLETSASTYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDWGQG TSVTIVSAGGG INWVKRAPGKGKWMWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTYLQINNLKY EDTATYFCALDYSYAMDWGQGTSVTSSTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITYCKRGRKKLLYIFK QPFMRFVQTTQEEDGSCRFPEEEEGGCERVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELN LRREEYDVLDDKRRGRDPMEGGKPRRNQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
168	QIQLVQSGPELKPKGETVKISCKASGYIFTDYSINWVKRAPGKGKWMWINTET REPAYAYDFRGRFAFSLETSASTYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDWGQG TSVTIVSAGGG AHЛИHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFLTIDPVEEDDA IYSLCLQRRIPIRTFGGGTKEIKTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITYCKRGRKKLLYIFKQPFM VQITQEEDGSCRFPEEEEGGCERVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLRREE YDVLDDKRRGRDPMEGGKPRRNQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
169	QIQLVQSGPELKPKGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGKWMGRINTES GVPYADDFKGRFAFSLETSASTYLVINNLKDEDTASYFCSDNDLYSLDFWGQG TALTIVSAGGG SHЛИHWYQQKPGQPPKLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRIDFTLTIDPVEEDDA VYYCLQRRIPIRTFGGGTKEIKTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITYCKRGRKKLLYIFKQPFM VQITQEEDGSCRFPEEEEGGCERVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLRREE YDVLDDKRRGRDPMEGGKPRRNQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	한-BCMA CAR
170	QIQLVQSGPELKPKGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGKWMGRINTET GEPLYADDFKGRFAFSLETSASTYLVINNLKNEDTATFFCSNDLYSCDYWGQG	한-BCMA CAR

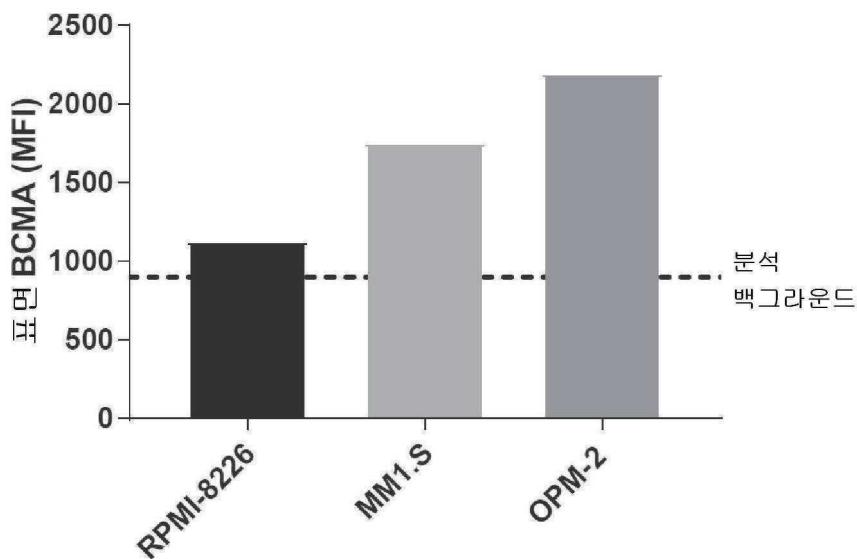
	TITLTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILG SHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQIGVPARFSGSGSRIDFTLTDIPVEEDOVA VYYCLQSRTIIPRTFGGGTKLEIKTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGKKLLYIFKQPFMNP VQTQEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDRGRDPEMGGKPRRKNEQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
171	DIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLA SNVQTGVPARFSGSGSRIDFTLTDIPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEI KGSTSGSKPGSCEGSGTKGQIQLVQSGPELKPKGETVKISCKASGYTFDYSINW VKRAPGKGKLMWGWINETREPAPAYDFRGRFASFLETSASTAYLQINNLKYEDT ATYFCALDYSYAMDYWGQGTSTVTSFVFPFLPAKPTTPAPRPPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNR SKRSRLHSYDMNMTRRPGPTRKHYQPYAPPDRFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDRGRDPEMGGKPRRKNEQEGLYNELQDKMAEAY YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	♀-BCMA CAR
172	QVQLVQSGAEVKKPGASVVKVSKCASGYSFDPDYYINWVRQAPGQGLEWMGIYFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDTINTAYMELSSLTSEDATAVYFCASLYDWDYFDWVG QGTMVTVSSSGGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGYYCSQSSSIYPWTFGQGTKLEIKGLAVSTIISFFPPGQYQIYIWAPLAGTCV LLLSLVITLYCKRGKKLLYIFKQPFMNPVQTTQEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRGRDPEMGGKPRRKNEQEG LYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	♀-BCMA CAR
173	QVQLVQSGAEVKKPGASVVKVSKCASGYSFDPDYYINWVRQAPGQGLEWMGIYFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDTINTAYMELSSLTSEDATAVYFCASLYDWDYFDWVG QGTMVTVSSSGGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGYYCSQSSSIYPWTFGQGTKLEIKITTPAPRPPPTPAPTIASQPLSLRPEACR AAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGKKLLYIFKQPF MRPVQTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REBEYDVLDRGRDPEMGGKPRRKNEQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	♀-BCMA CAR
174	QVQLVQSGAEVKKPGASVVKVSKCASGYSFDPDYYINWVRQAPGQGLEWMGIYFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDTINTAYMELSSLTSEDATAVYFCASLYDWDYFDWVG QGTMVTVSSSGGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGYYCSQSSSIYPWTFGQGTKLEIKEPKSPDKHTCPCCAPPVAGPSVFLFP KPKDTLMIABTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVENAKTKFREEQYNSTY RVVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFPDSIAVEWEENGQPENNYKTTTPVLDSDIGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPGKIIYIWAPLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGKKLLYIFKQPFMNPVQTTQEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRGRDPEMGGKPRRKNEQEGLYNEL QDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	♀-BCMA CAR
175	QVQLVQSGAEVKKPGASVVKVSKCASGYSFDPDYYINWVRQAPGQGLEWMGIYFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDTINTAYMELSSLTSEDATAVYFCASLYDWDYFDWVG QGTMVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGYYCAETSHVFWTFQGTKLEIKGLAVSTIISFFPPGQYQIYIWAPLAGTCV LLLSLVITLYCKRGKKLLYIFKQPFMNPVQTTQEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRGRDPEMGGKPRRKNEQEG LYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	♀-BCMA CAR
176	QVQLVQSGAEVKKPGASVVKVSKCASGYSFDPDYYINWVRQAPGQGLEWMGIYFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDTINTAYMELSSLTSEDATAVYFCASLYDWDYFDWVG QGTMVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGYYCAETSHVFWTFQGTKLEIKITTPAPRPPPTPAPTIASQPLSLRPEACR AAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGKKLLYIFKQPF	♀-BCMA CAR

	MREVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLR REYYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR	
177	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFDPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWYFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDATAVYFCASLYDYDWYFDWNG QGTMVTVSSCGGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTFGEPAISICKSSQSILVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFRSGSGGADFTLKLISRVEAE DVYVYYCAETSHFWTFGGTKELEIKEPKSPFDKTHTCPPCPAPPVACPSVFLFFP KPKDTLMIAARTPEVTKFNVYDVGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKITSKAKCQPPEQVYTLFPSR DELTQNQVSLTC1VKGFYPSDIAVEWESENQGPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIIYIWAPLAGTCGVLLLSL VITYCGRKRLKLYIFKQPFMRFVQITQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNENLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR	항-BCMA CAR
178	IYIWIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNHRN	CD8a TM
179	IYIWIWAPLAGTCGVLLSLVIT	CD8a TM
180	RAAA	연질 엔타이드
181	EVQLVSGGGLVKPGGLRLSCAASGFTSDYYMSWIRQAPGKGLEWWSYISSLG STIYYADSVKGRFTIISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGTYDYGQ GTIYTIVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
182	QSALTQPSAVSGSPGQSIITISCTGSSSDVGKYNLWSWYQQPPGKAKPLIITYDNK RPSGVSNRFSGSKSGNTATLTLISGLQGDDAEADYYCSSYGGSRSYVFGTGTKVTLV L	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
183	EVQLVQSGGGLVQPGRLRLSCTASGFTFGDYAMSFRQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAAASVKGRTIISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDXWGQ GTIYTIVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
184	DIQMTQSPAFSLASWGRDRVTITCPASQGISNYLAWYQQKPGNAPRLLIYSASTLQ SGVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSQLPEDFATYYCQQSYTSRQTFGPGRDLIK	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
185	EVQLVQSGGGLVKPGGLRLSCAASGFTSDYYMSWIRQAPGKGLEWWSYISSLG STIYYADSVKGRFTIISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQ GTIYTIVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
186	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWWYQQKPGQAFMLVVYDDDRPS GIPERFSGNSGNTATLTLISGVAGEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGTKLTVL	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
187	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAIISWVRQAPGQGLEWMGRIPIL GIANYAQKFQGRVTMTRDTSTDTAYMELSSLRSEDATAVYYCARSGYSKSIVSYM YWQGGTIVSS	가변 중쇄 (VH) 항-BCMA
188	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCGSSSNIGSNUVFWYQQLPGTAPKLVIYRNNQR PSGVPDFRSVSKSGTASASLAIISGLRSEDEADYYCAANDDSLGSYVFGTGTKVTL G	가변 경쇄 (VL) 항-BCMA
189	ASGGGGSGGRASGGGG	팅커

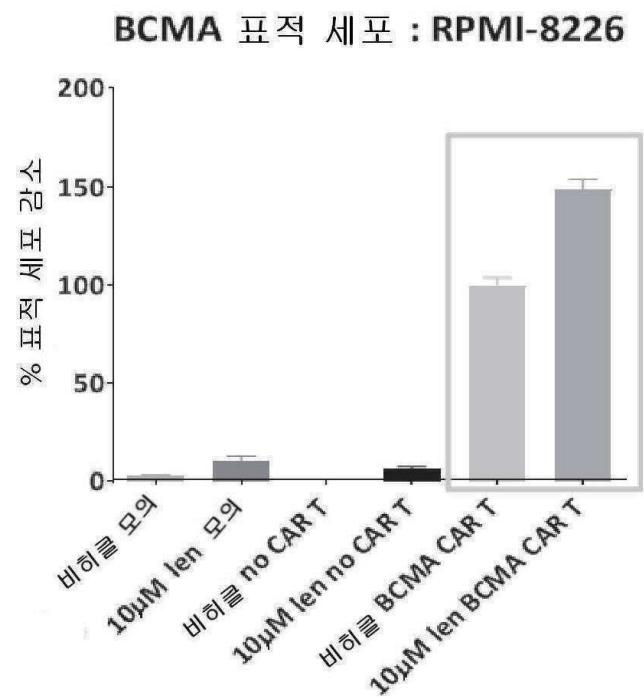
[1155]

도면

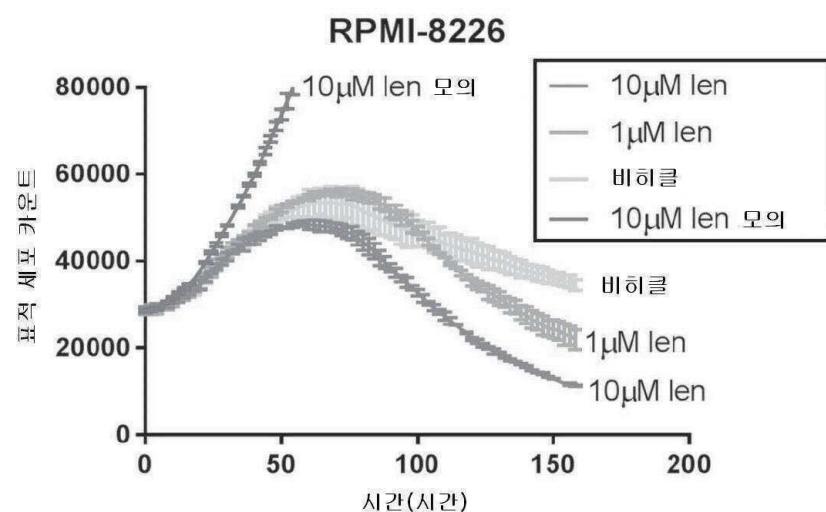
도면 1a



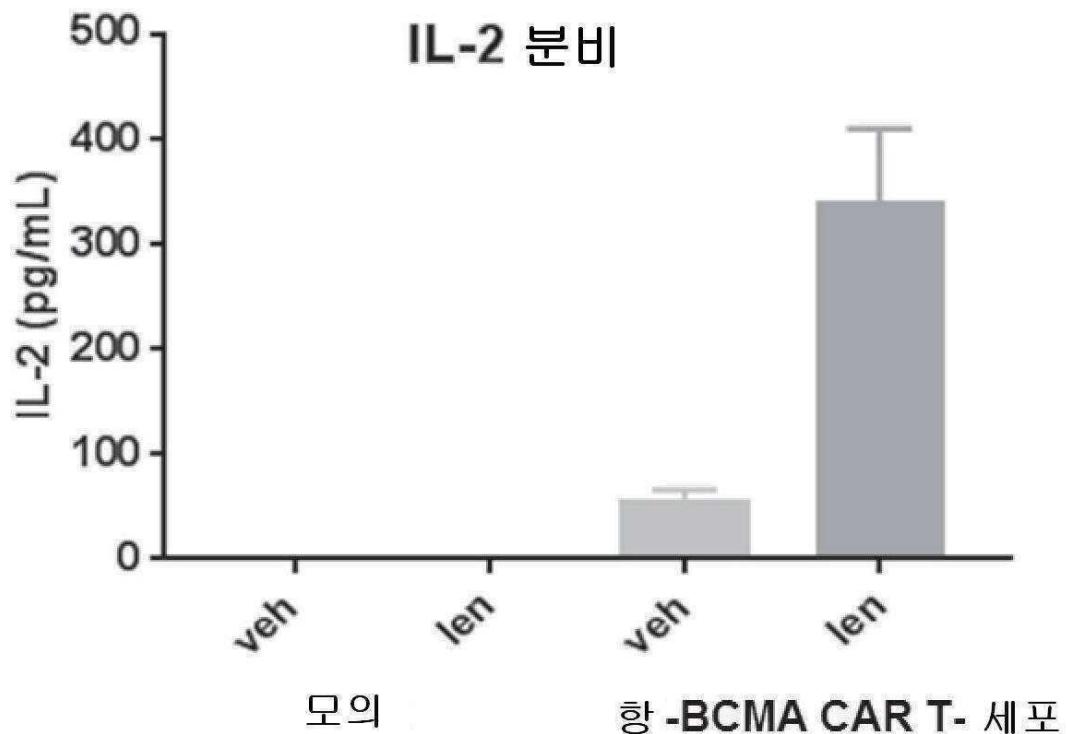
도면1b



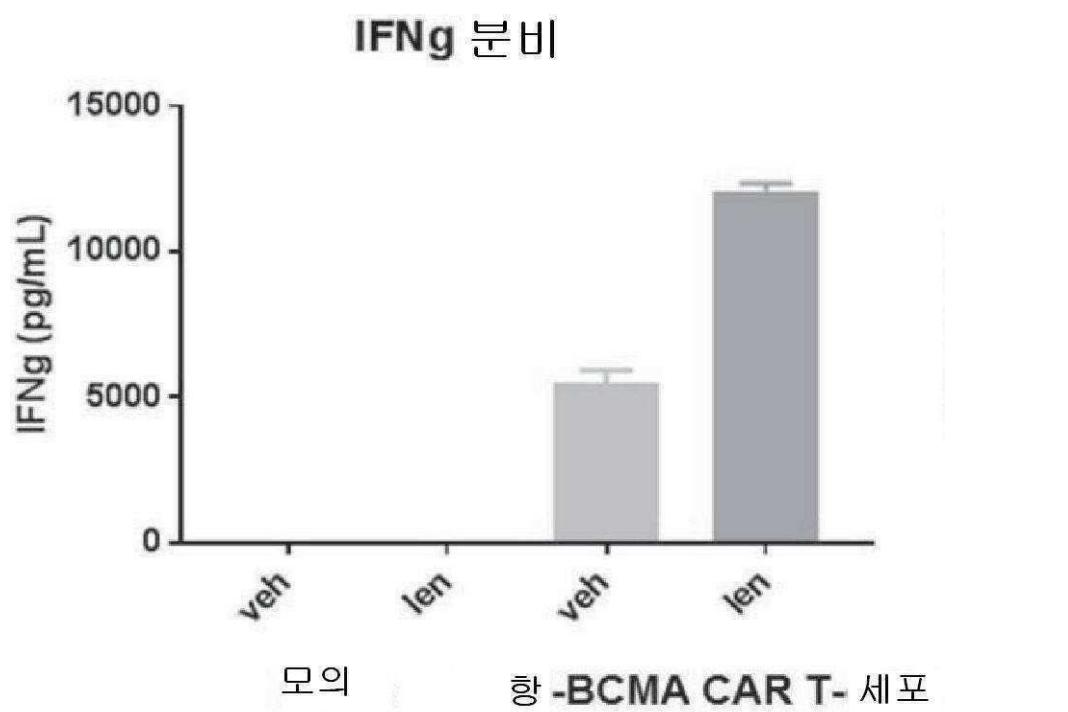
도면1c



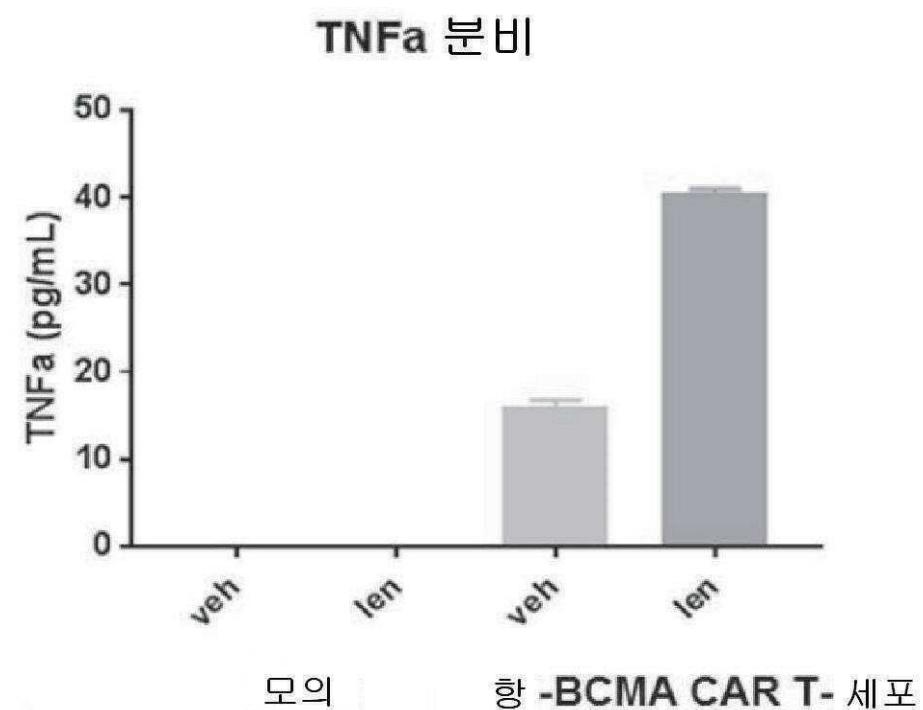
도면2a



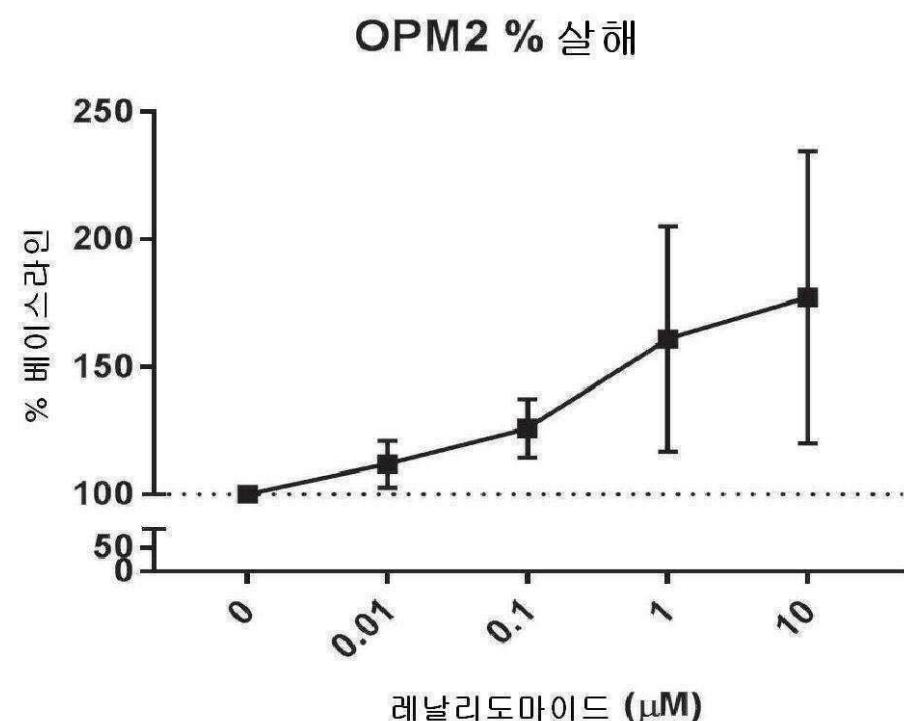
도면2b



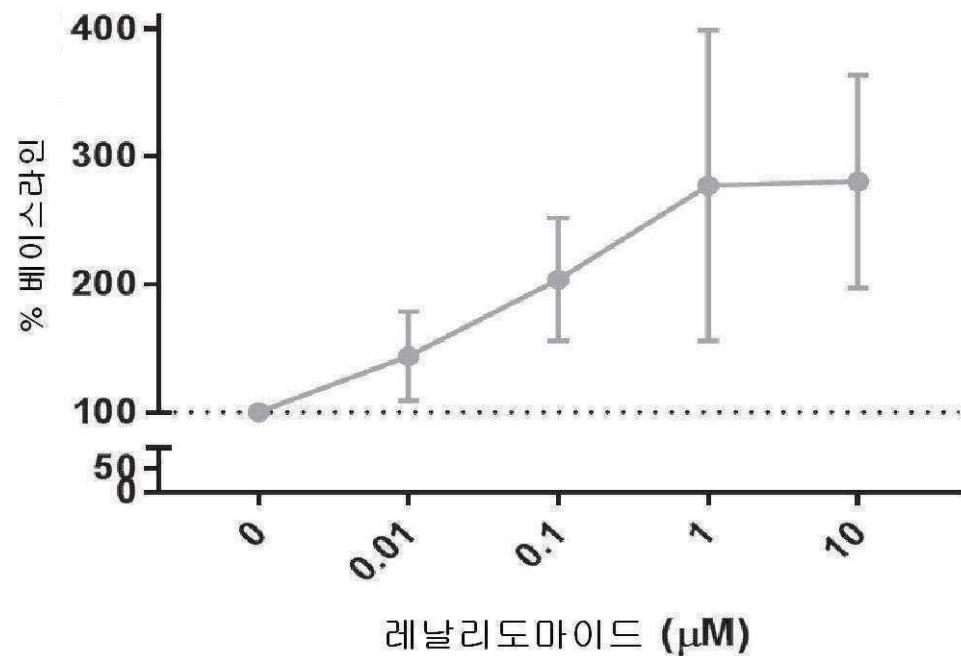
도면2c



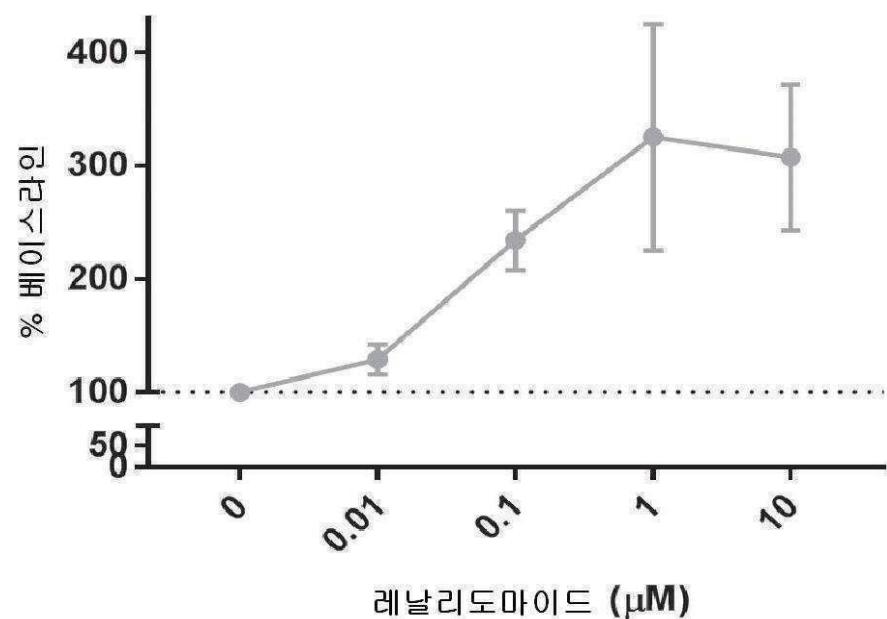
도면3a



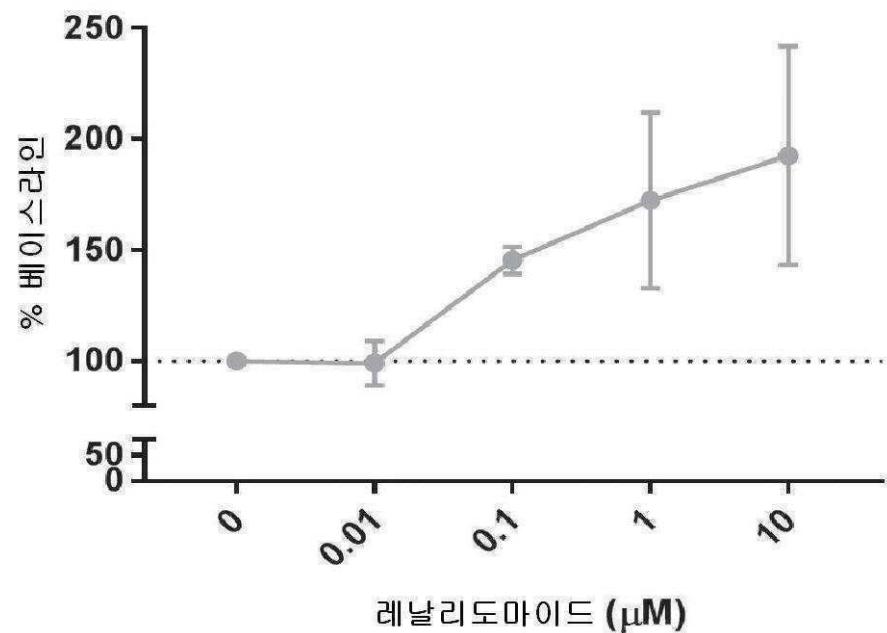
도면3b

IFN- γ 

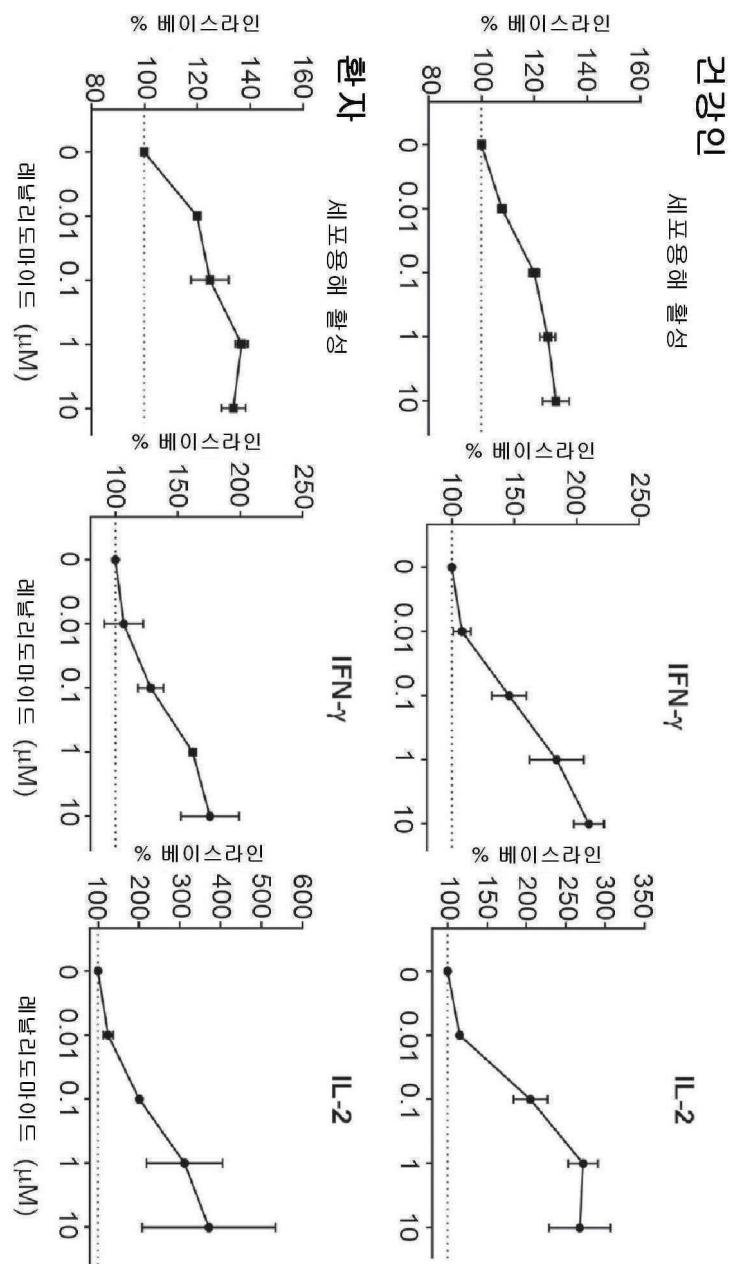
도면3c

IL-2

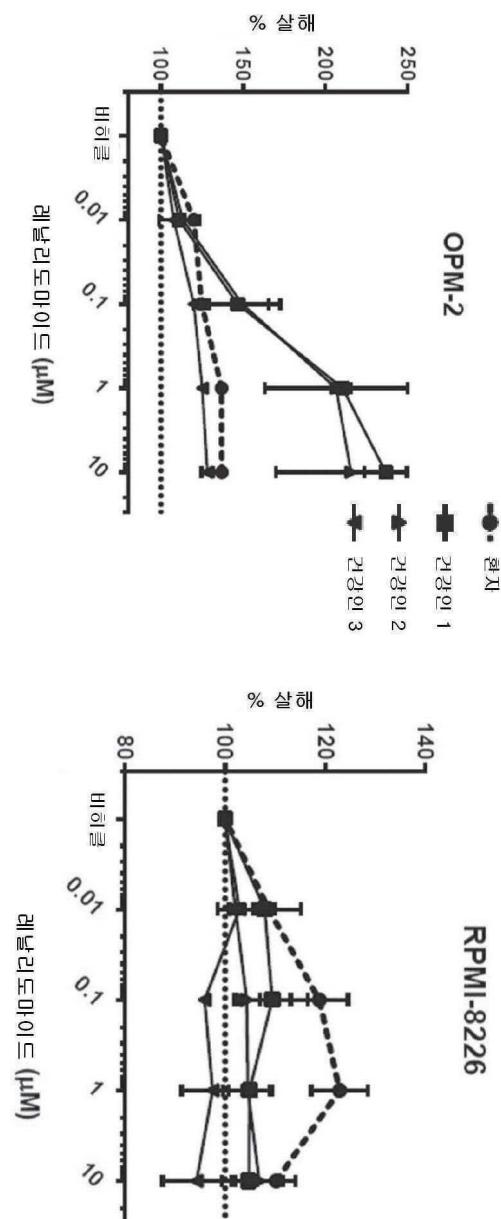
도면3d

TNF- α 

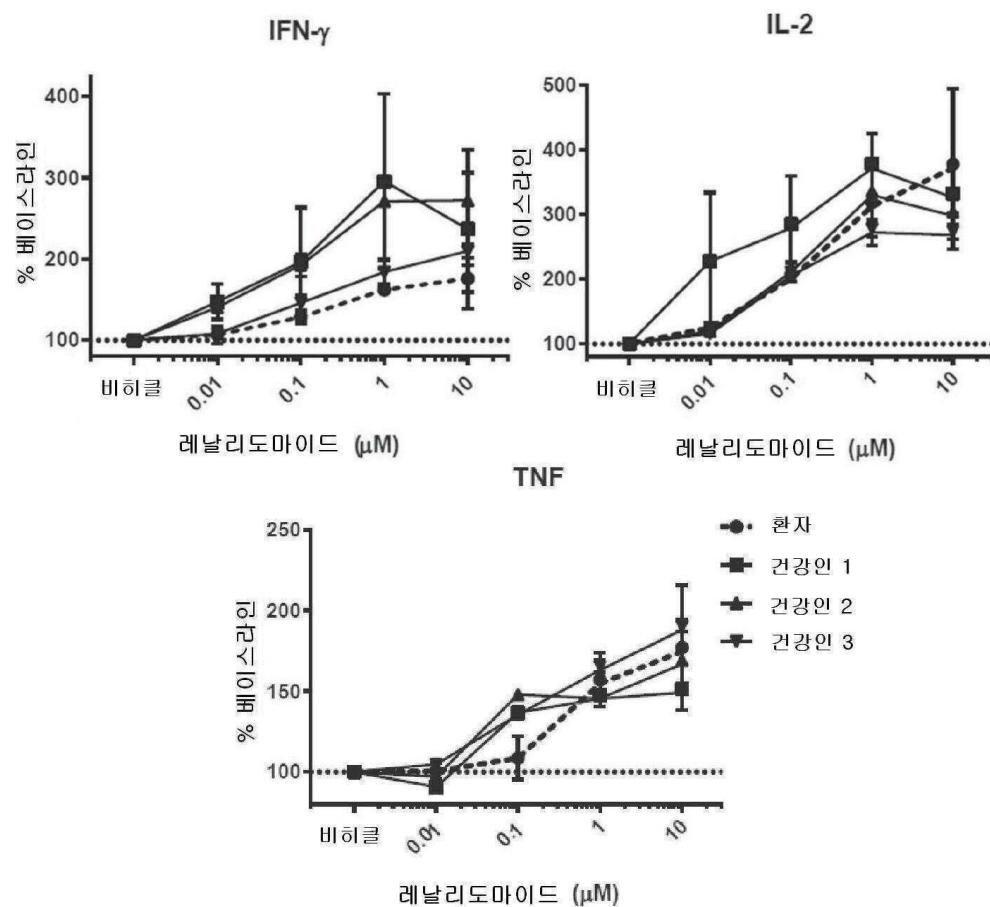
도면3e



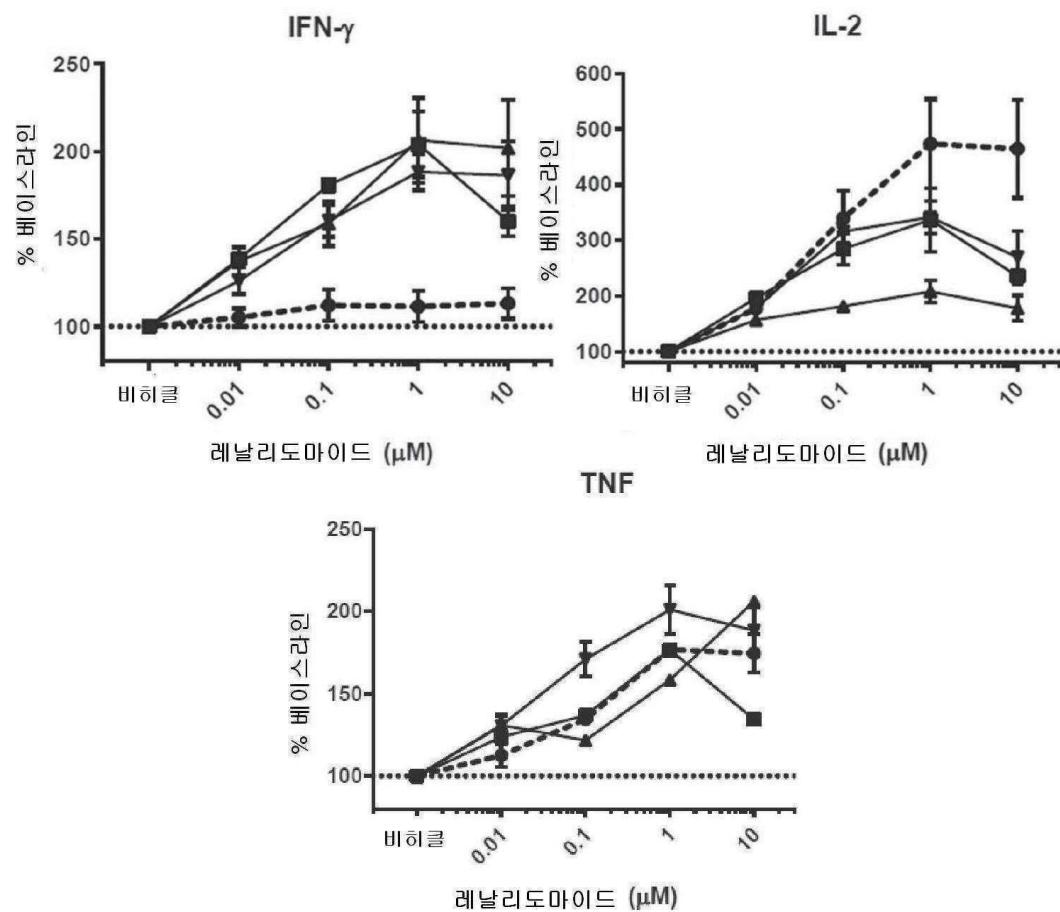
도면3f



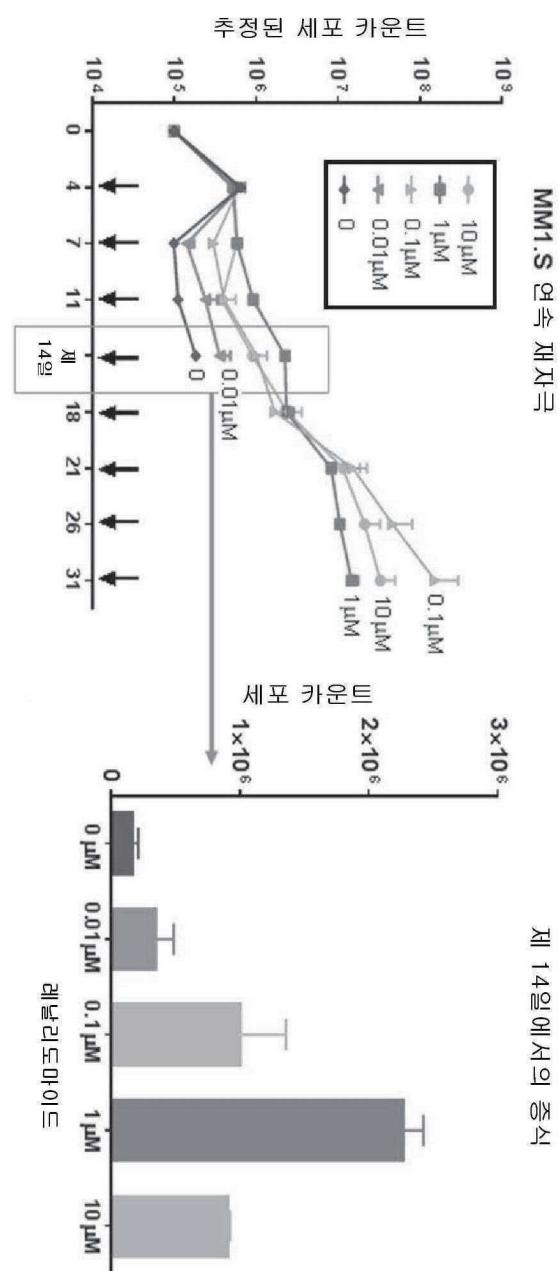
도면3g



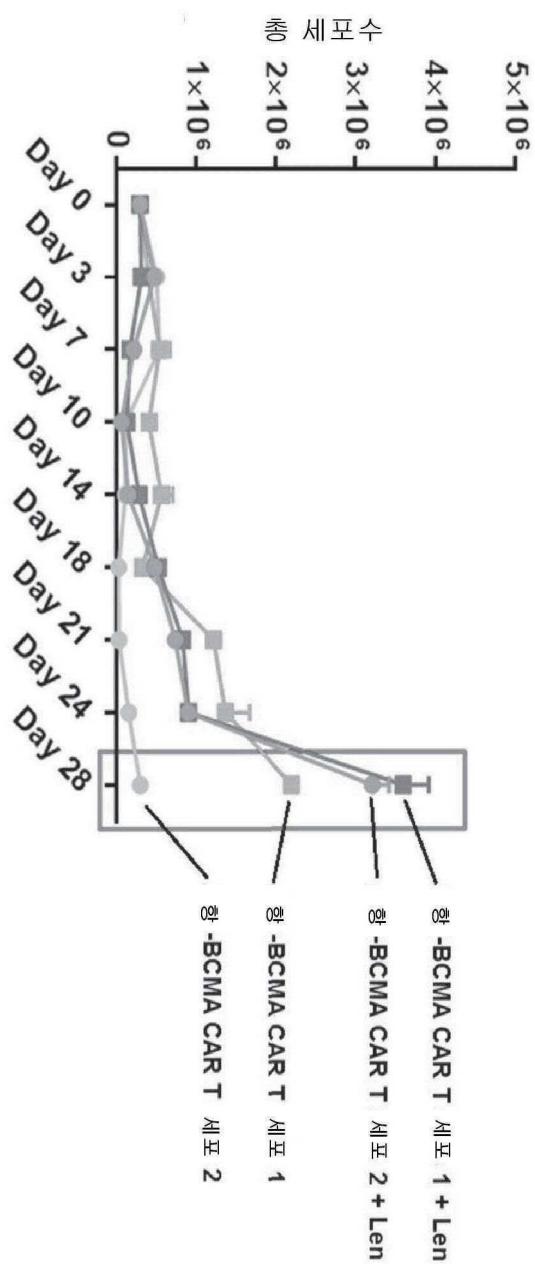
도면3h



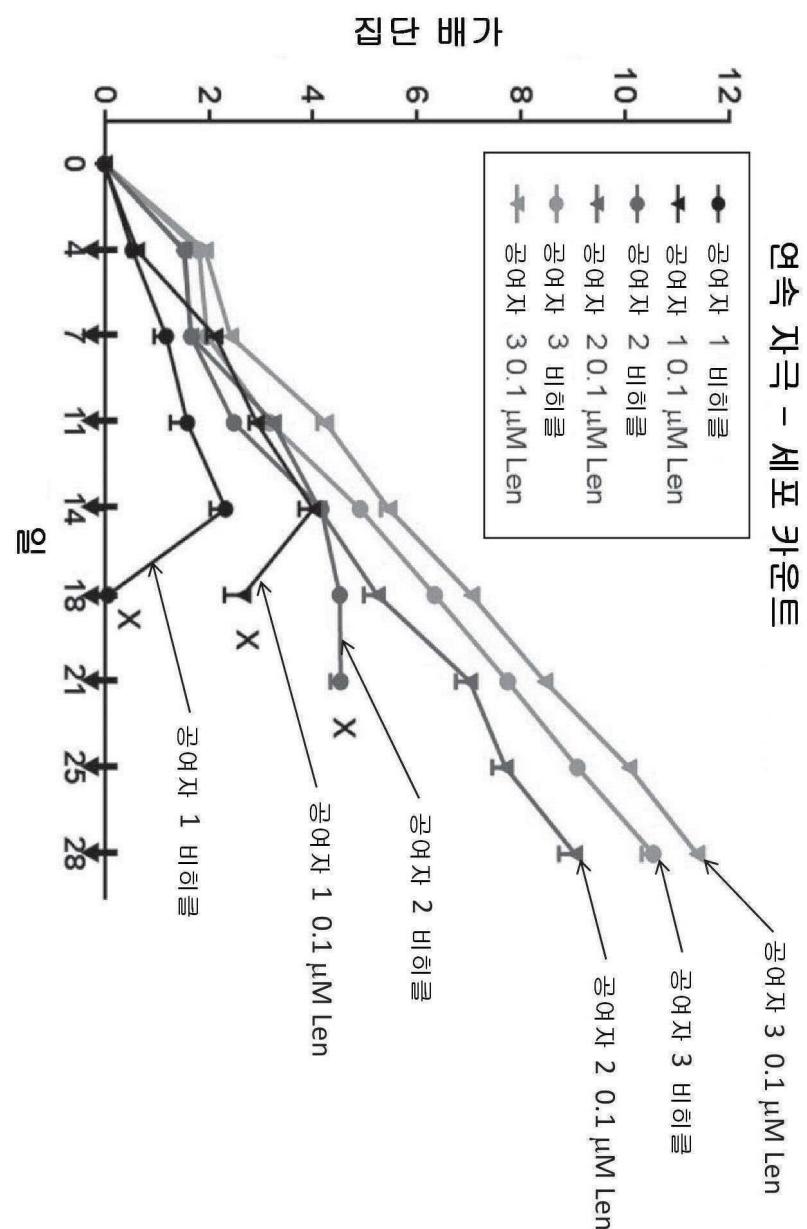
도면4a



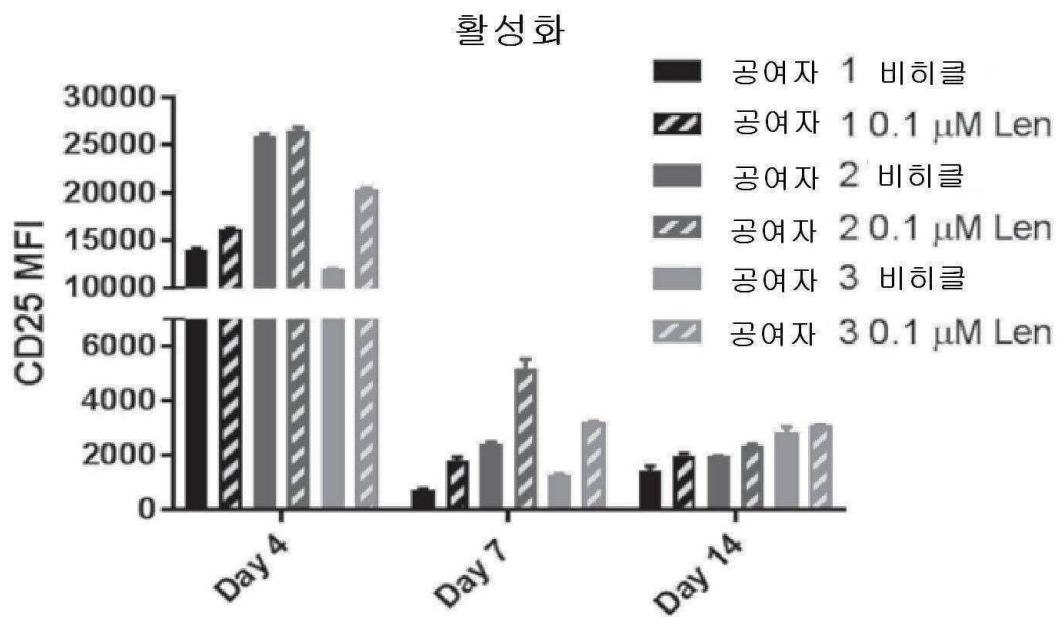
도면4b



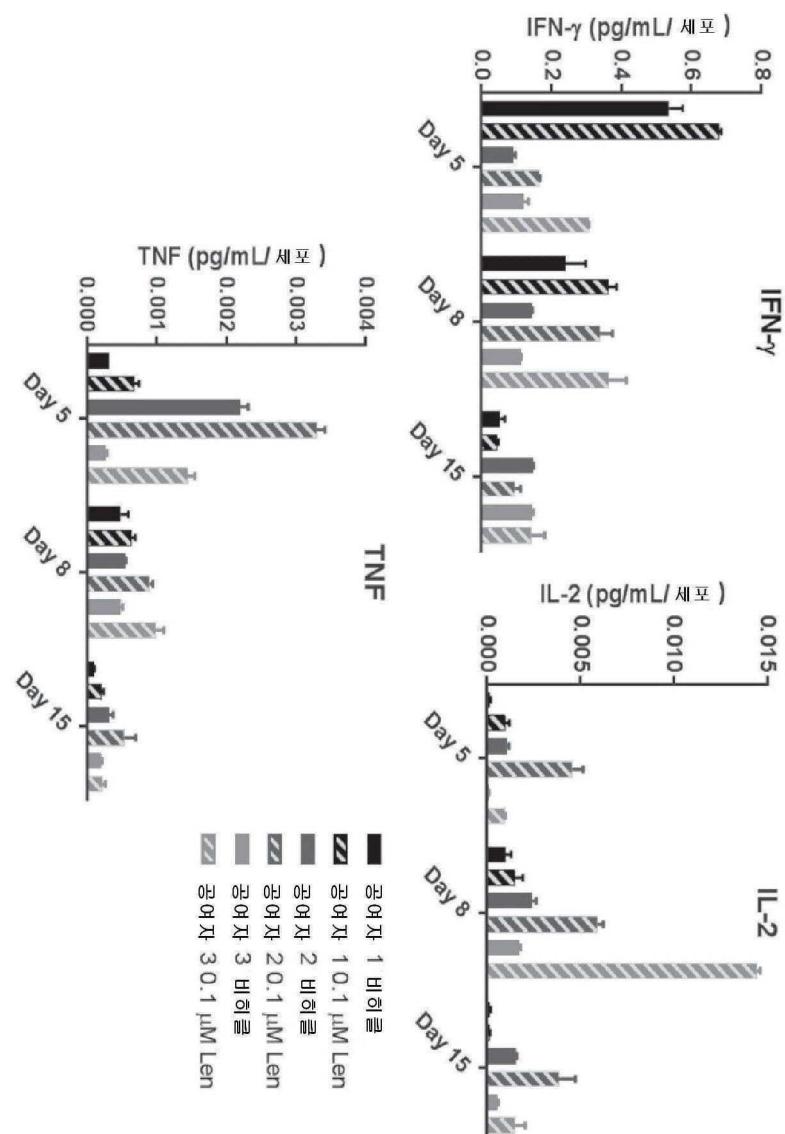
도면5a



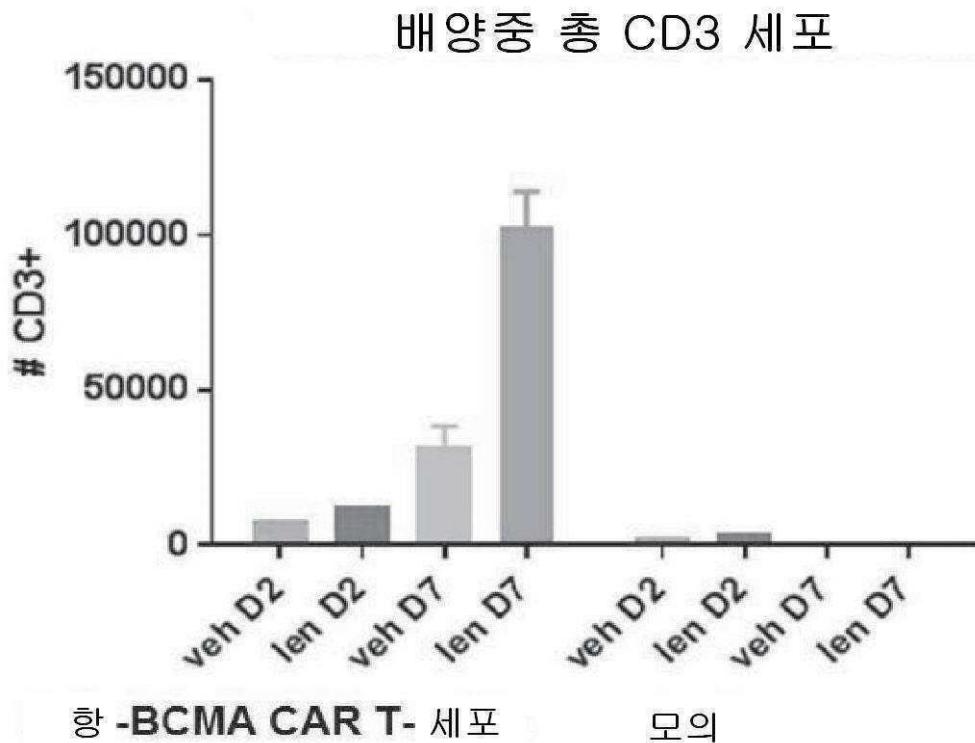
도면5b



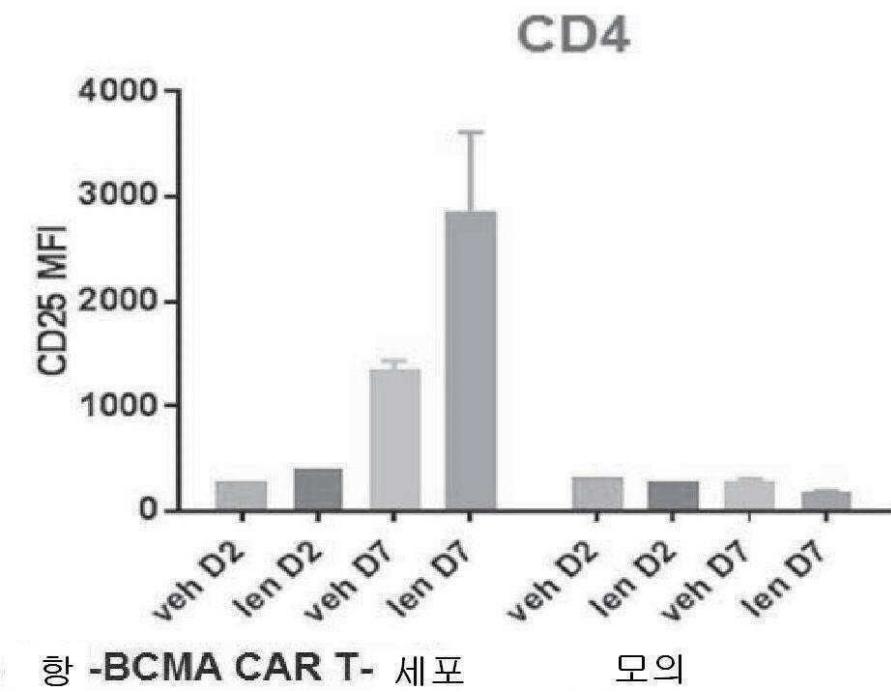
도면5c



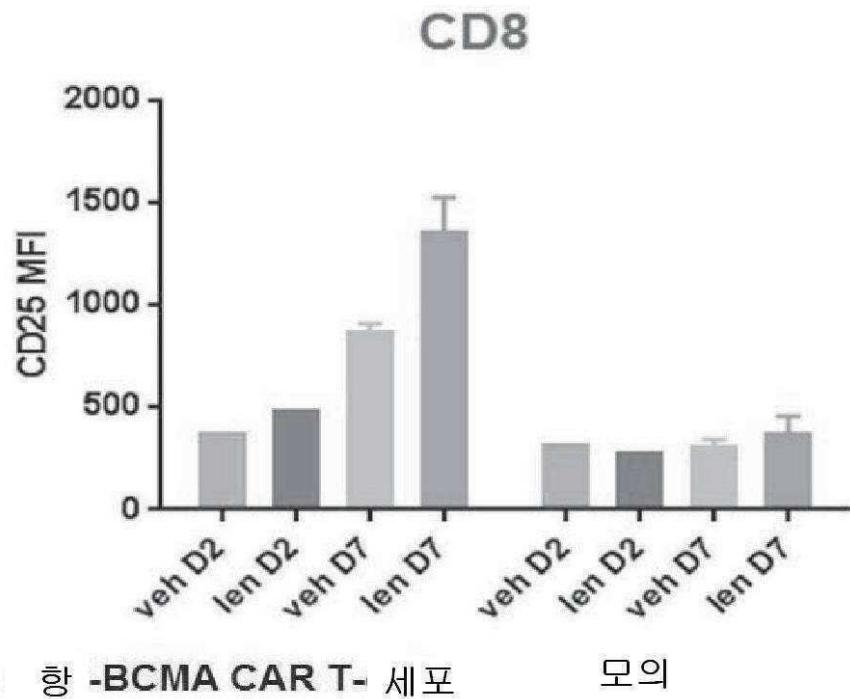
도면6a



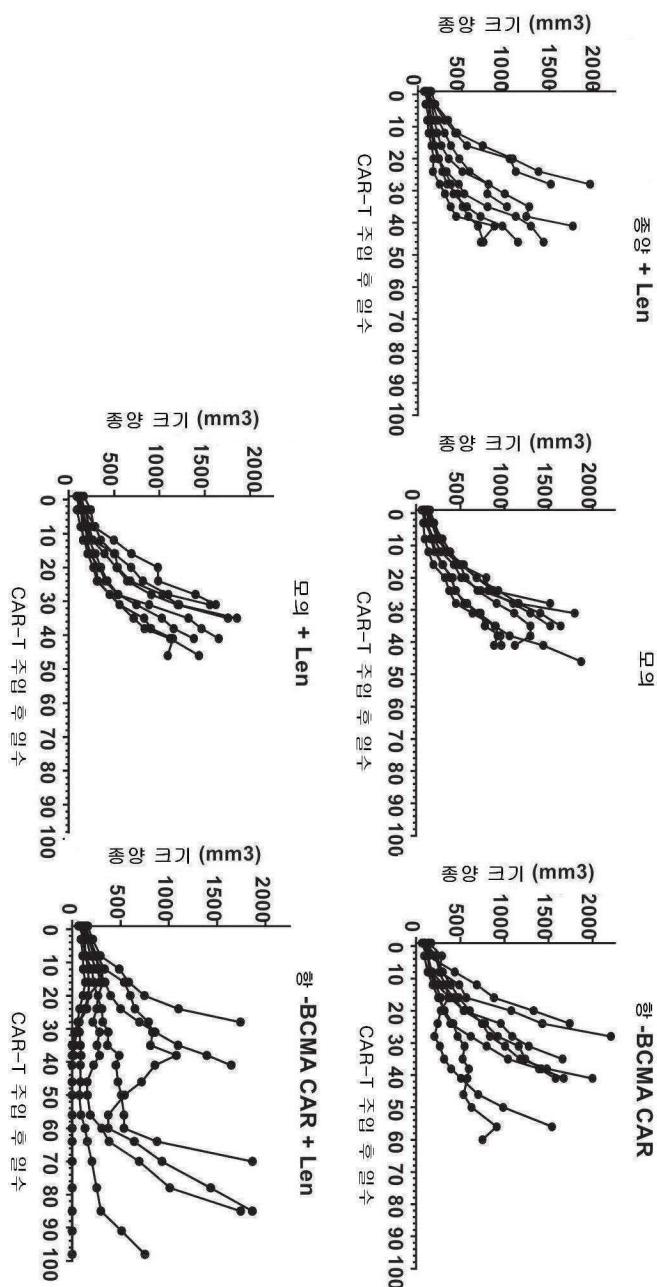
도면6b



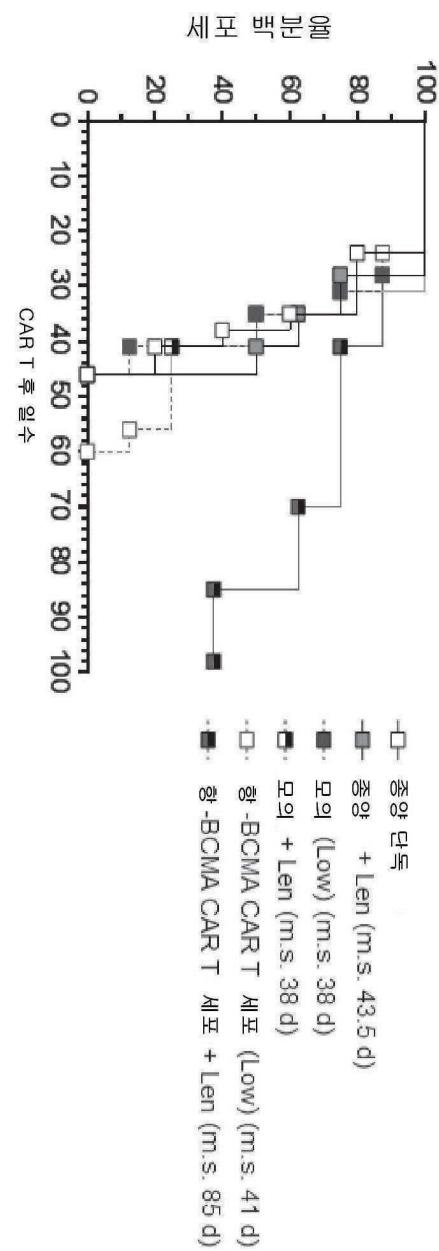
도면6c



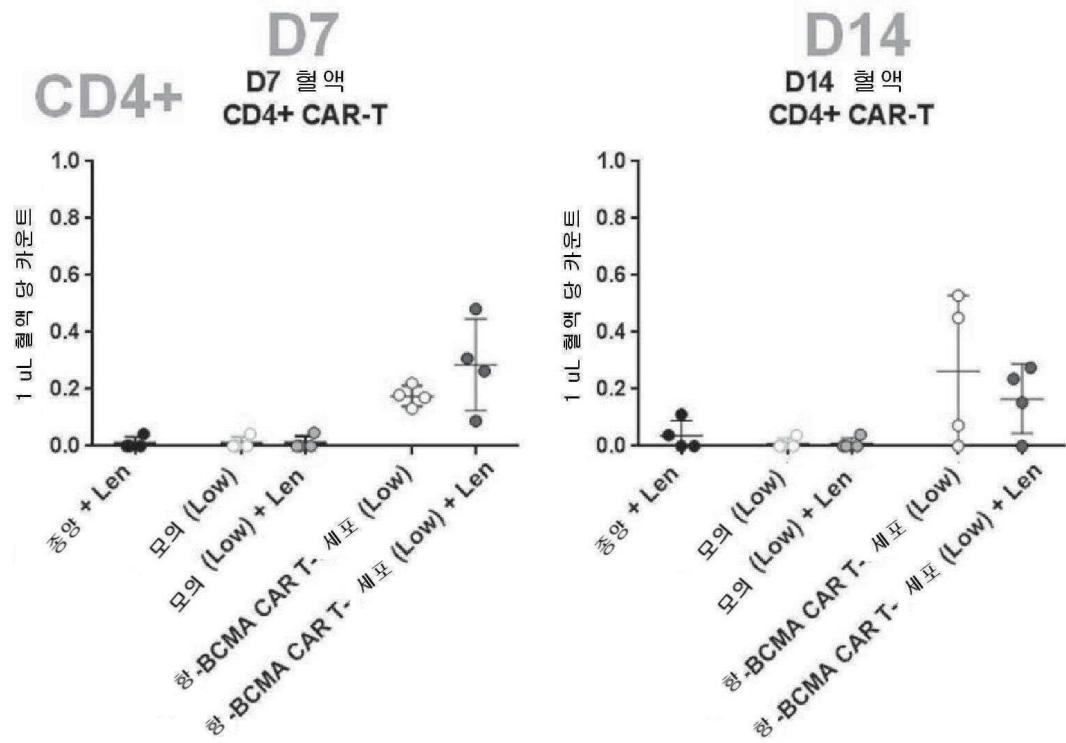
도면7a



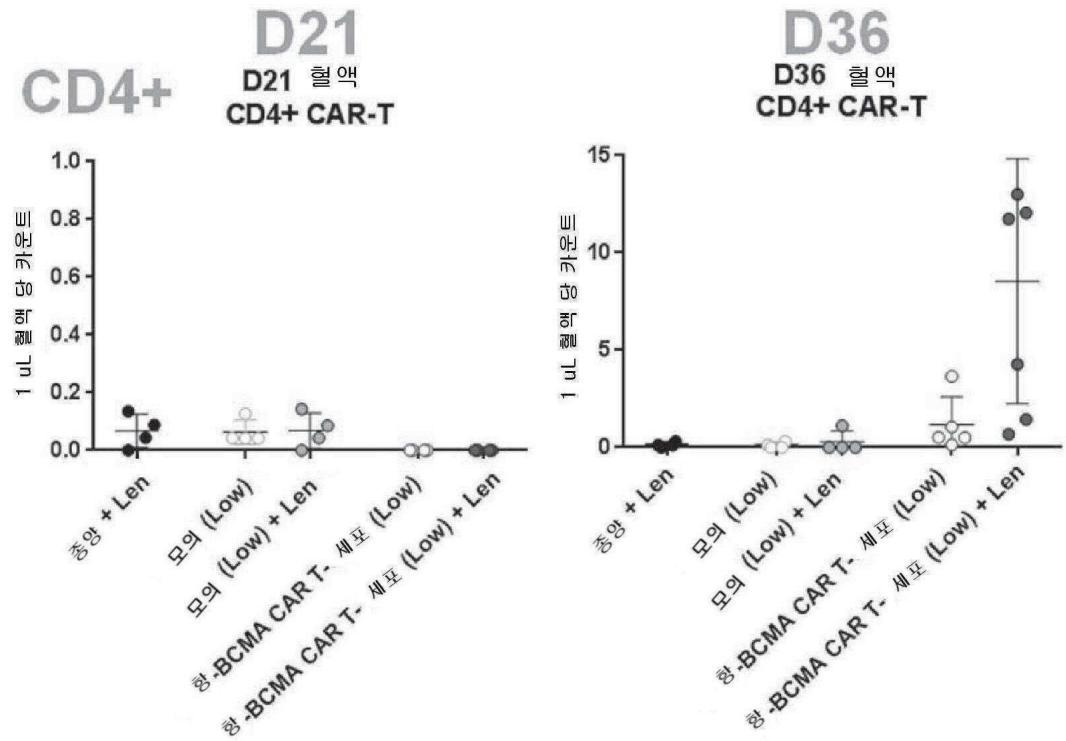
도면7b



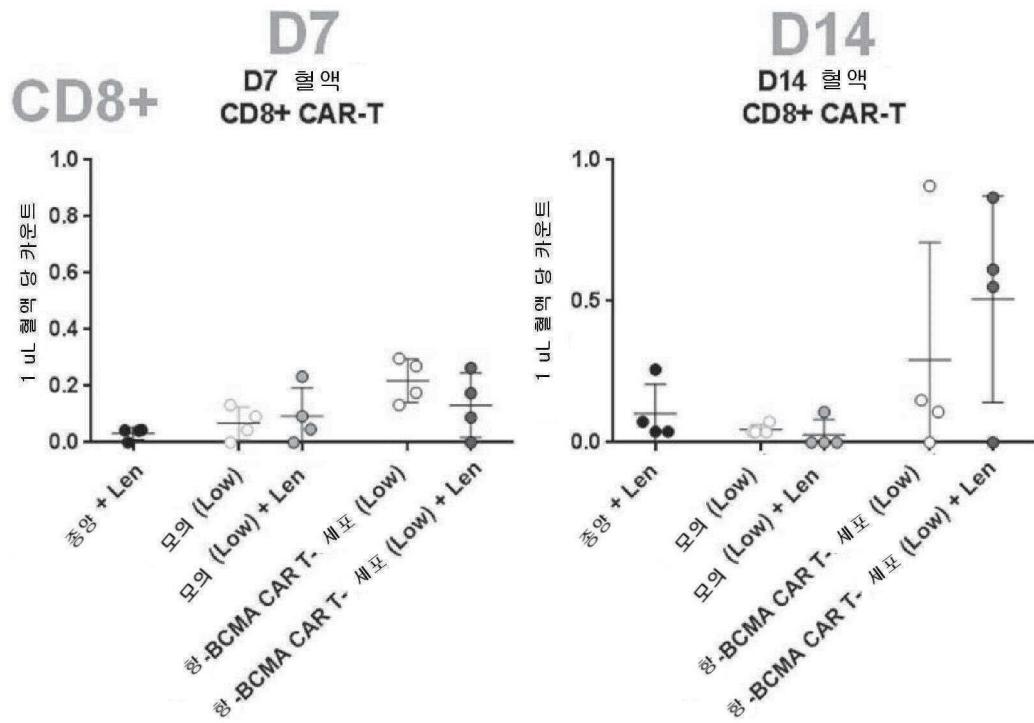
도면8a



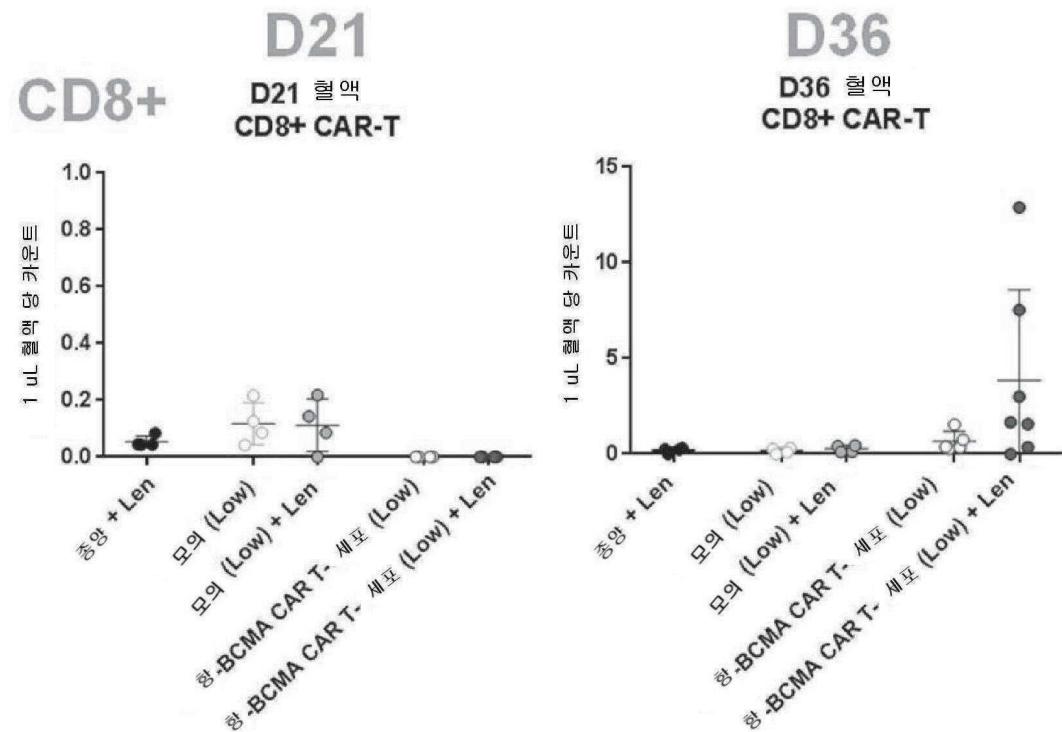
도면8b



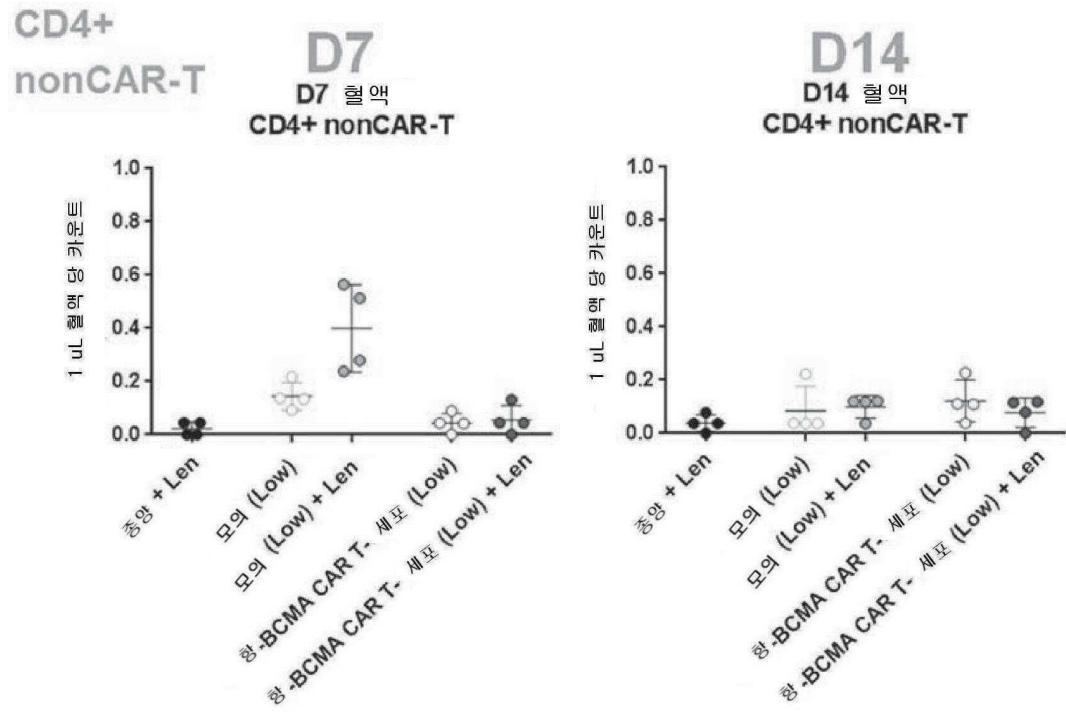
도면8c



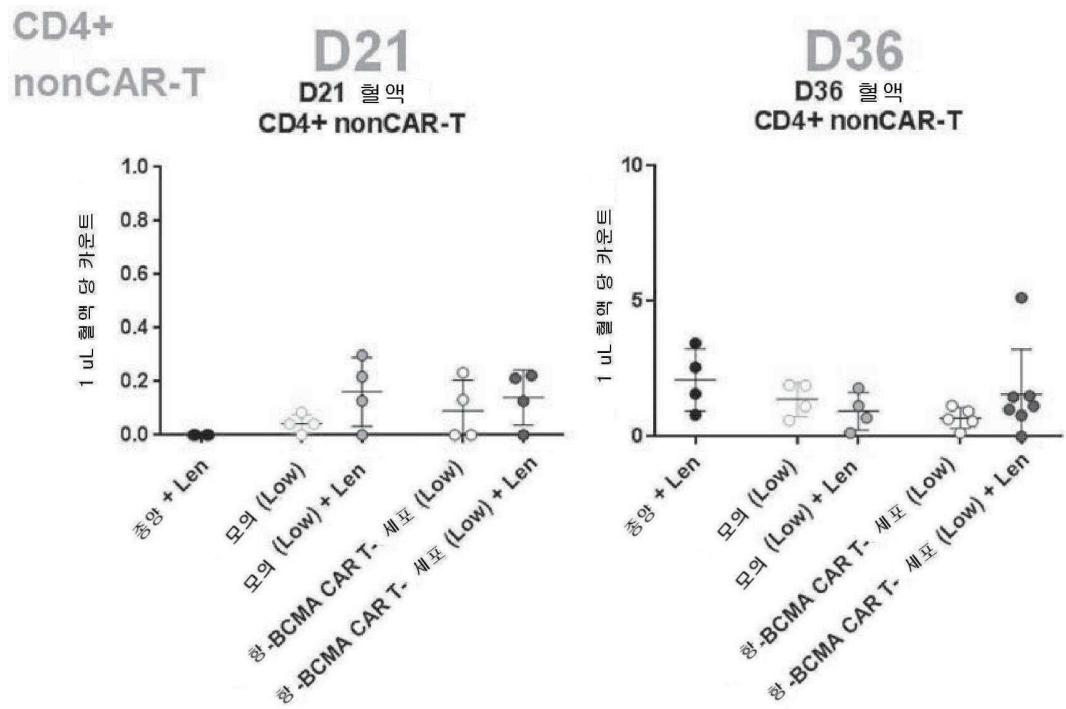
도면8d



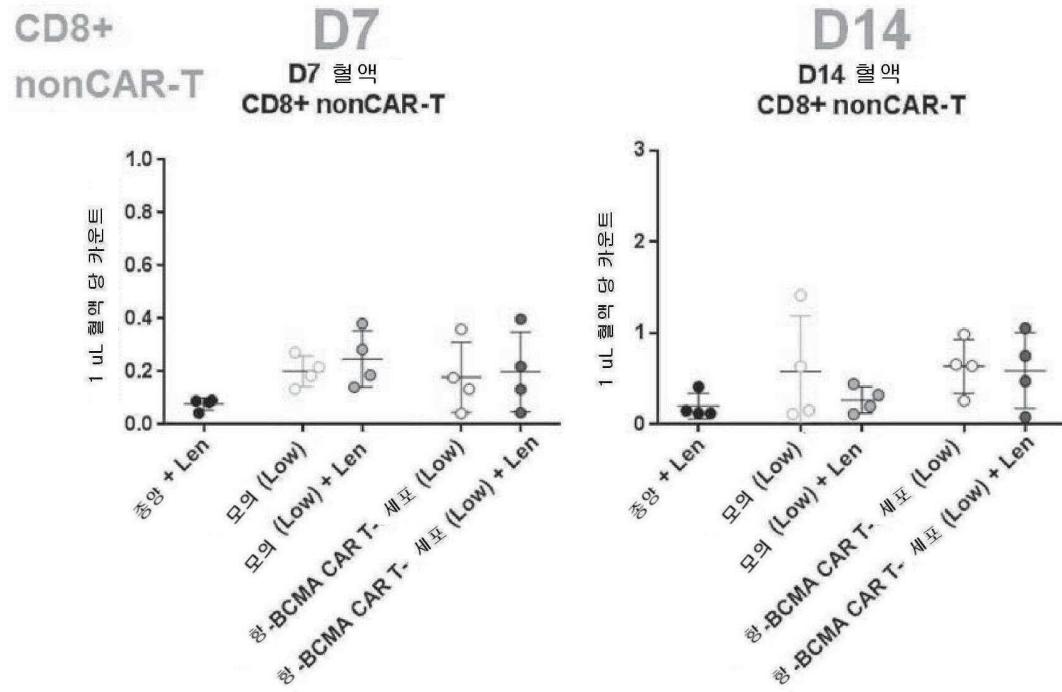
도면8e



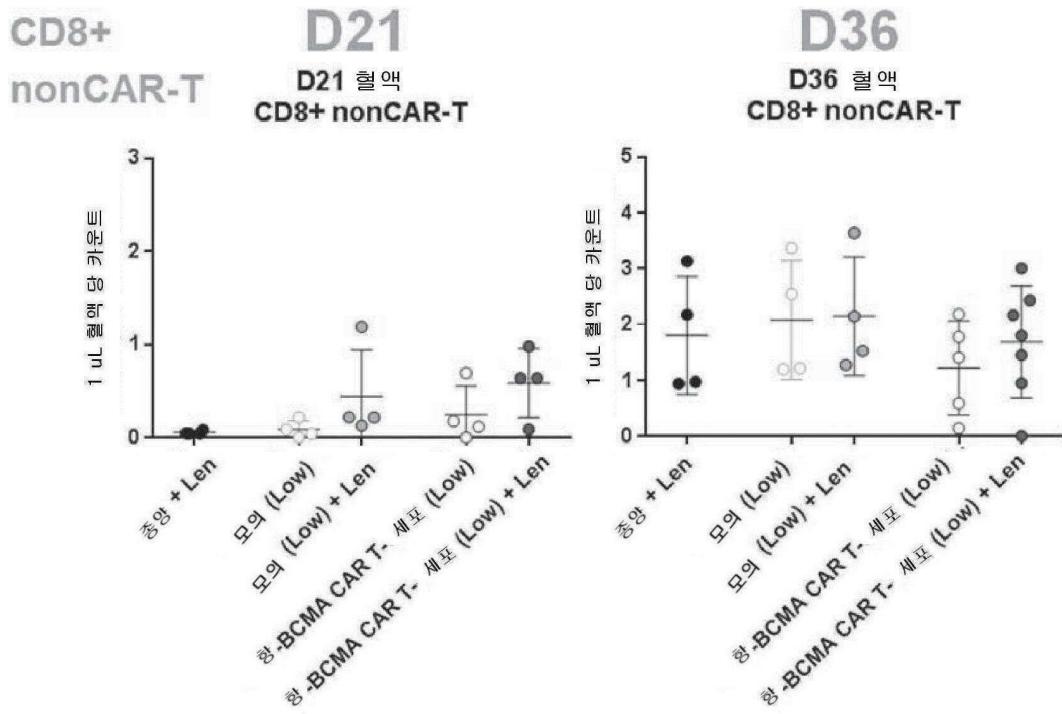
도면8f



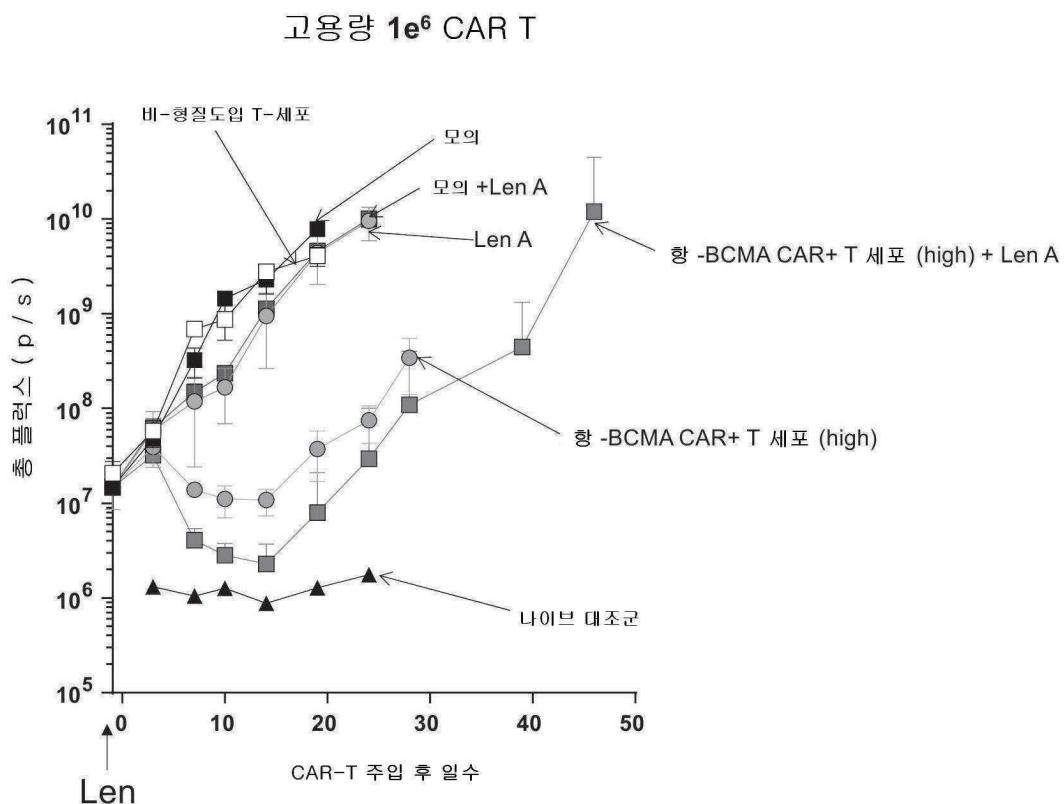
도면8g



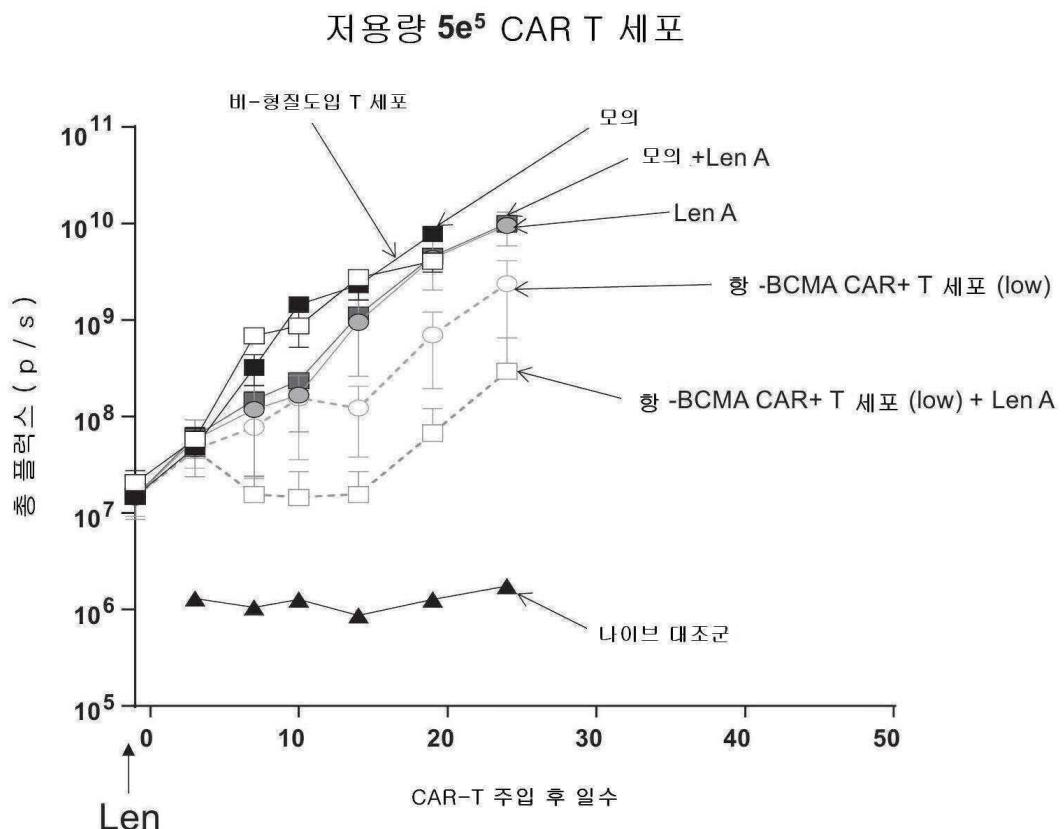
도면8h



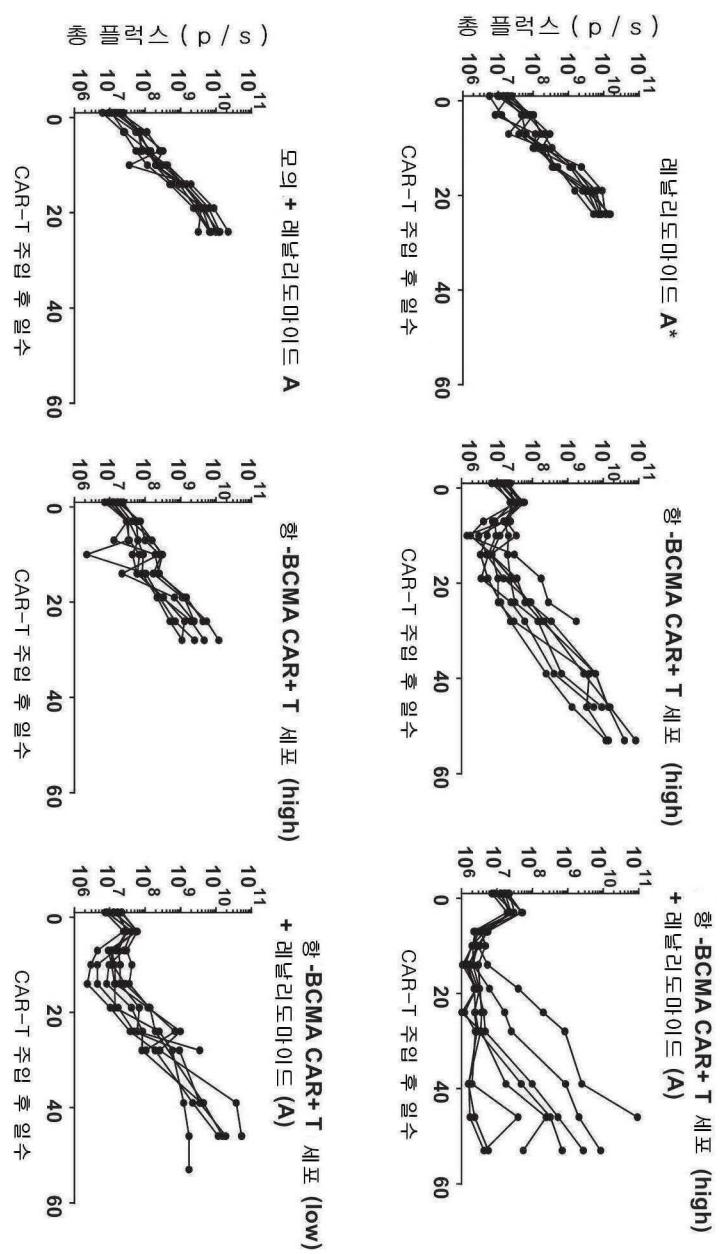
도면9a



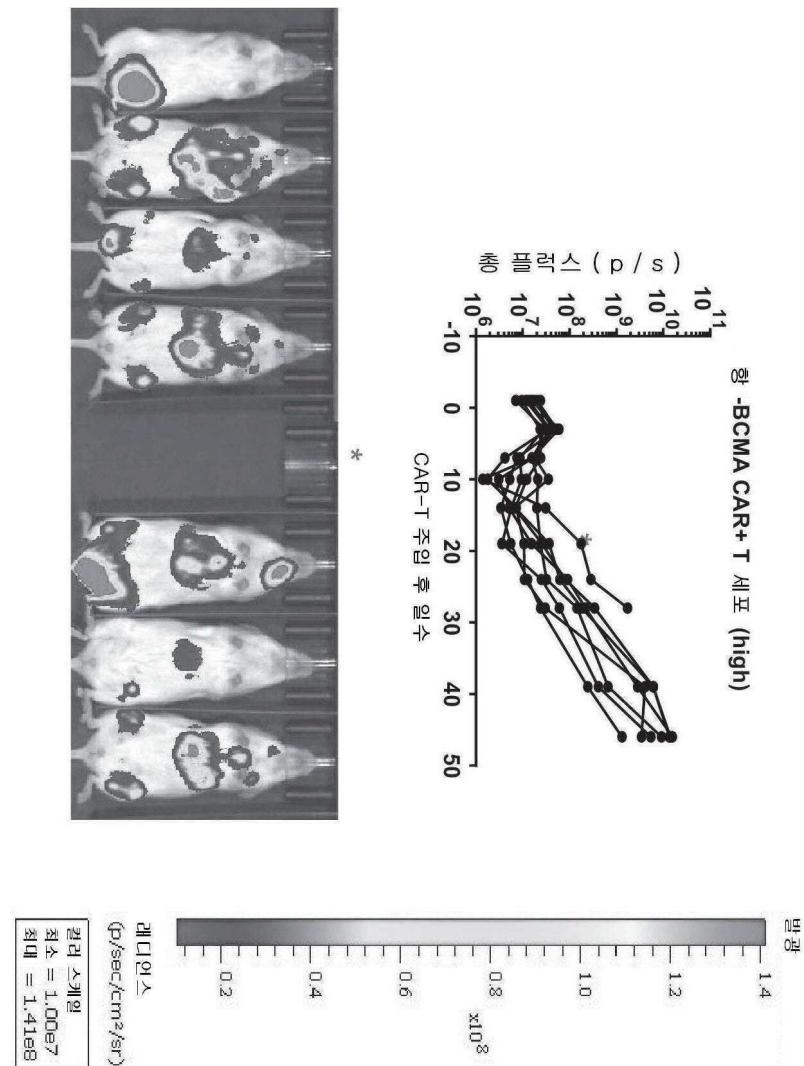
도면9b



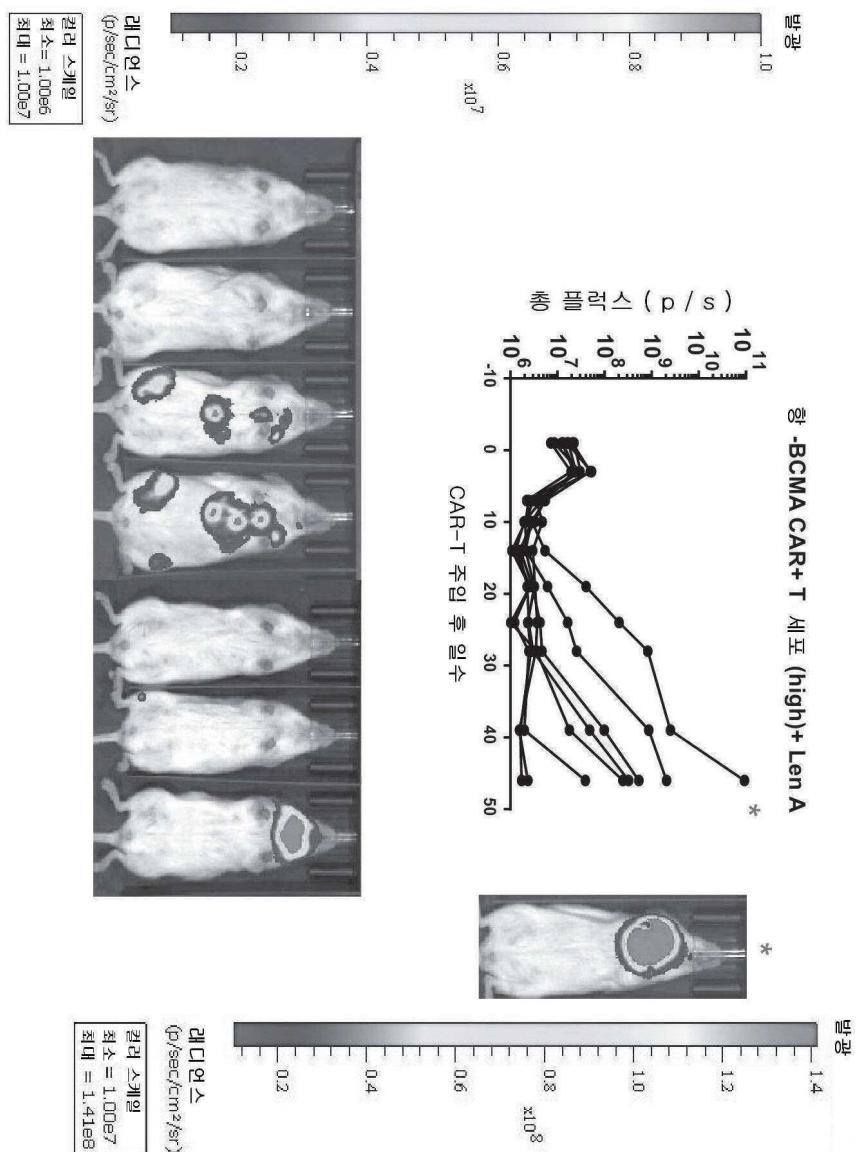
도면9c



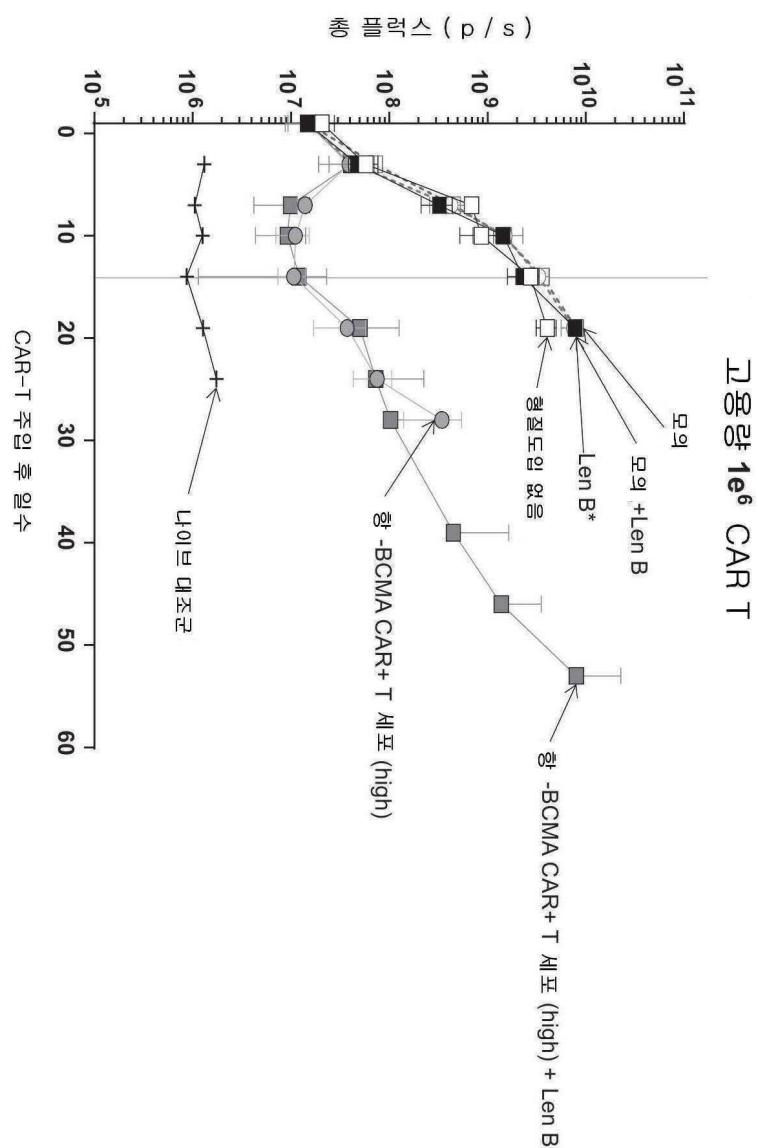
도면9d



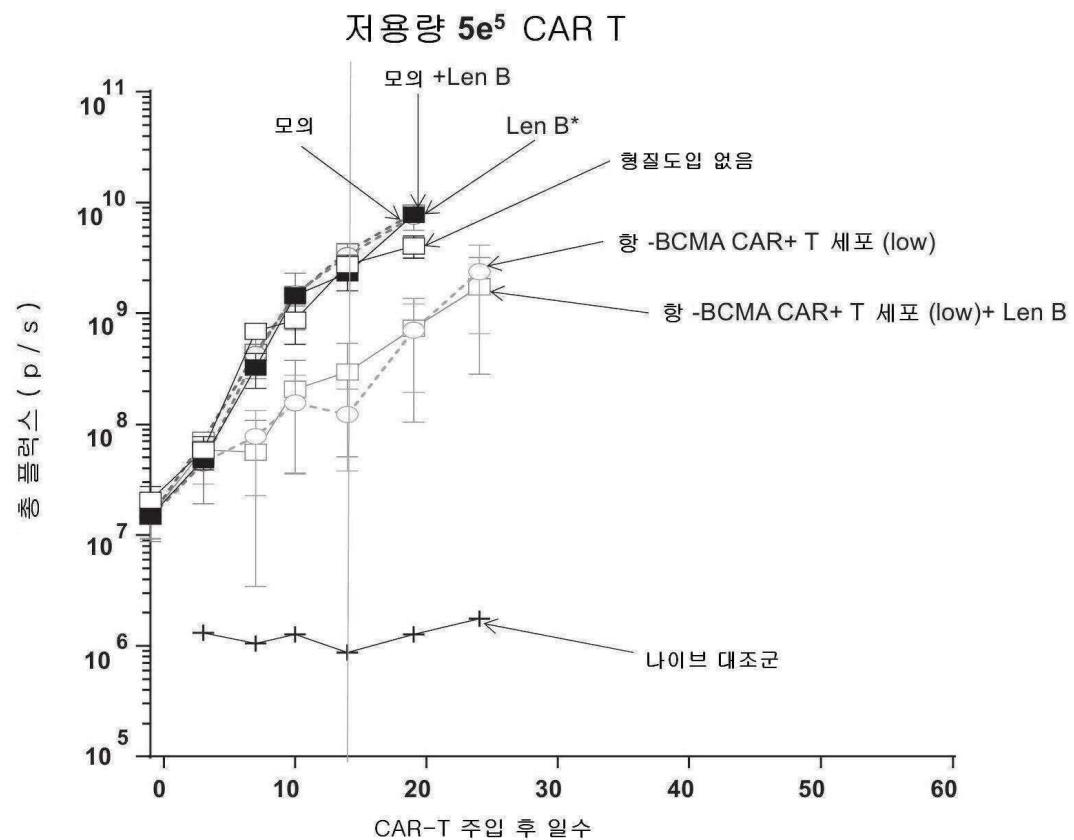
도면 9e



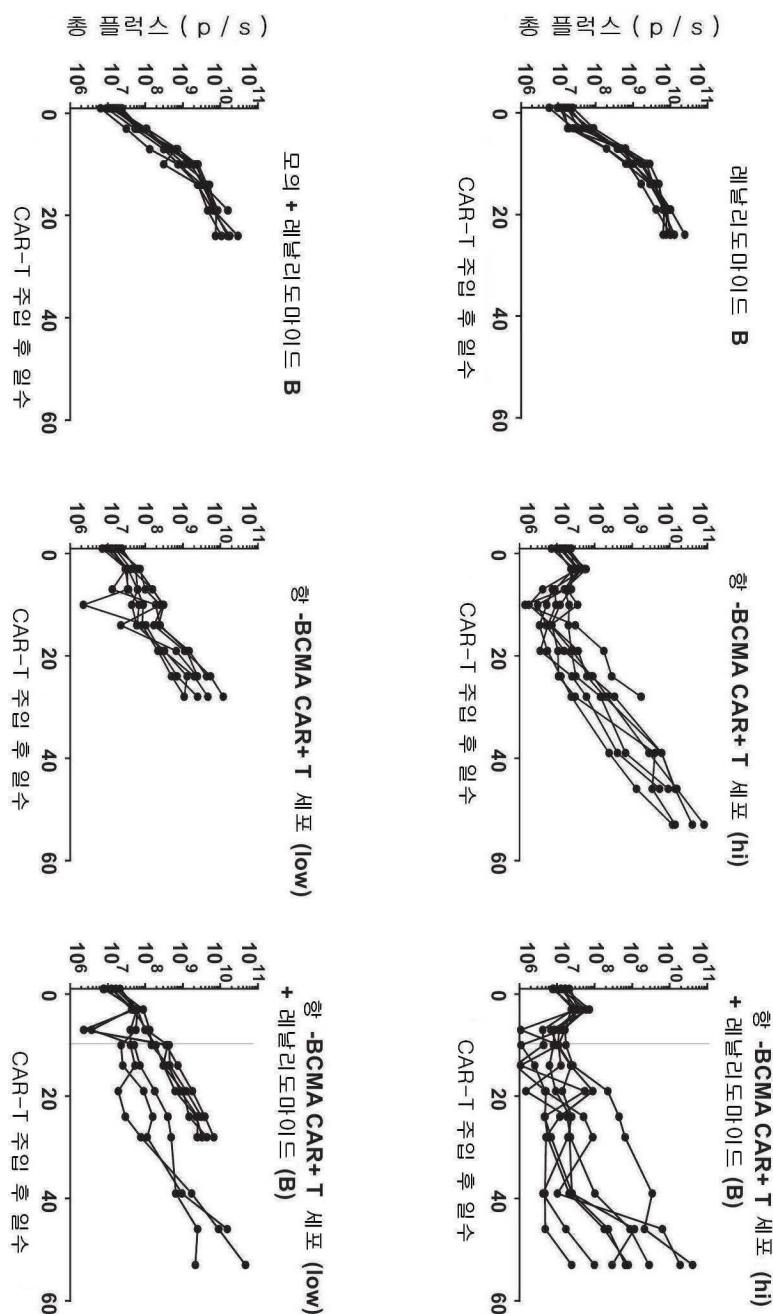
도면9f



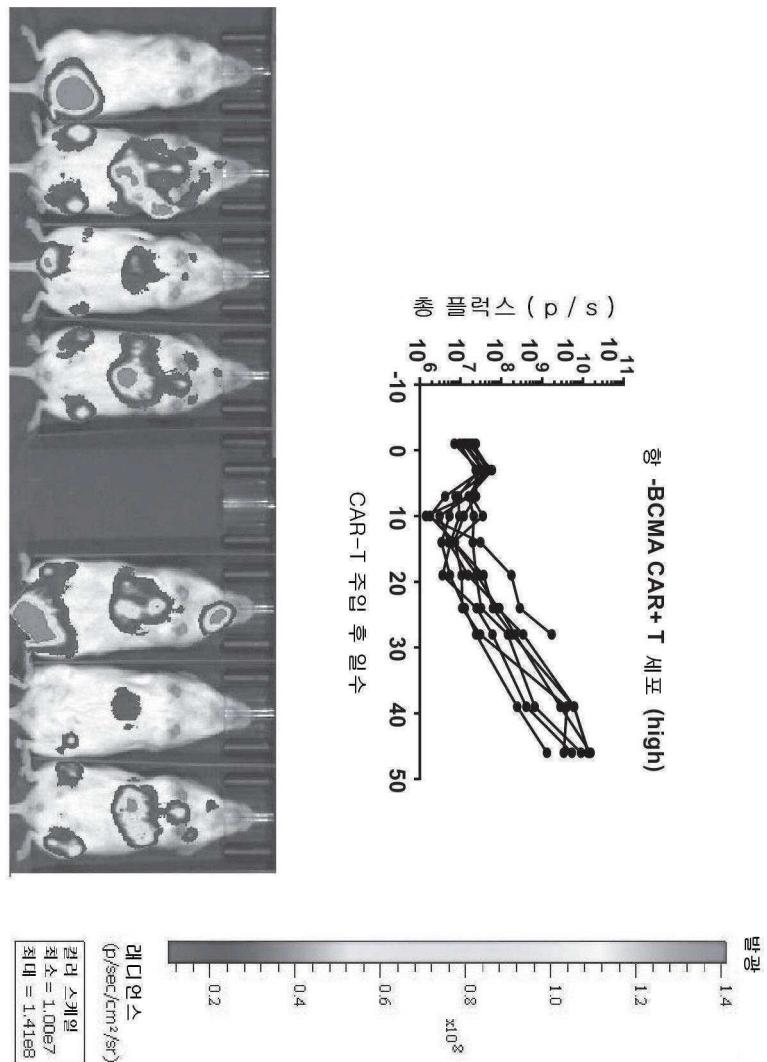
도면9g



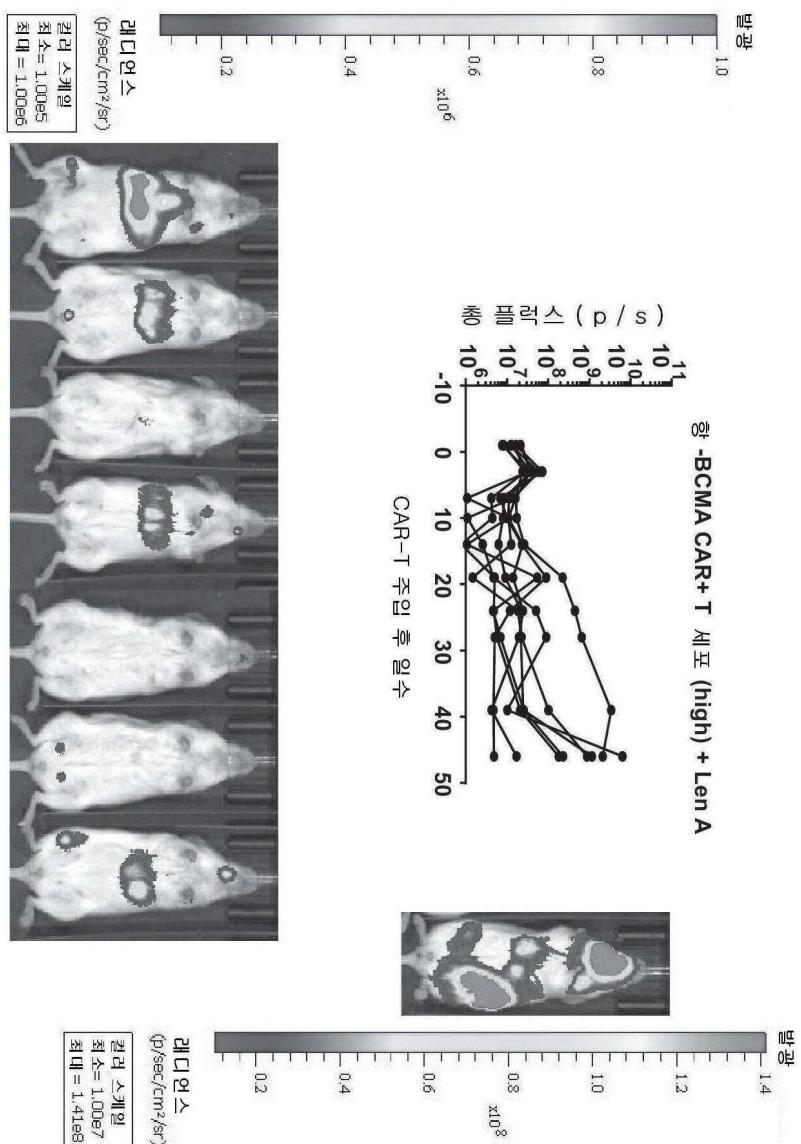
도면9h



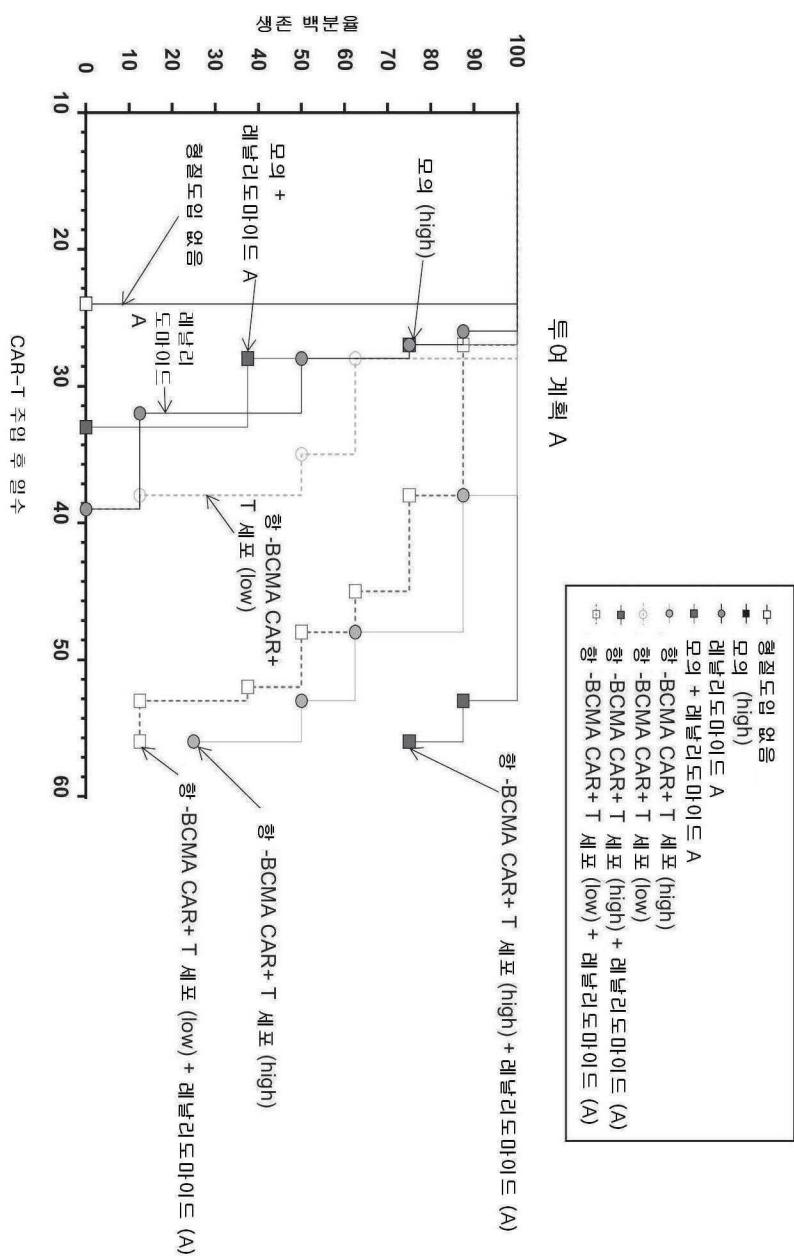
도면9i



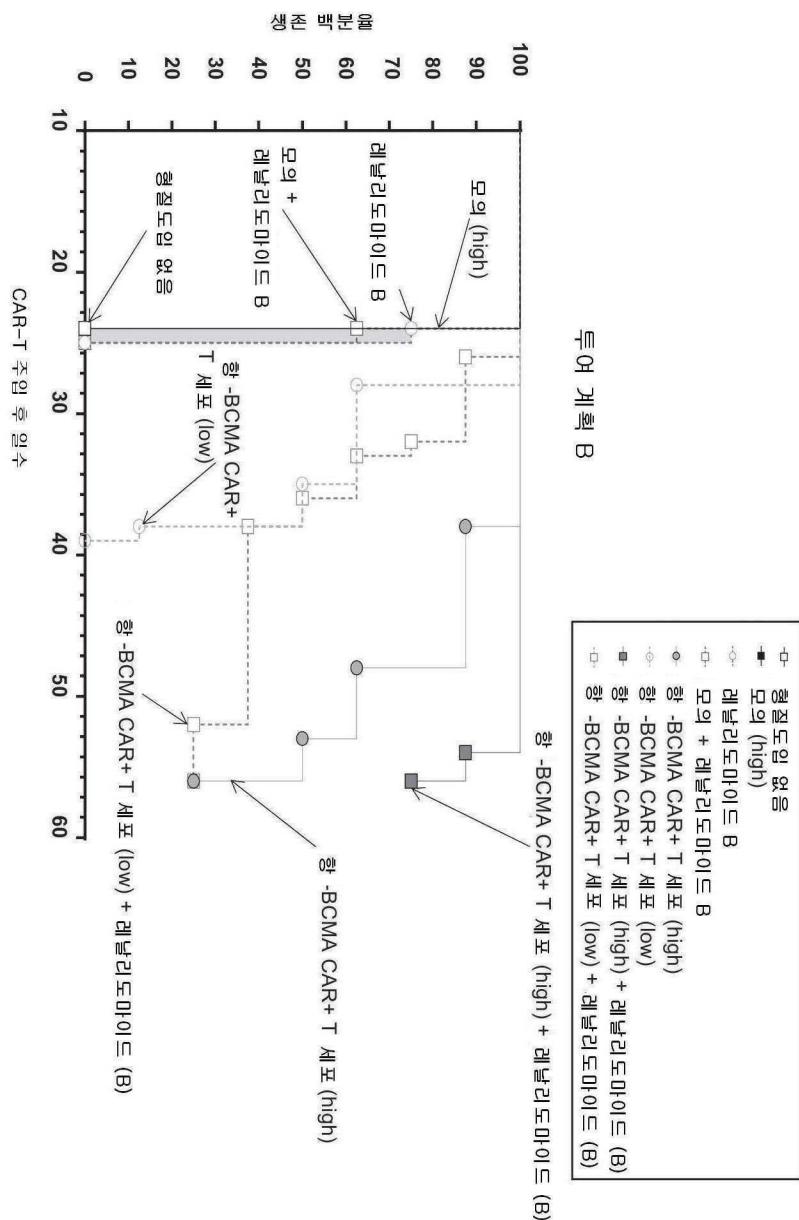
도면9j



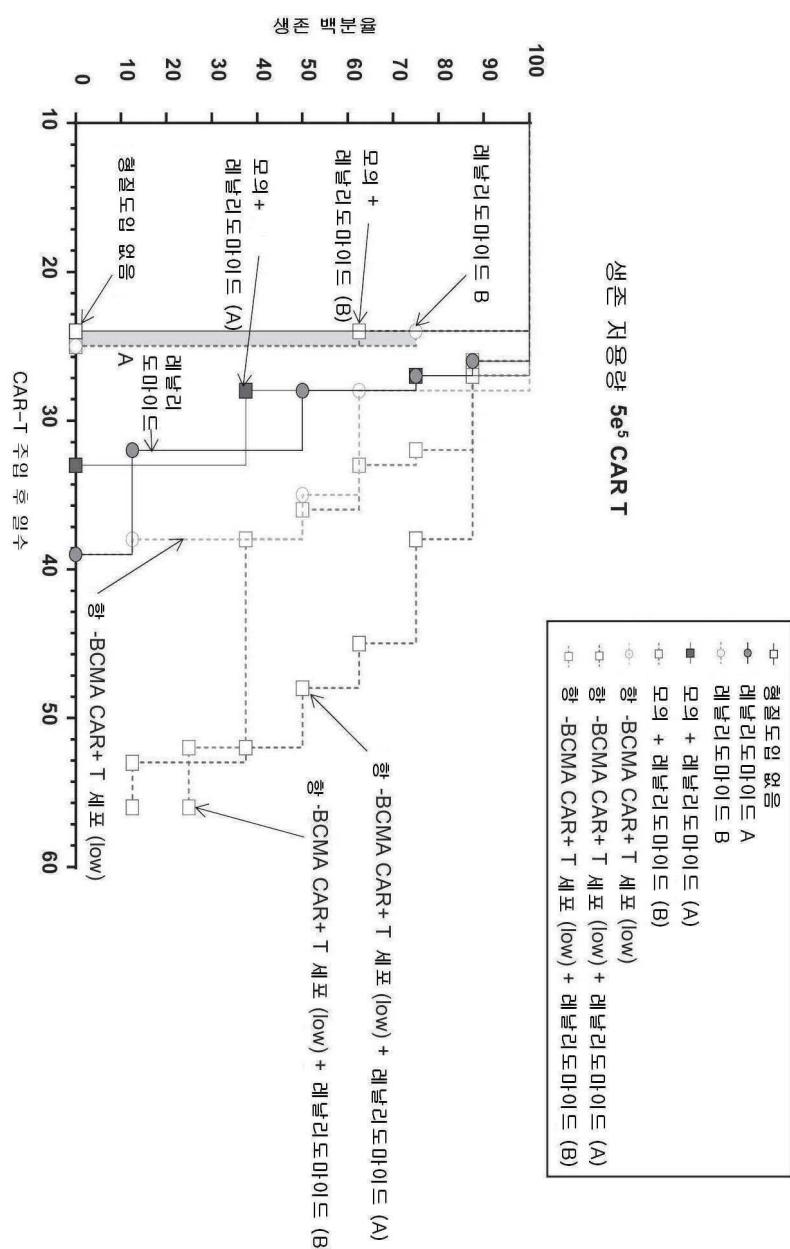
도면 10a



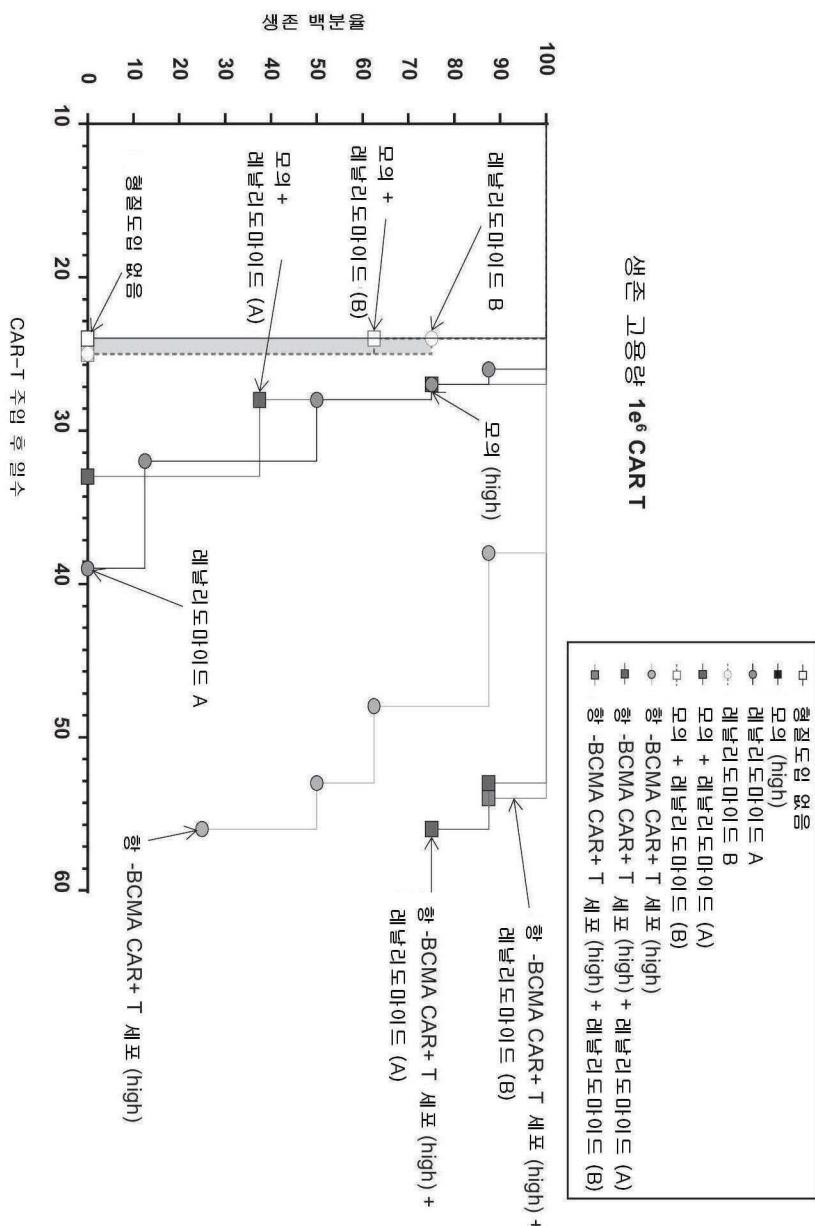
도면 10b



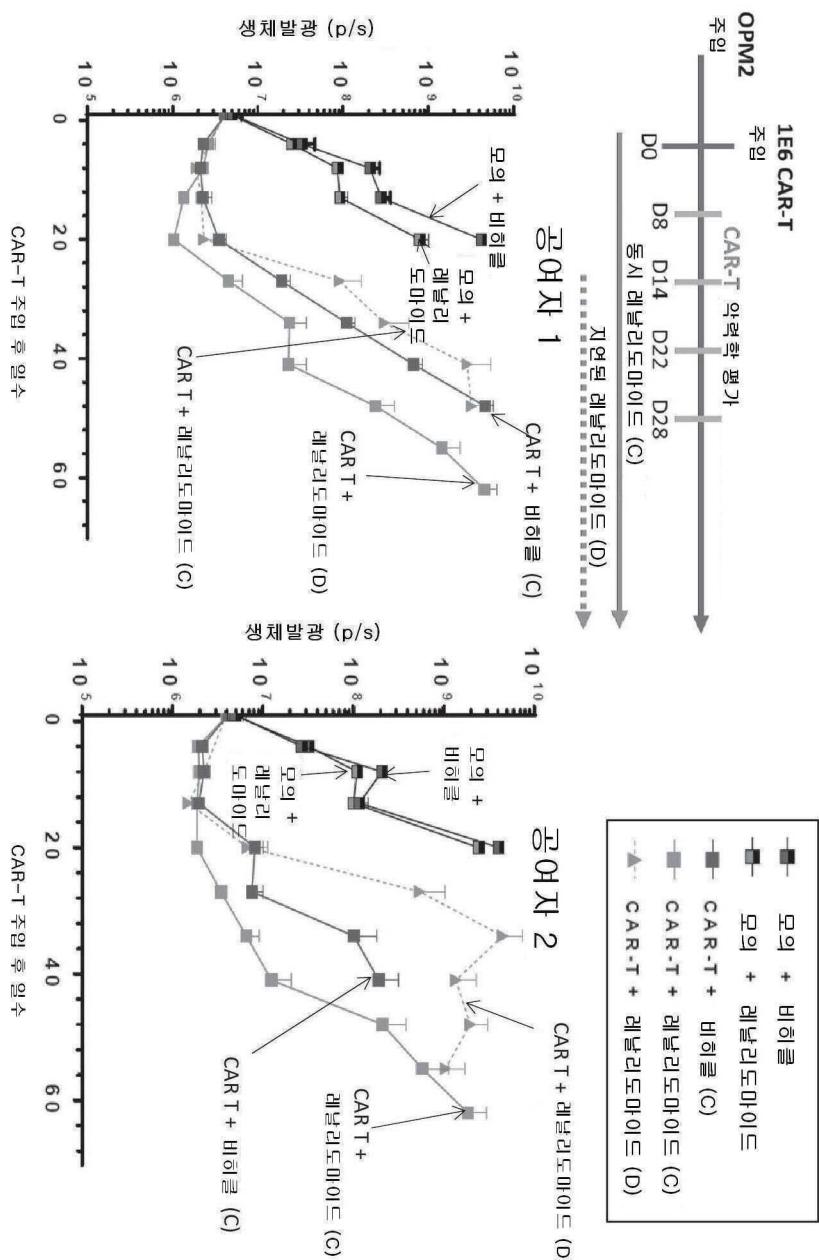
도면 10c



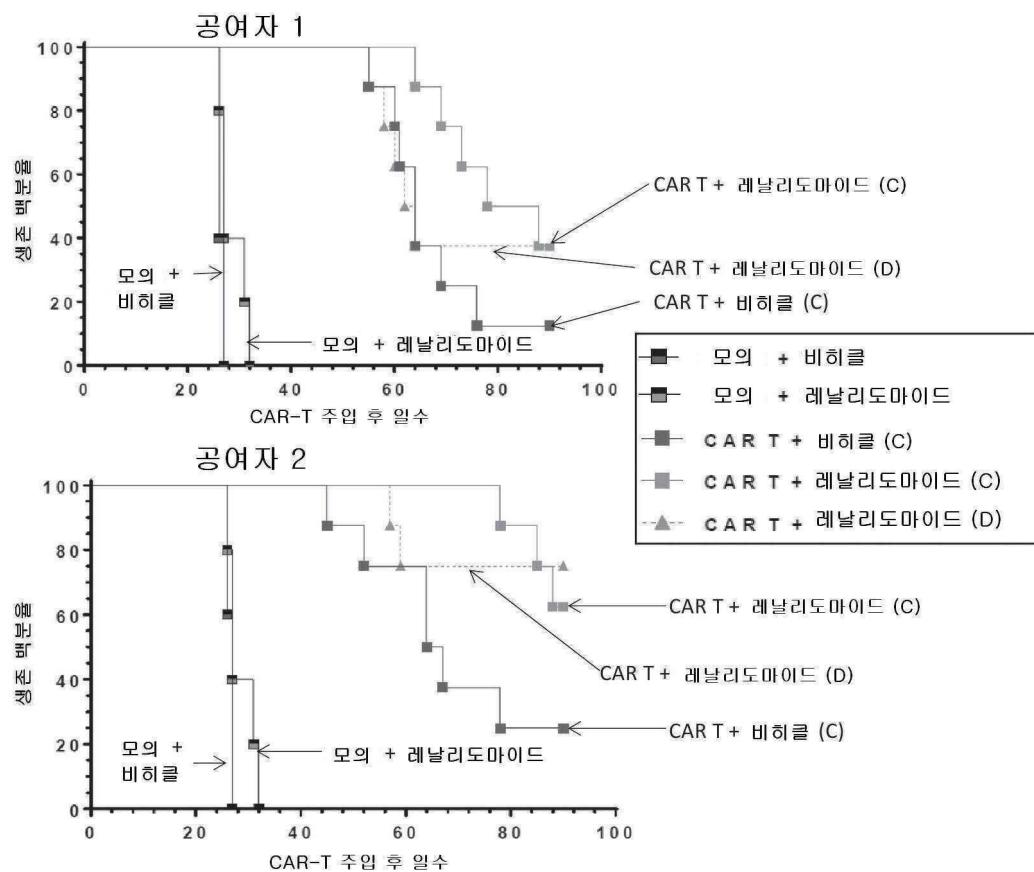
도면 10d



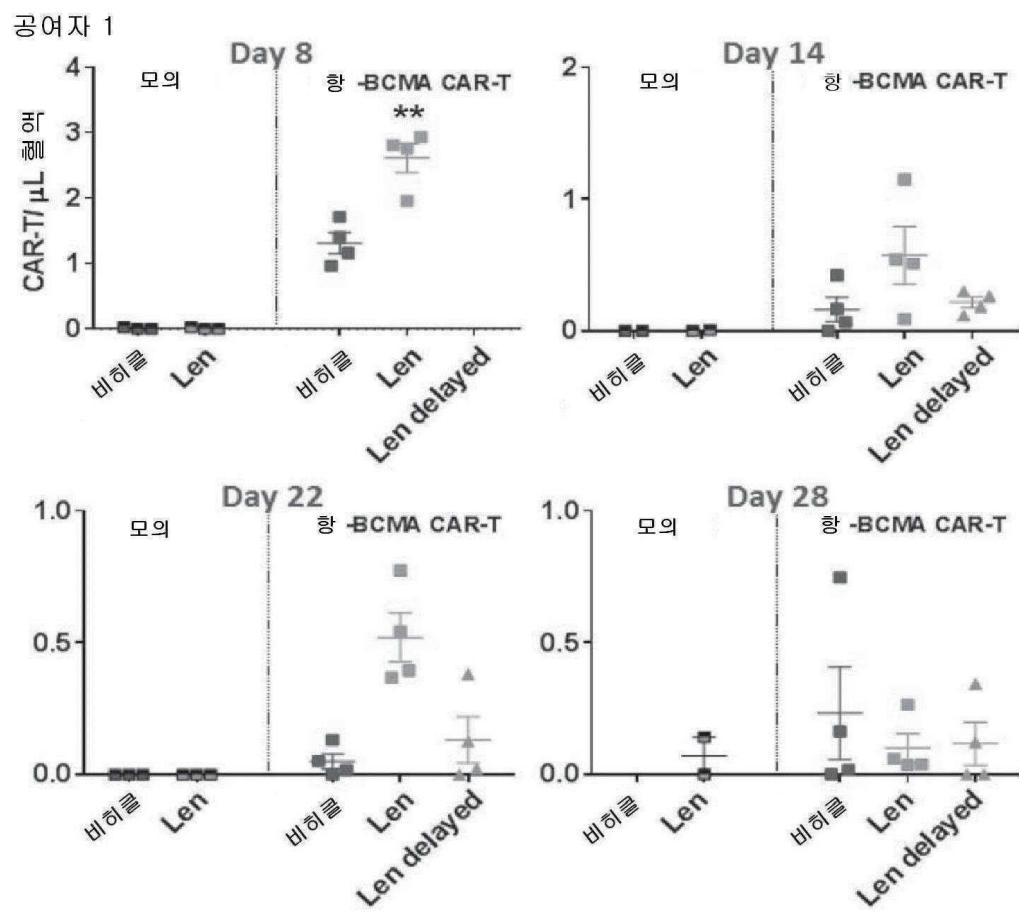
도면10e



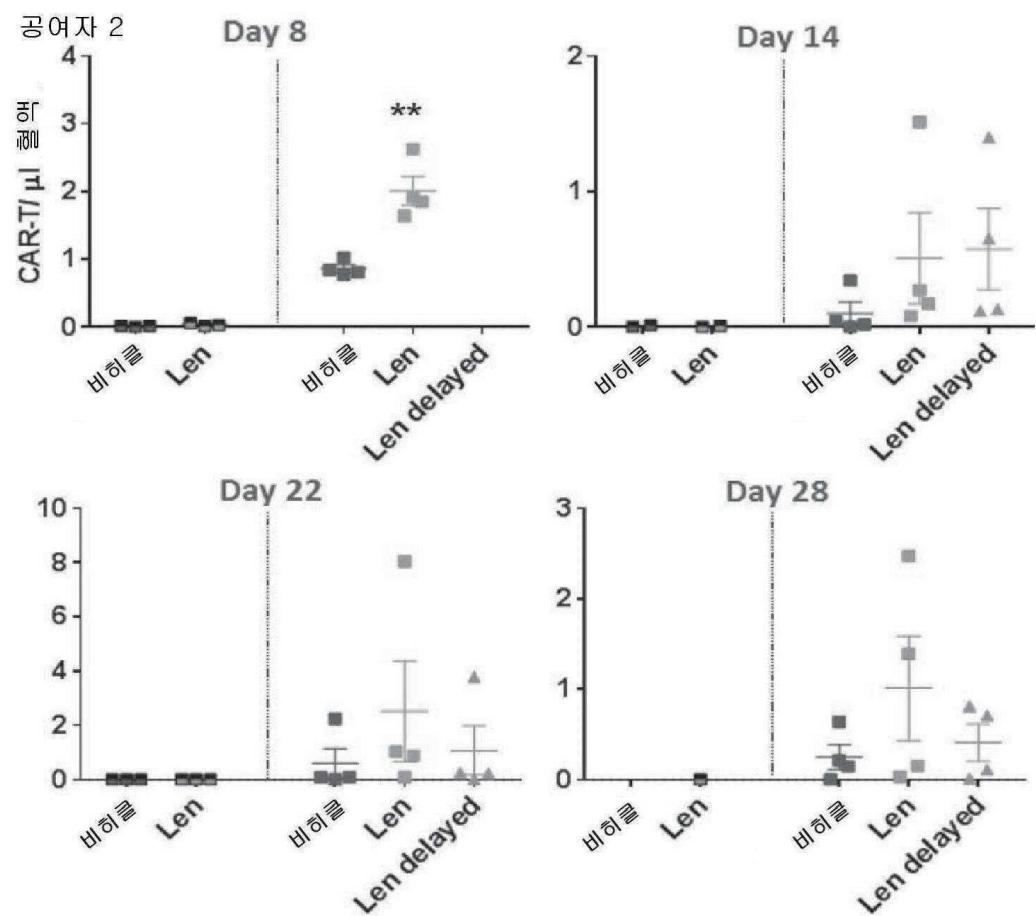
도면10f



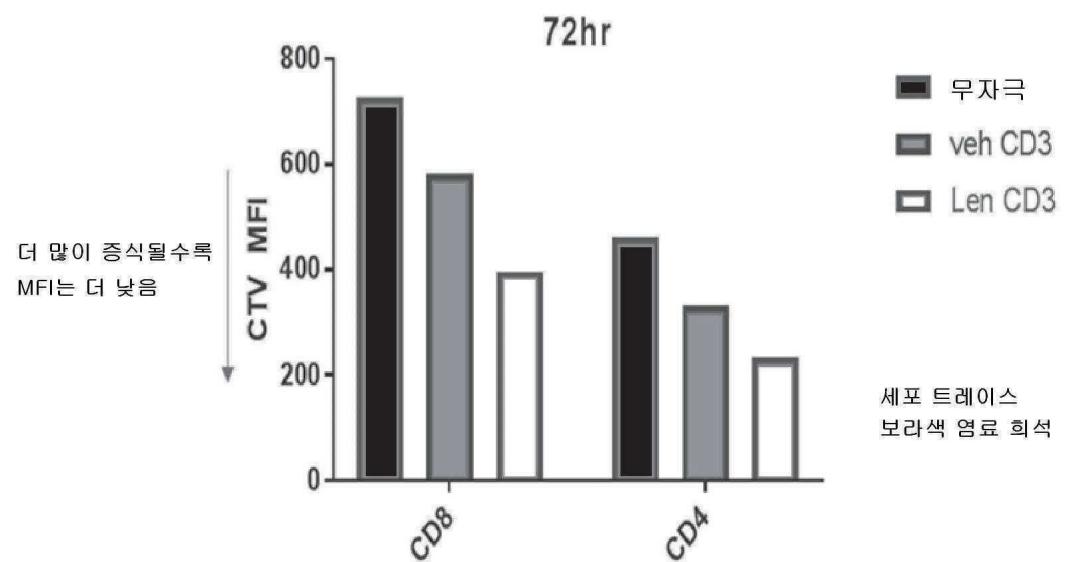
도면 10g



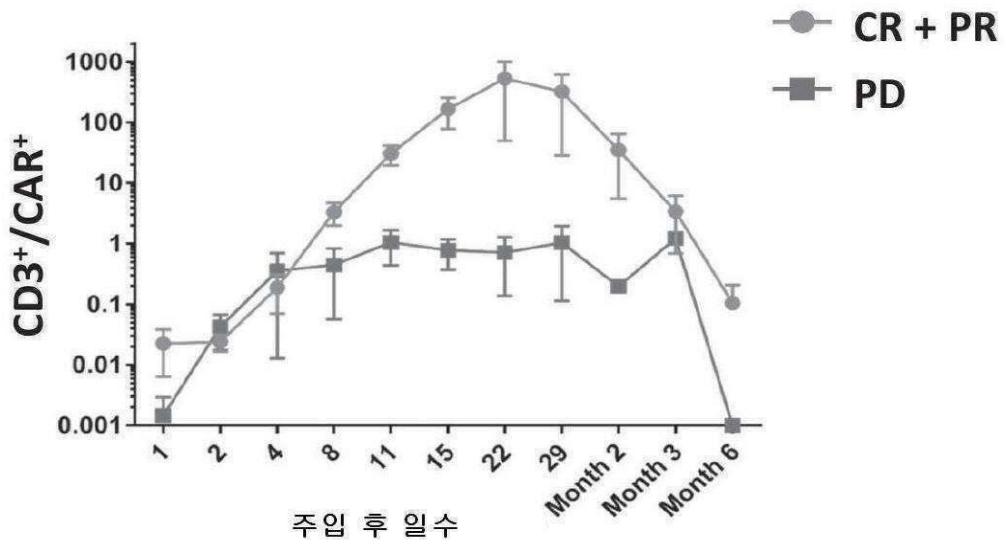
도면10h



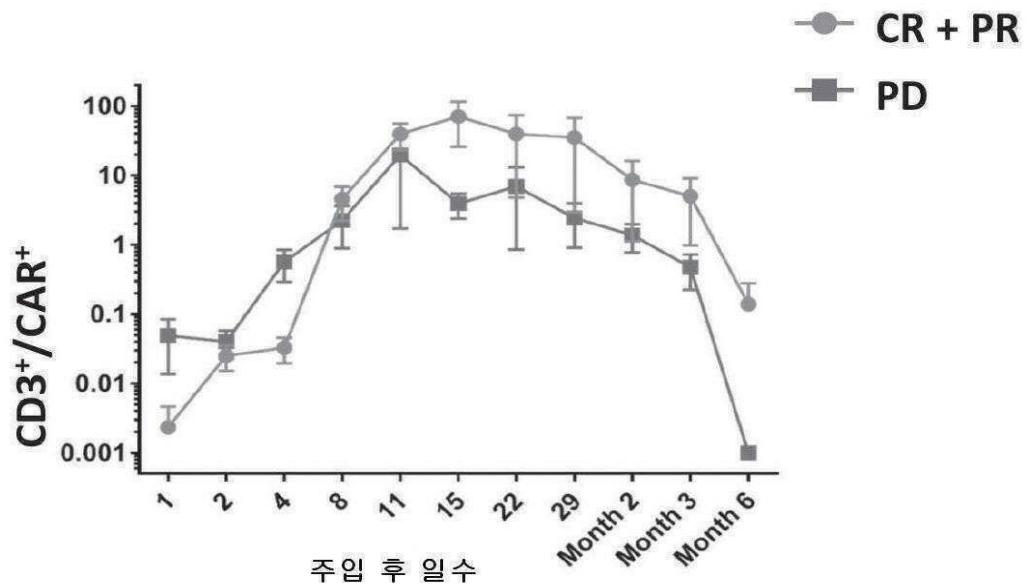
도면11



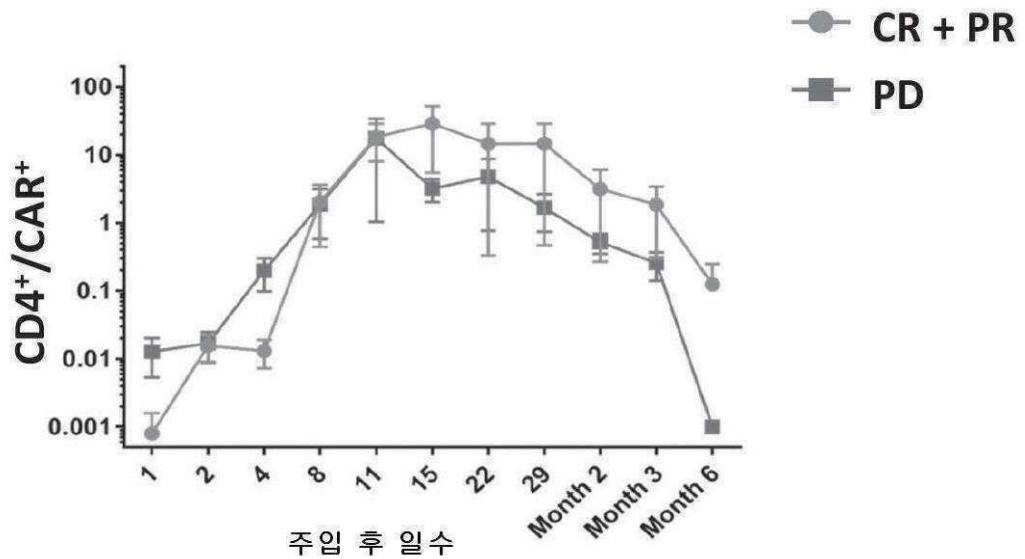
도면 12a



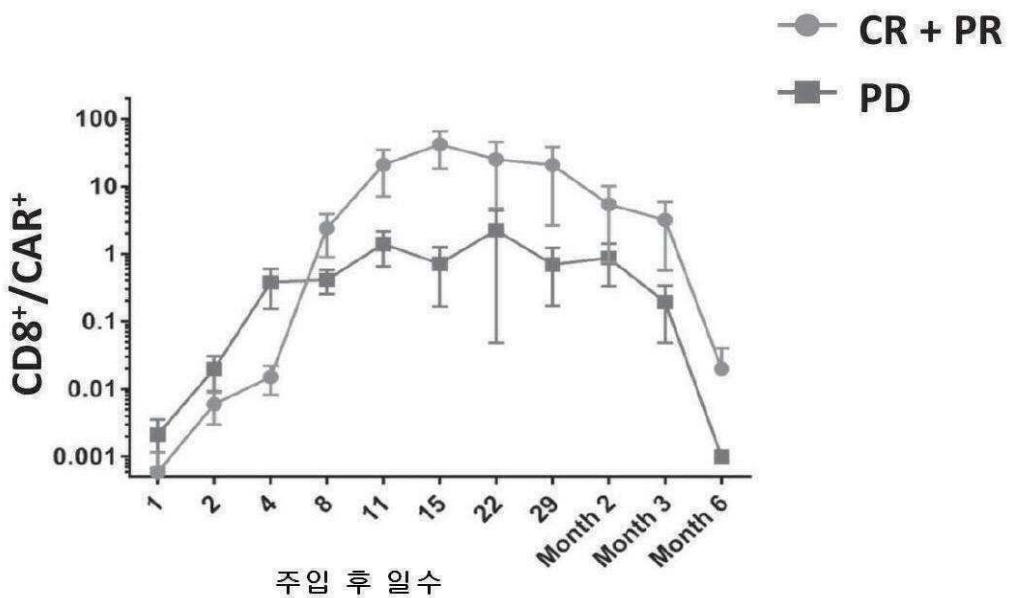
도면 12b



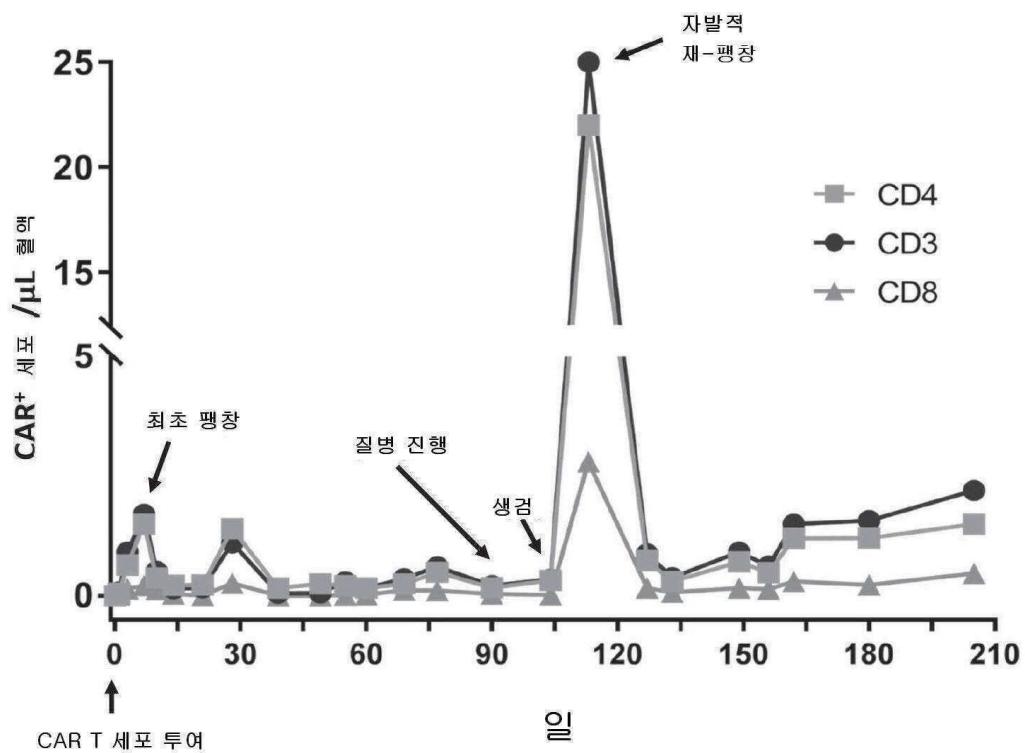
도면 12c



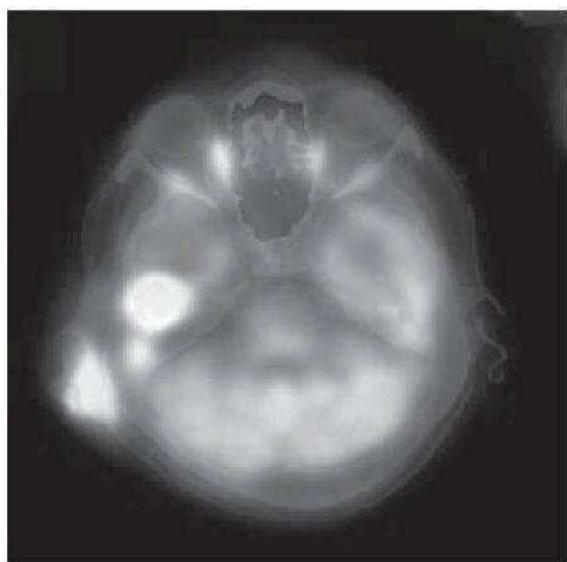
도면 12d



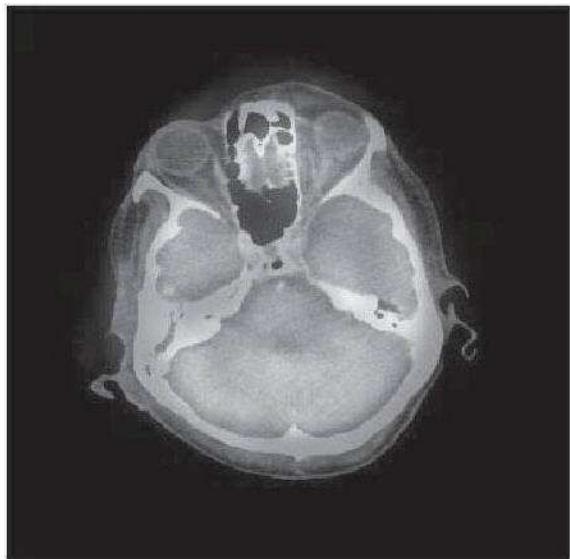
도면 13a



도면 13b



도면 13c



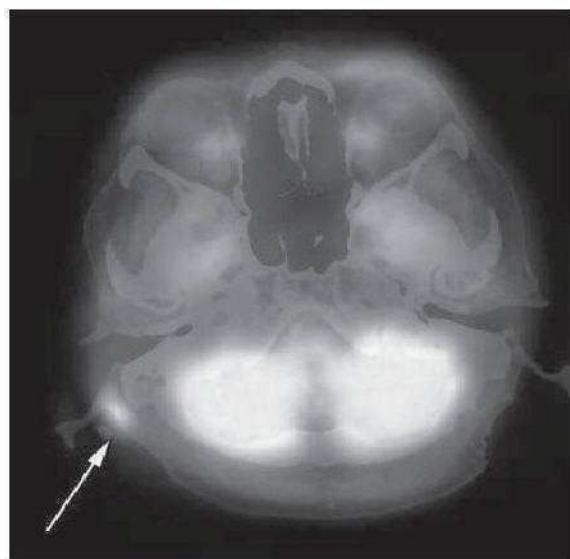
도면 13d



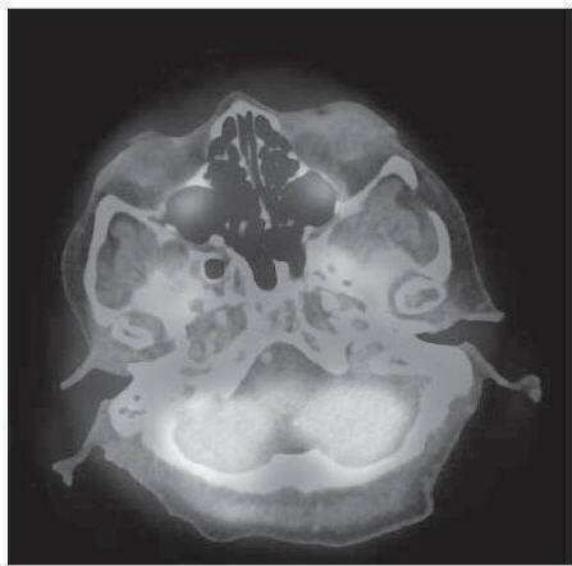
도면 13e



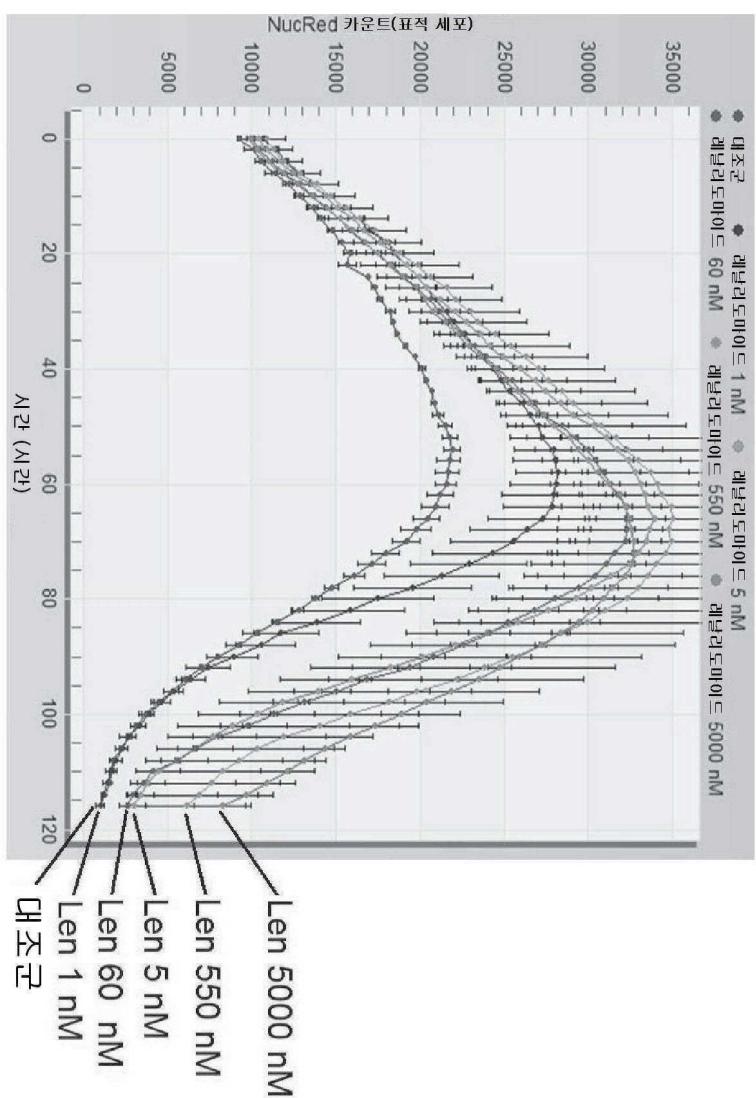
도면 13f



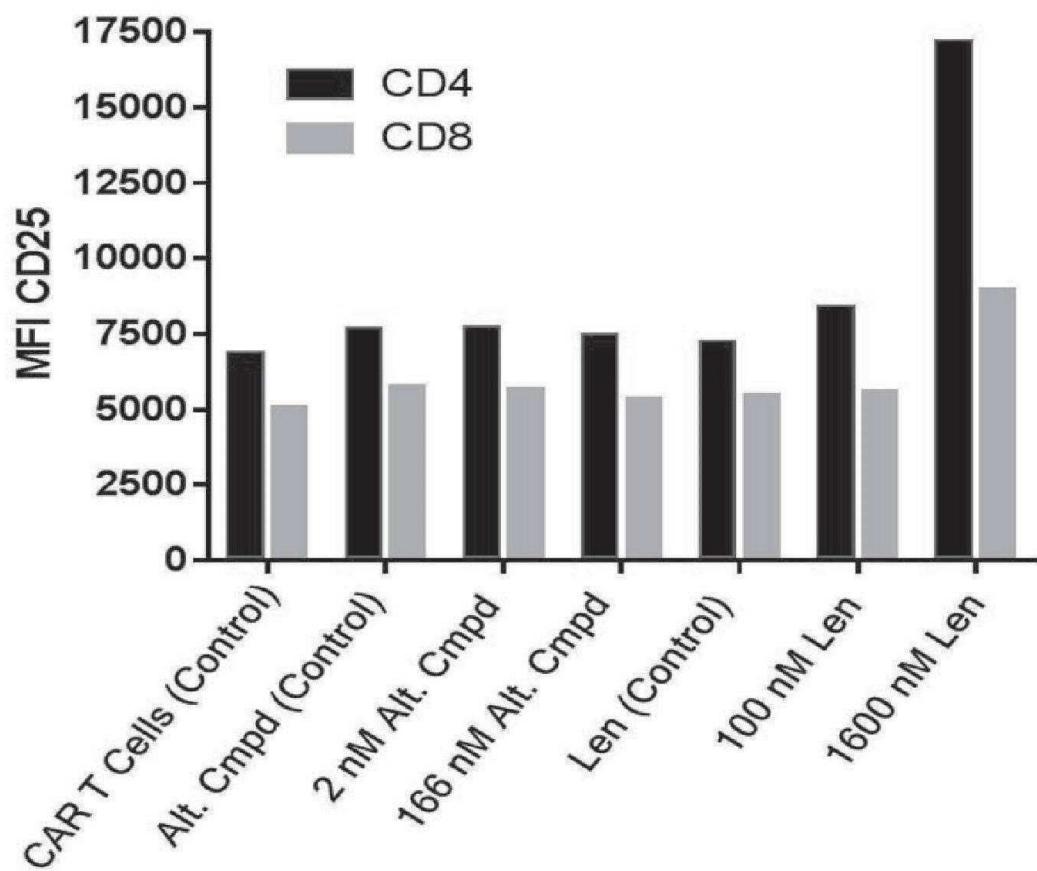
도면 13g



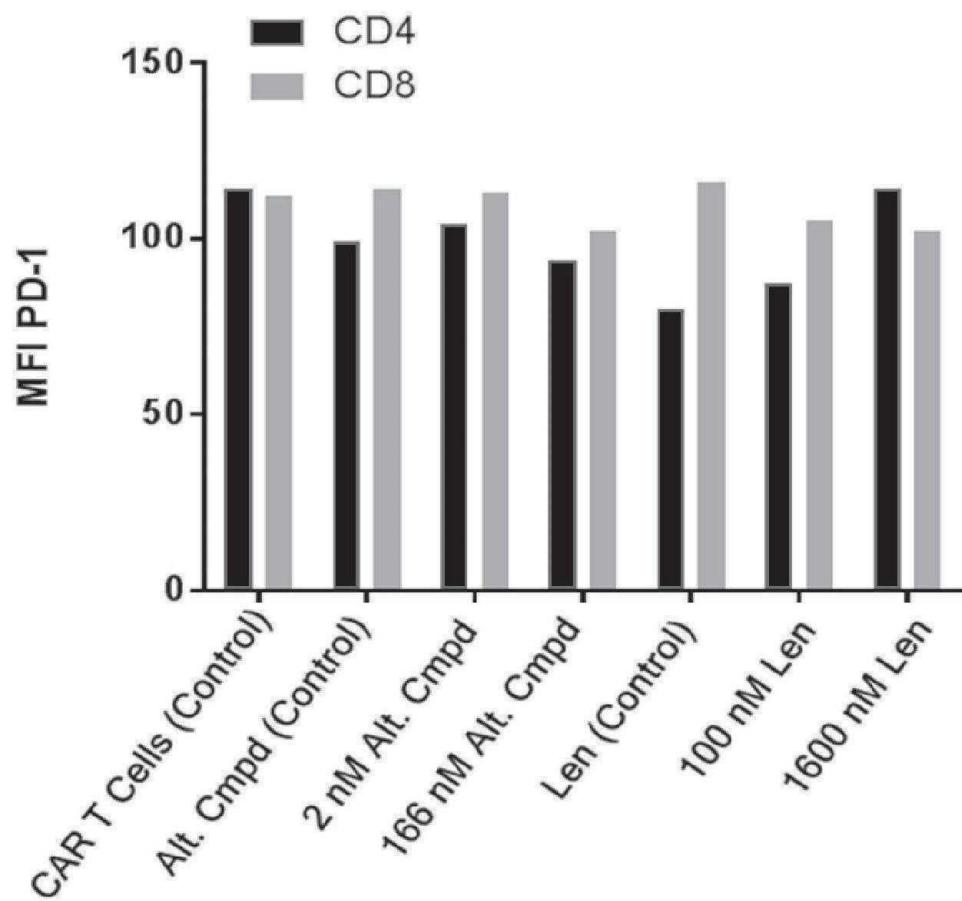
도면14



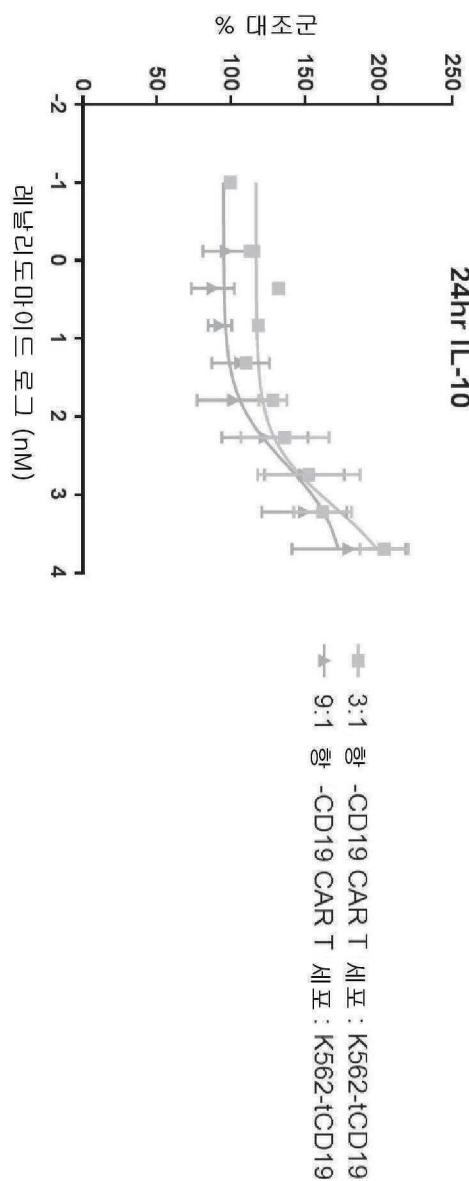
도면 15a



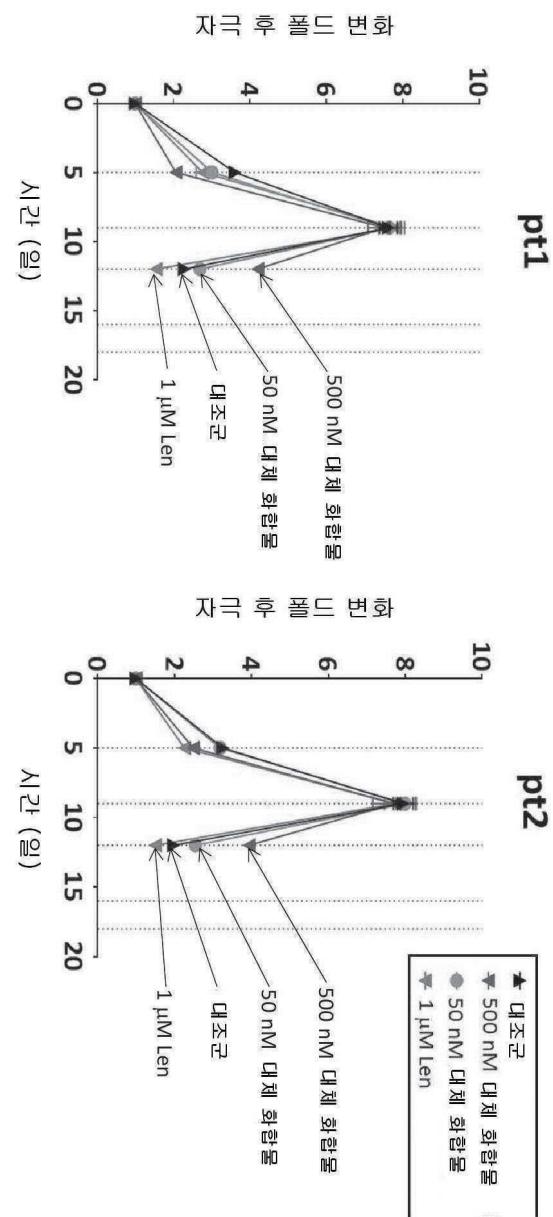
도면 15b



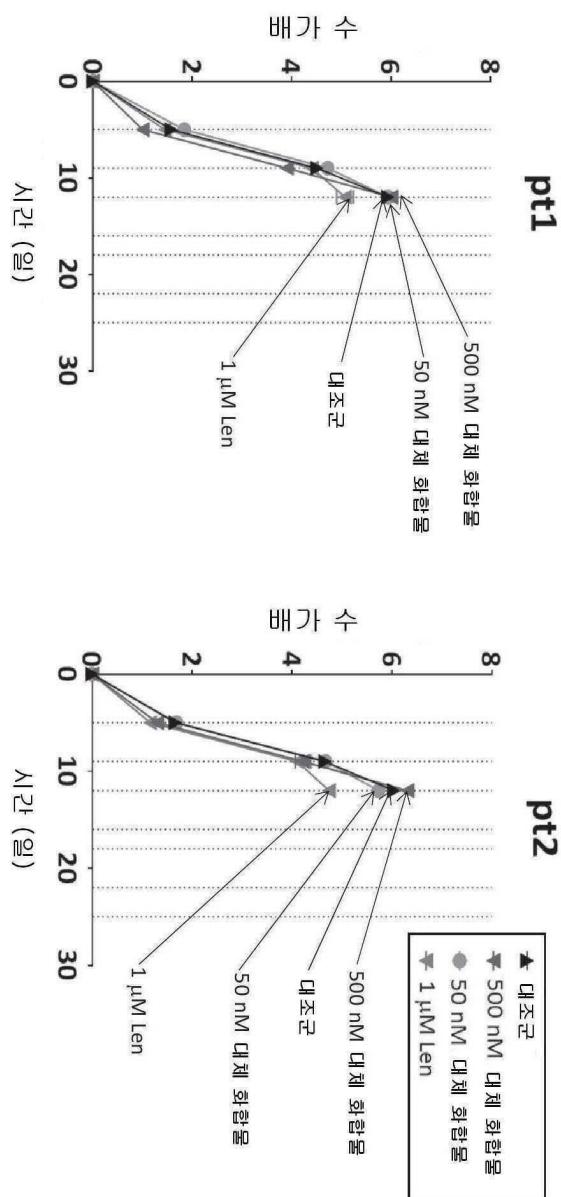
도면16



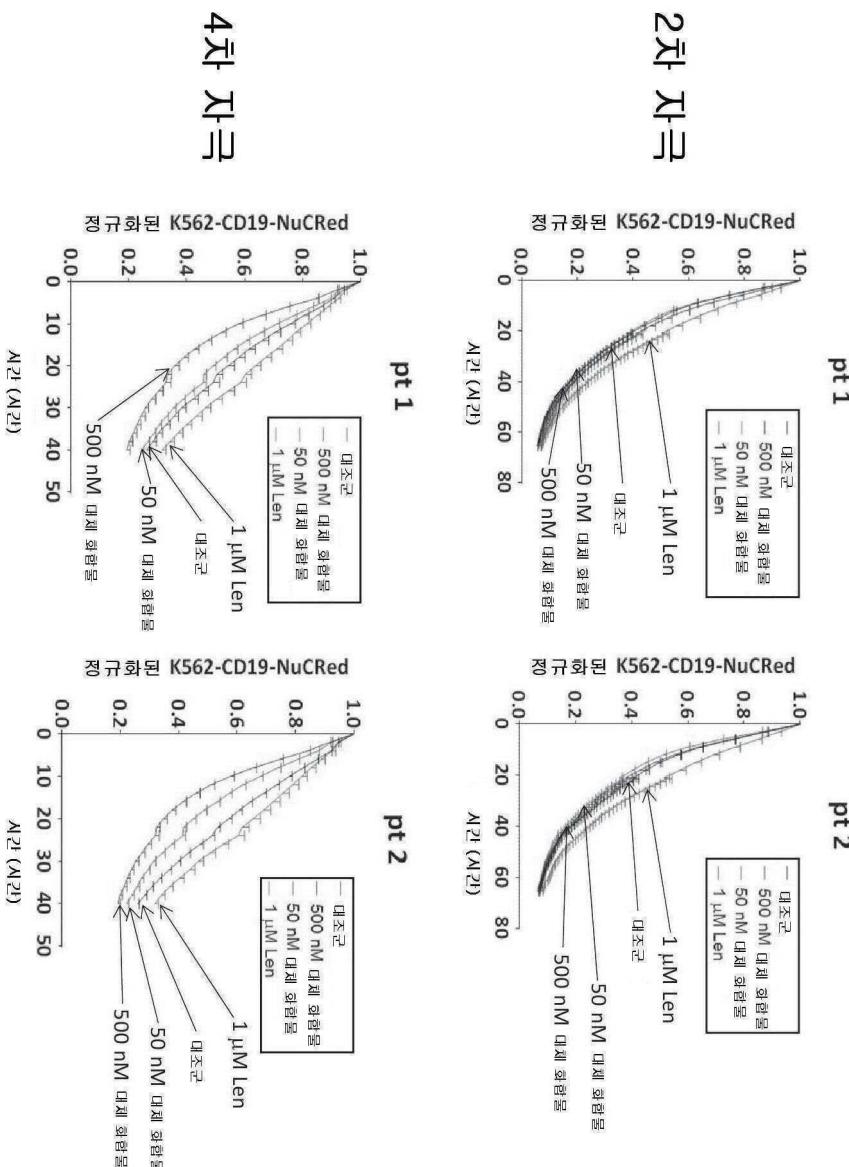
도면 17a



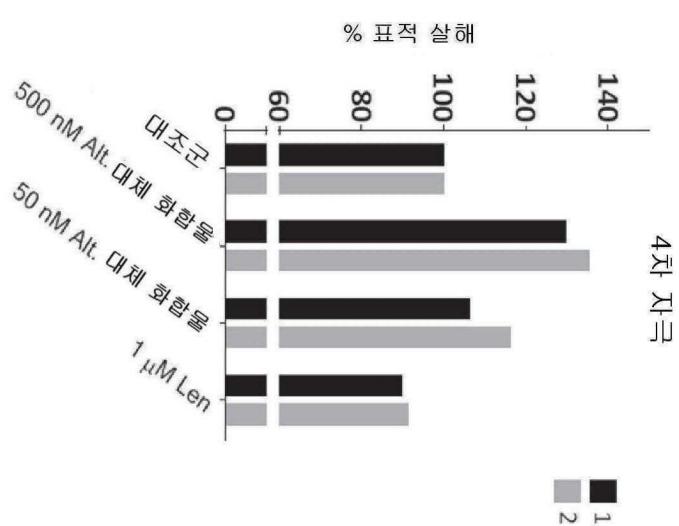
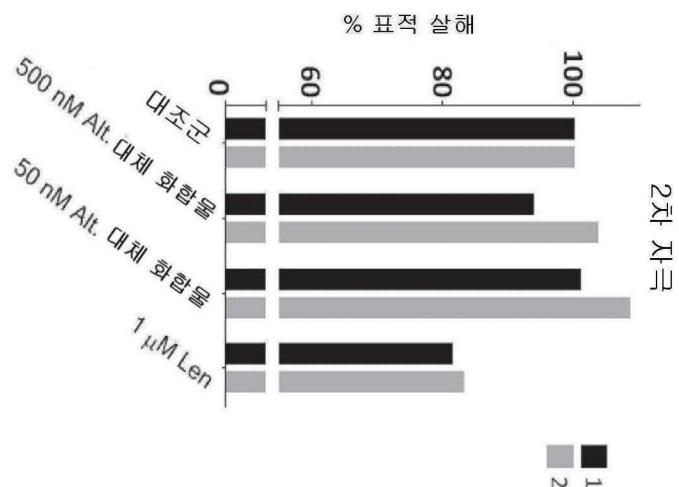
도면17b



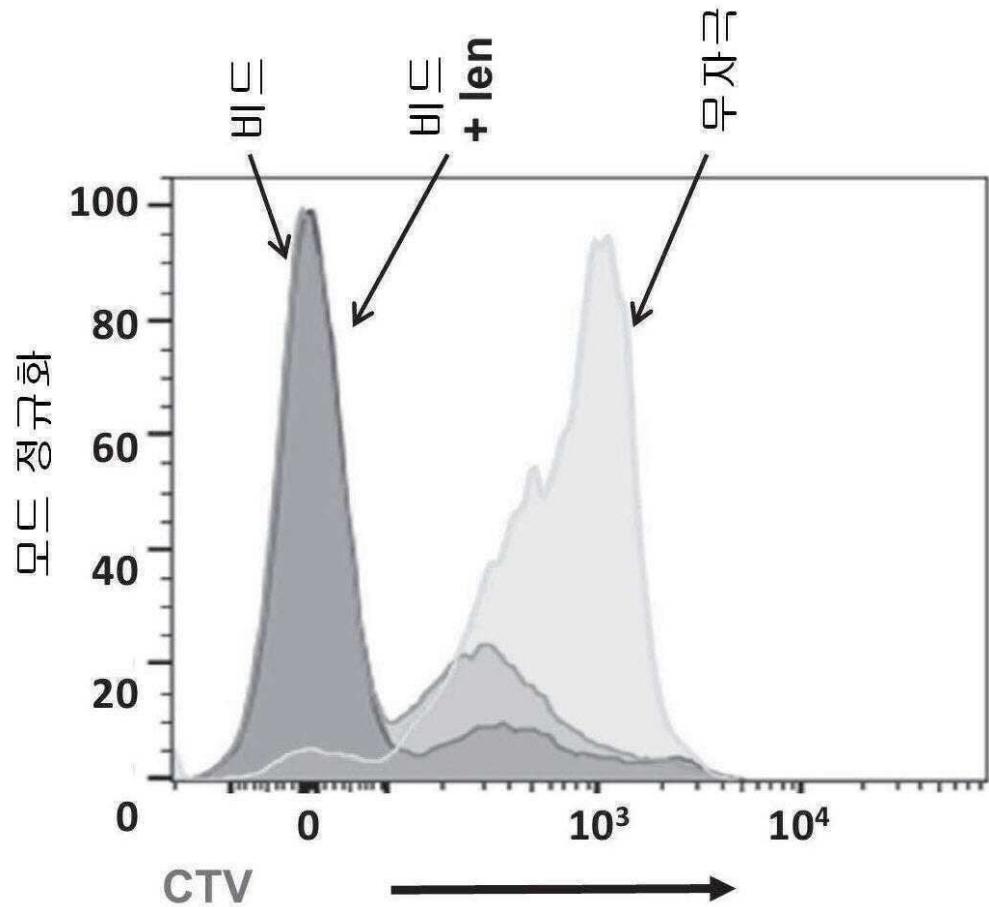
도면 18a



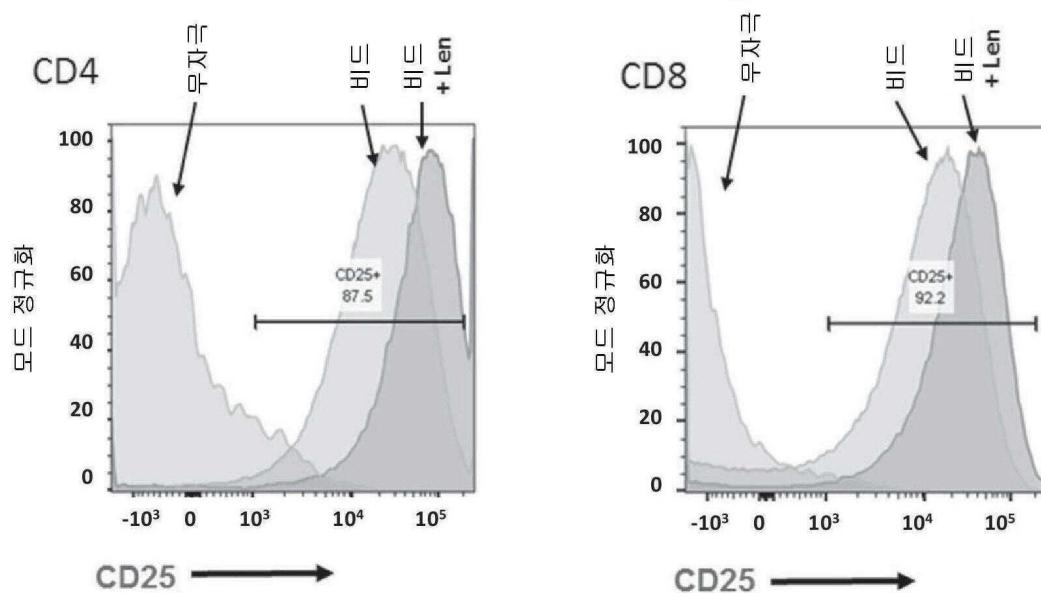
도면 18b



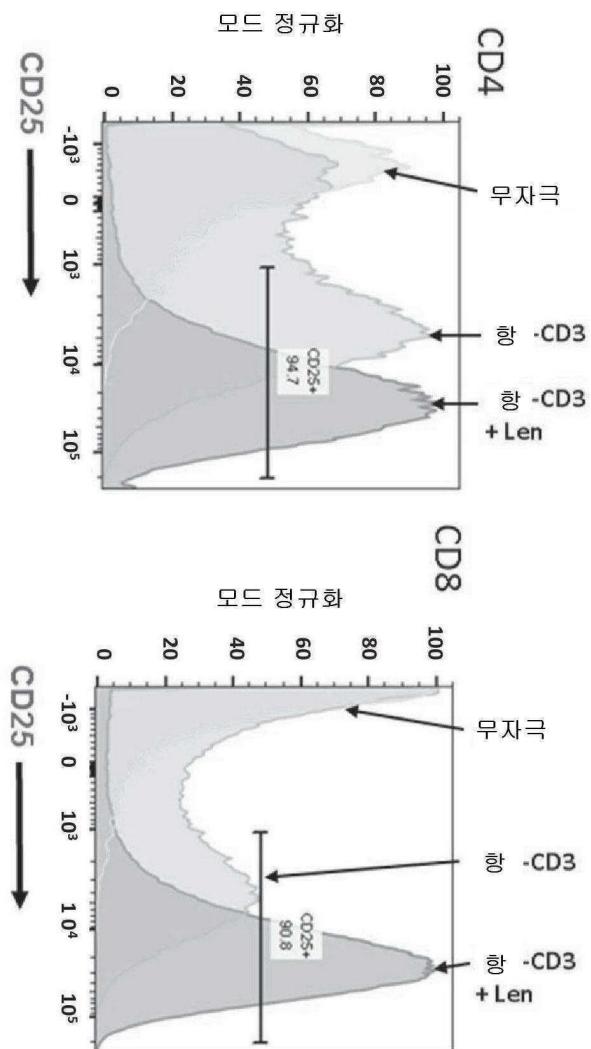
도면 19a



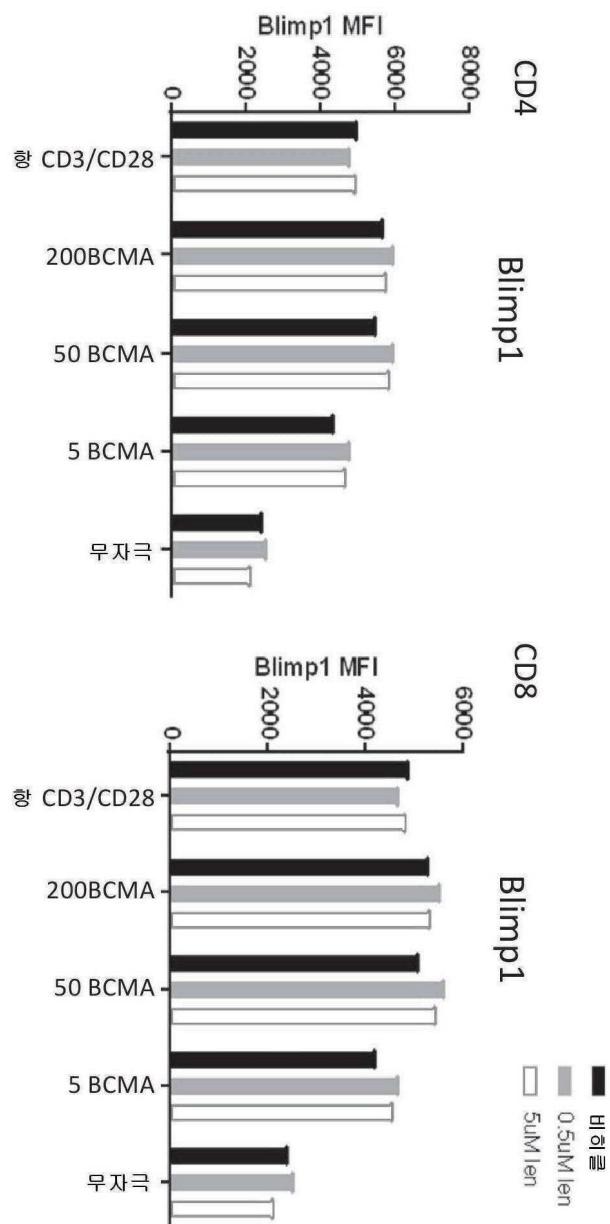
도면 19b



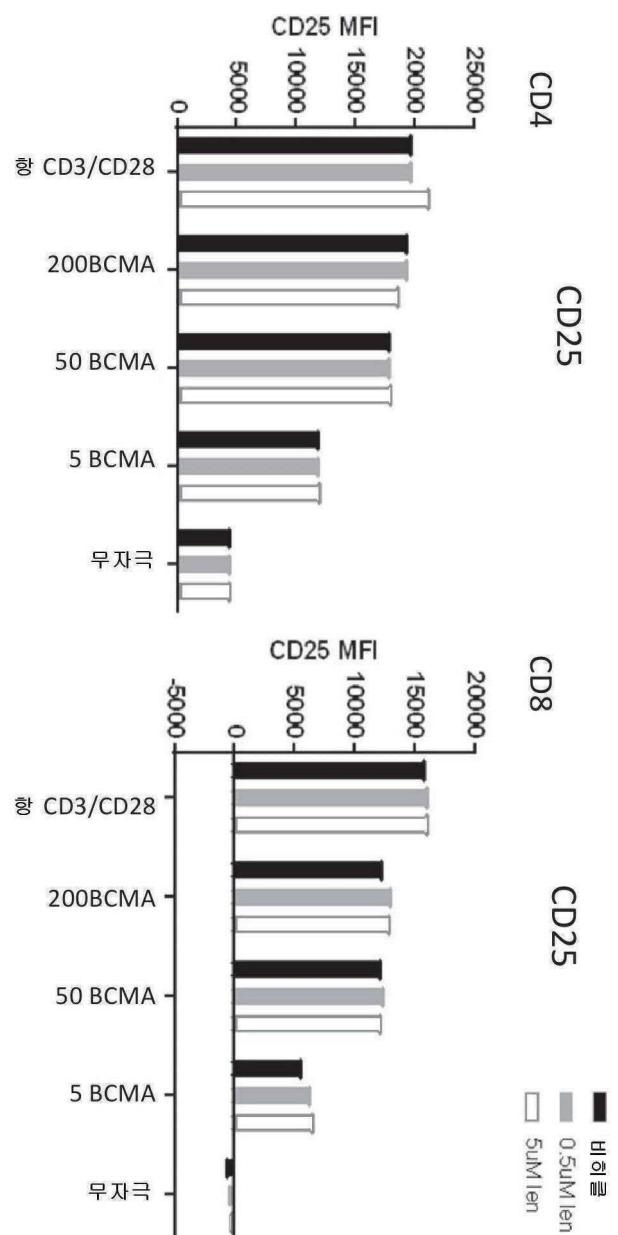
도면 19c



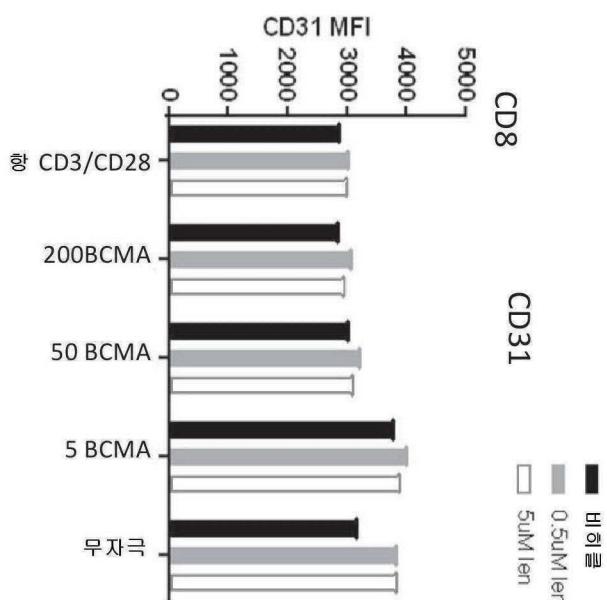
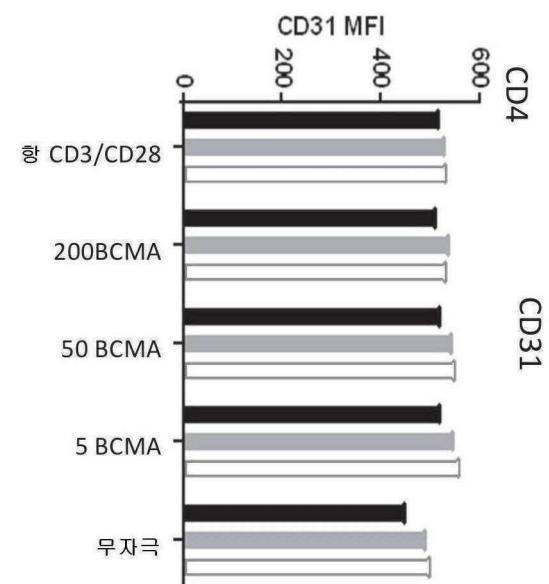
도면20a



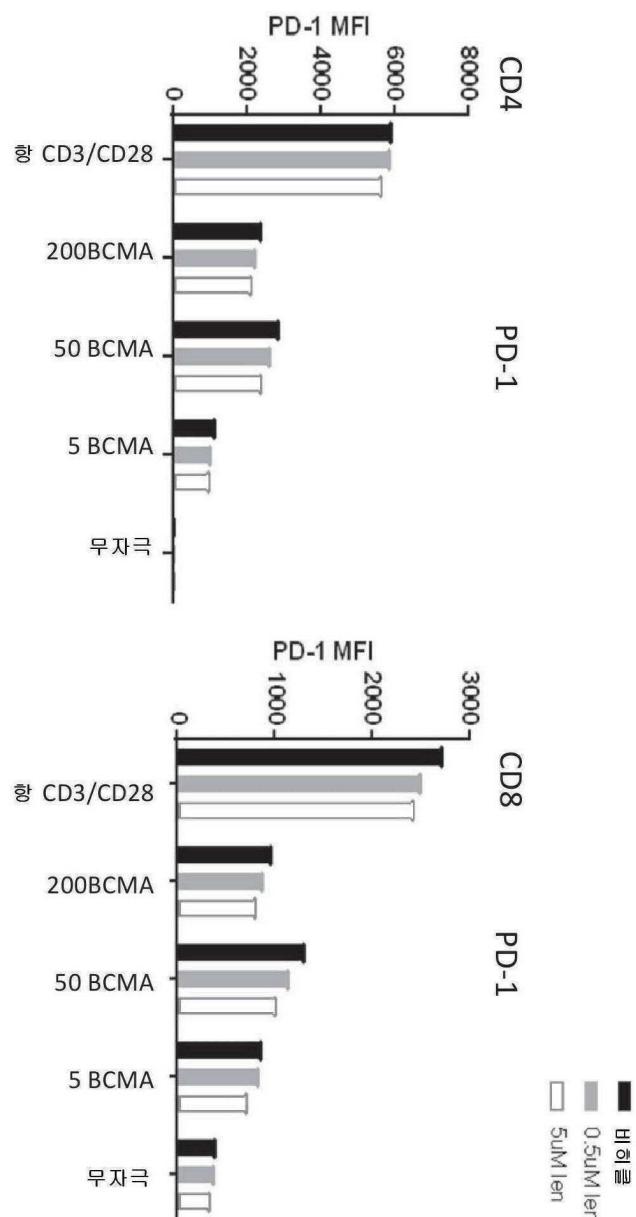
도면20b



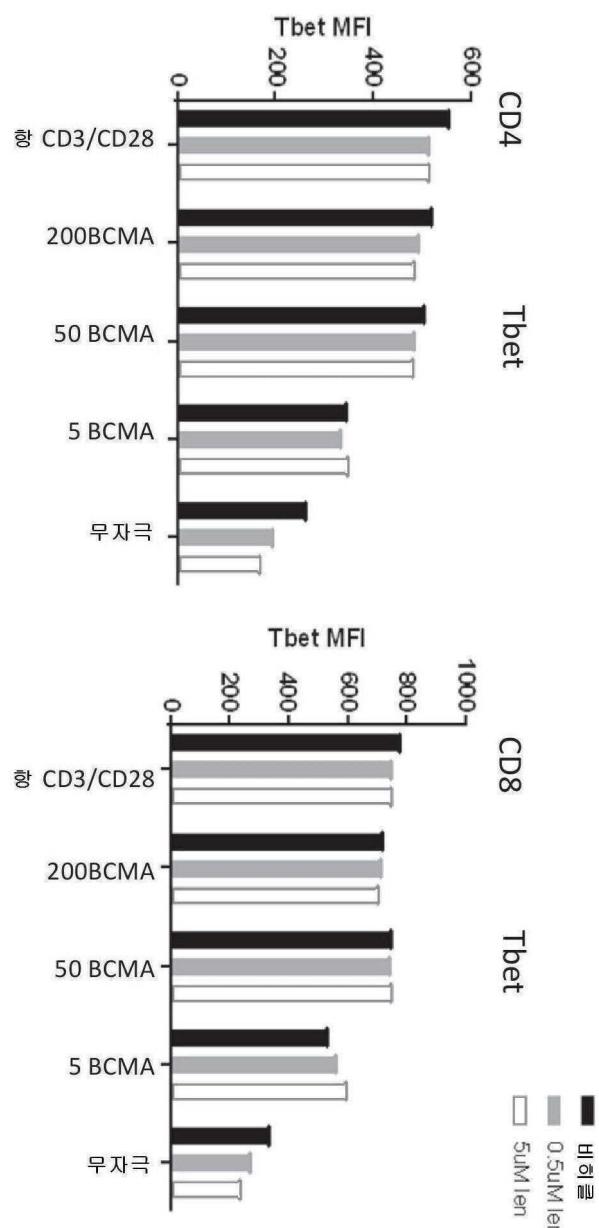
도면20c



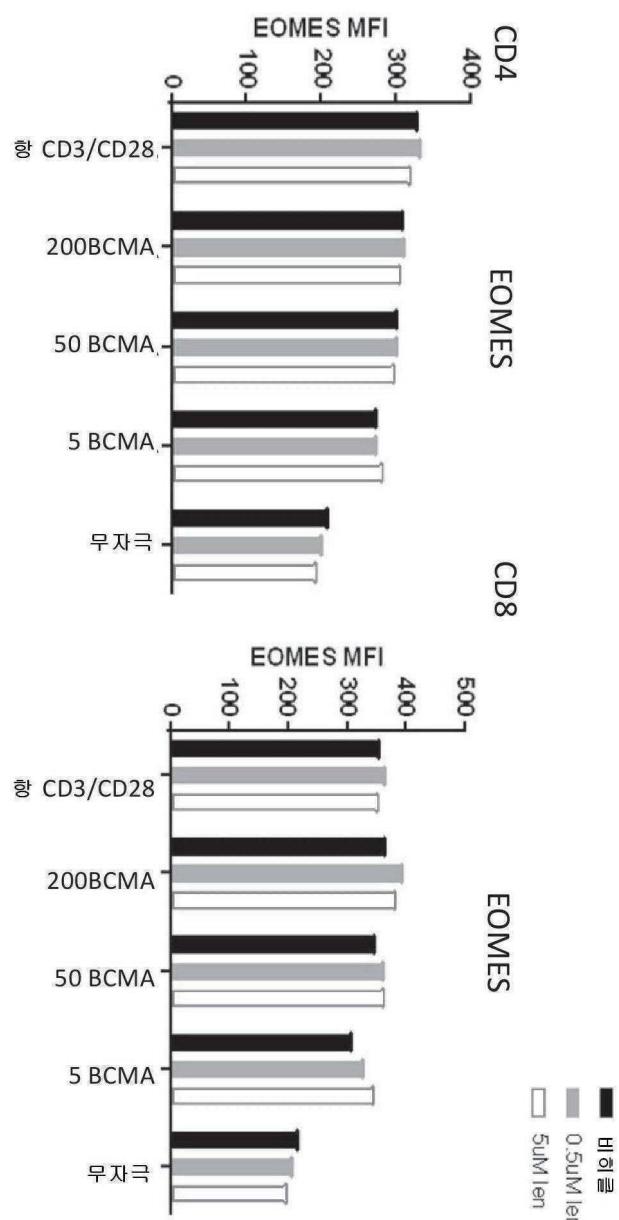
도면20d



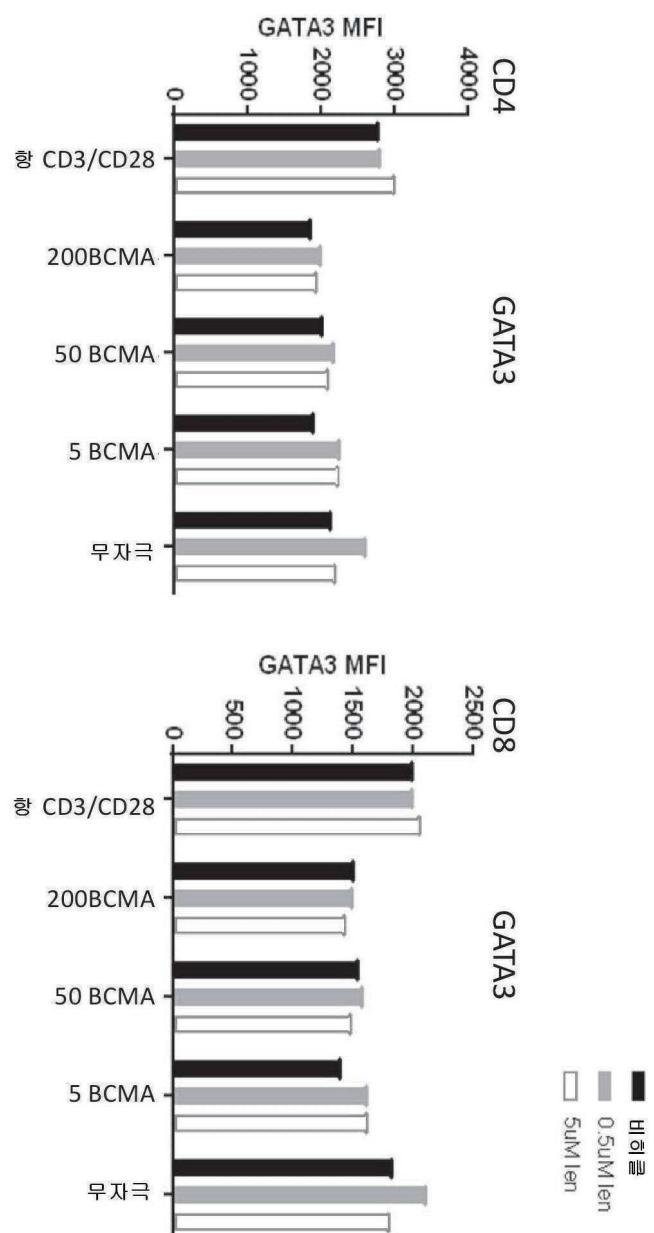
도면20e



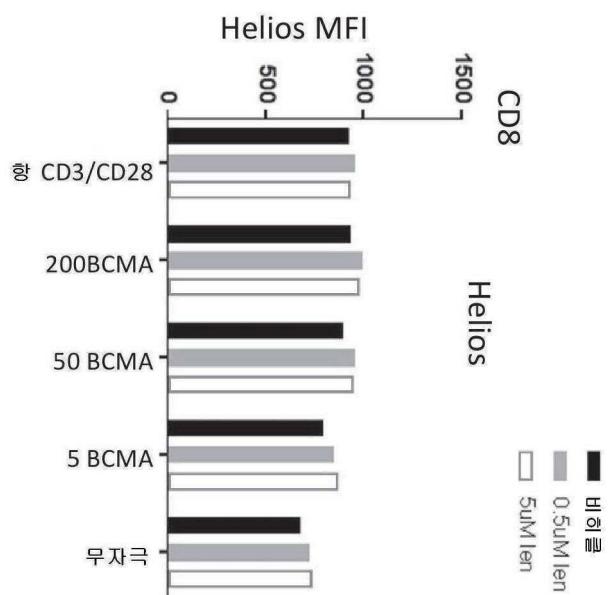
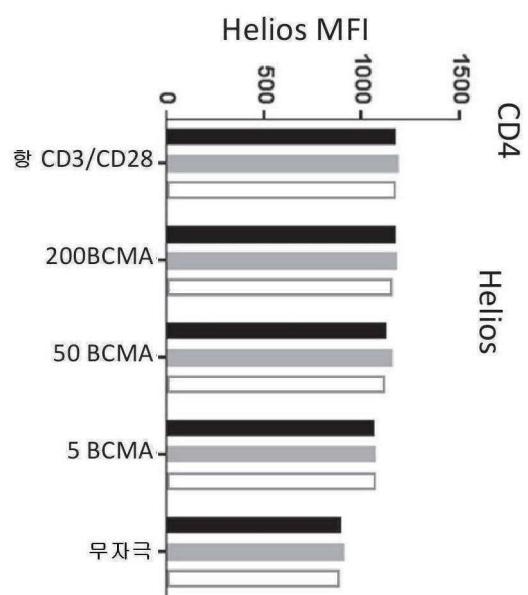
도면20f



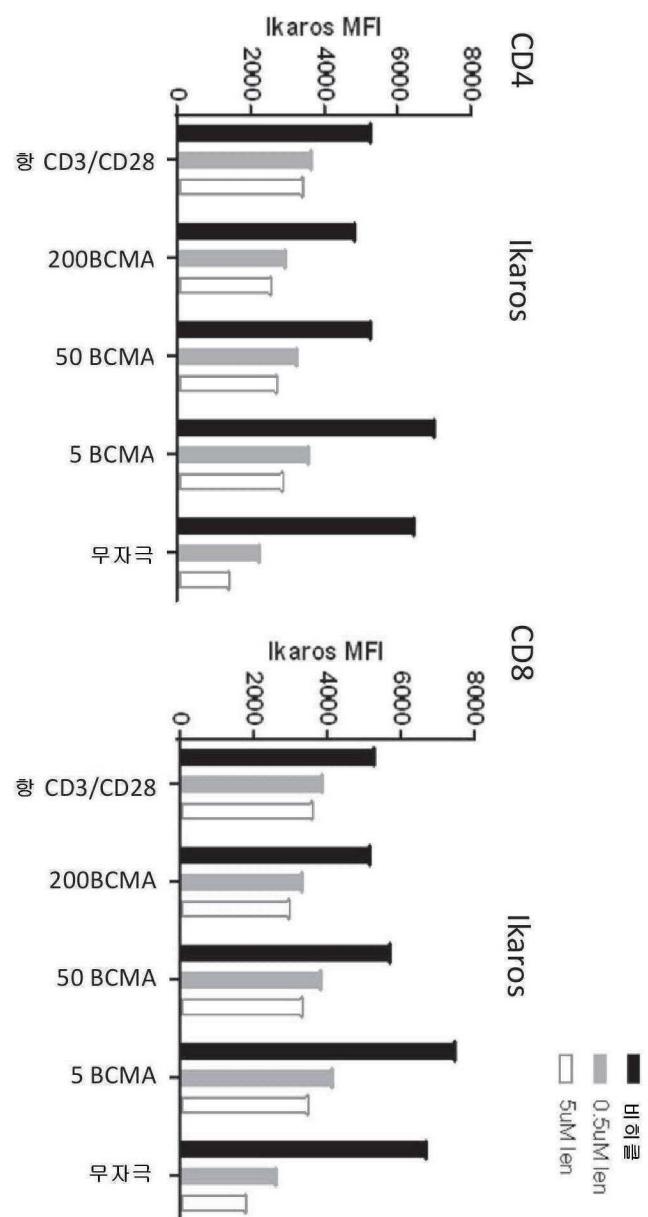
도면20g



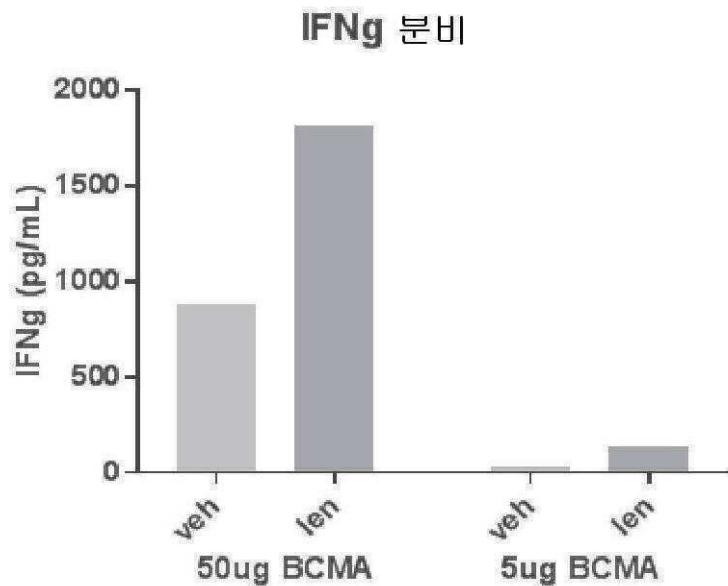
도면20h



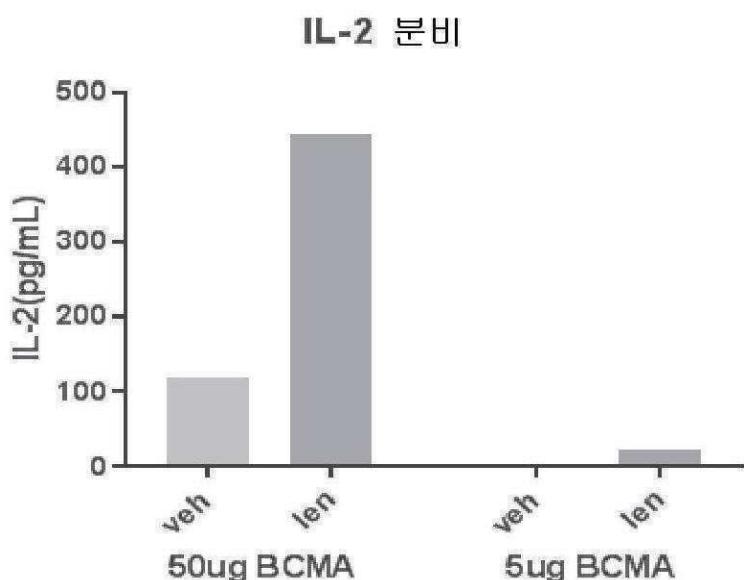
도면20i



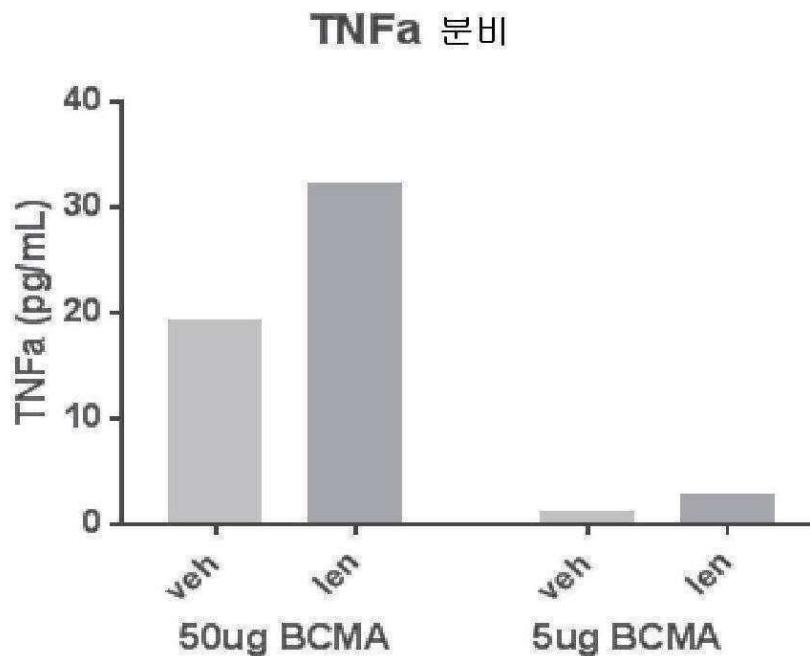
도면21a



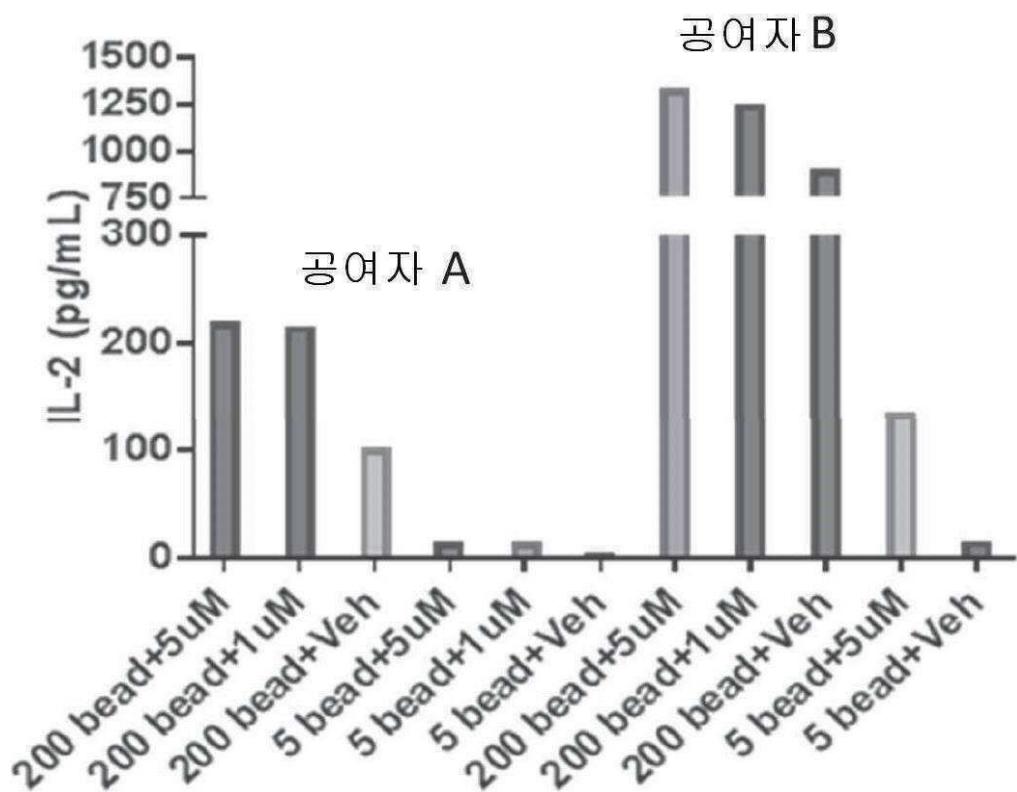
도면21b



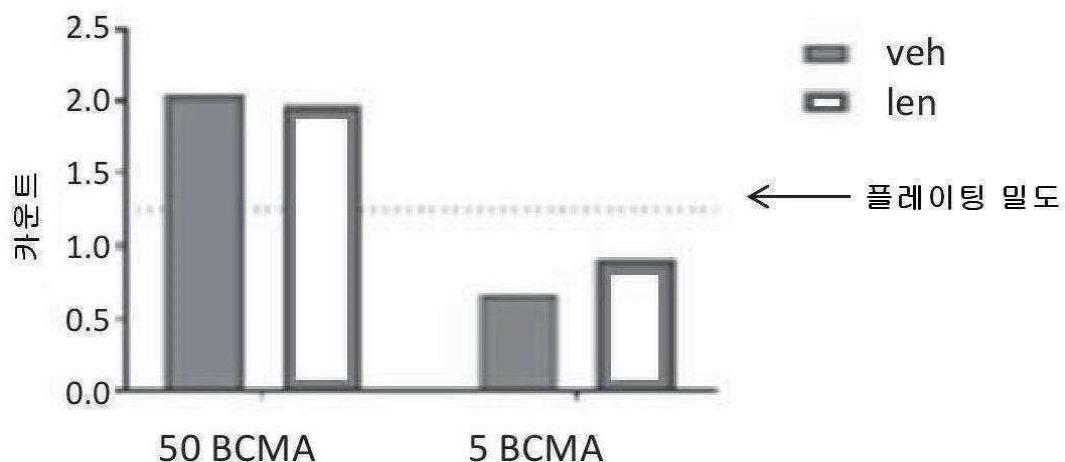
도면21c



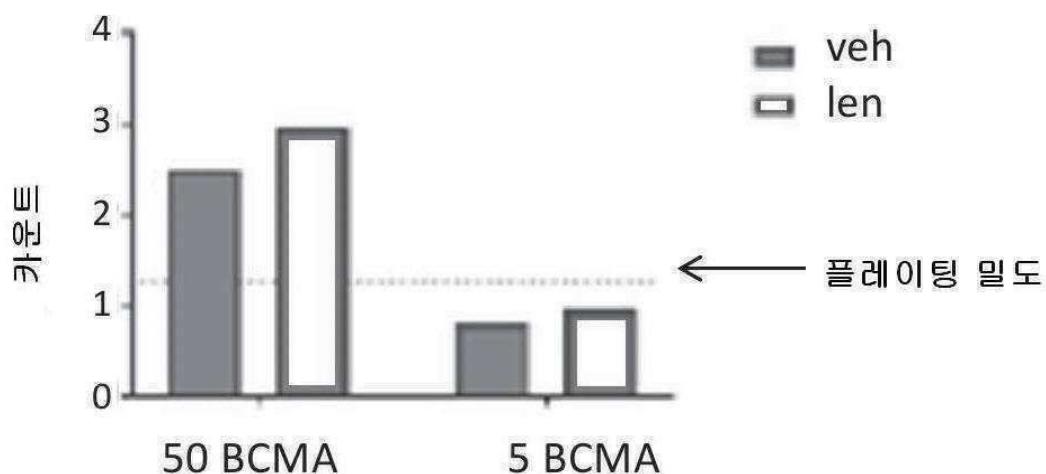
도면21d



도면21e

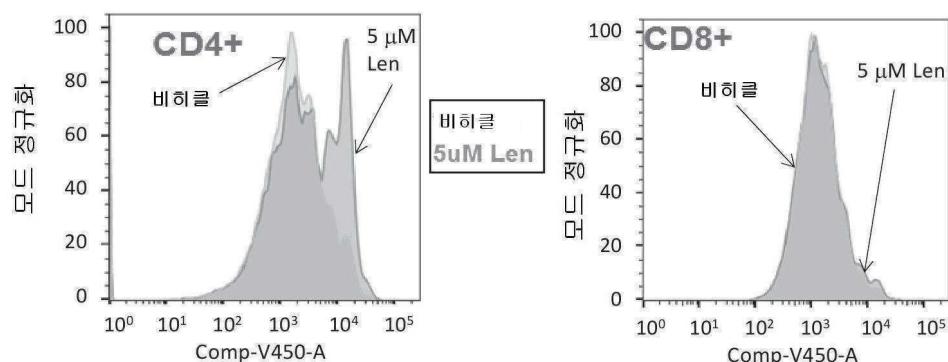


도면21f

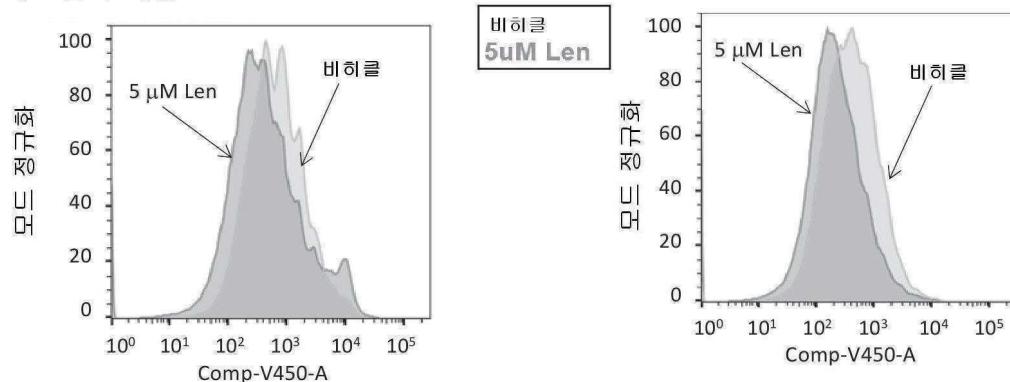


도면21g

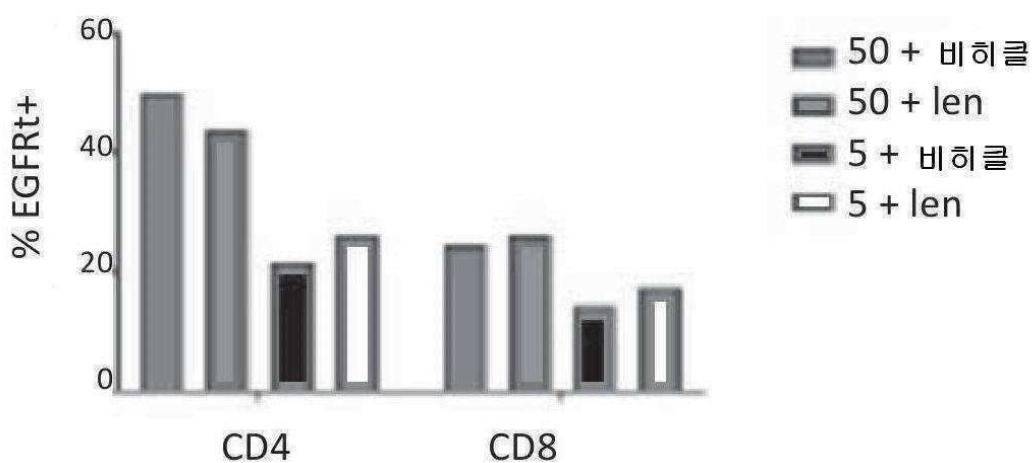
제 4일의 배양 세포 트레이스 보라색 염료 희석 분석

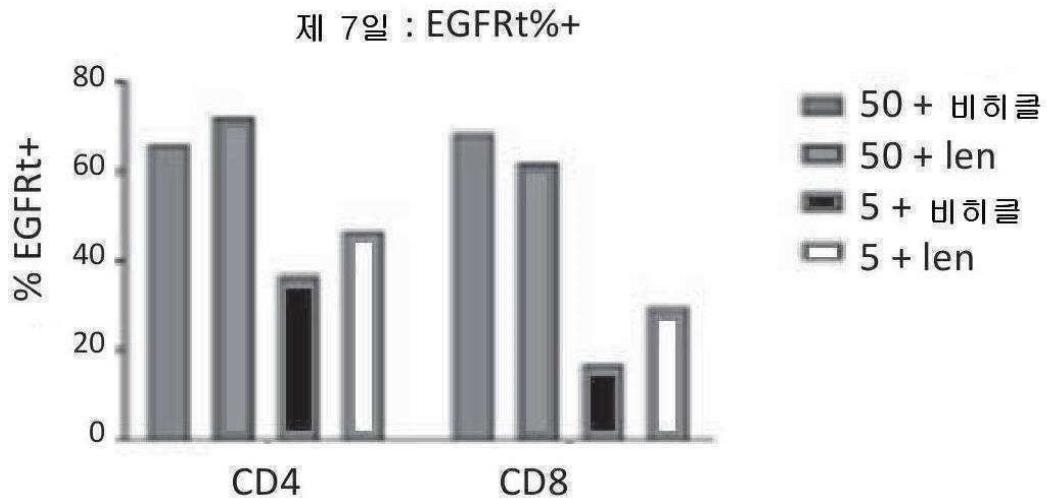
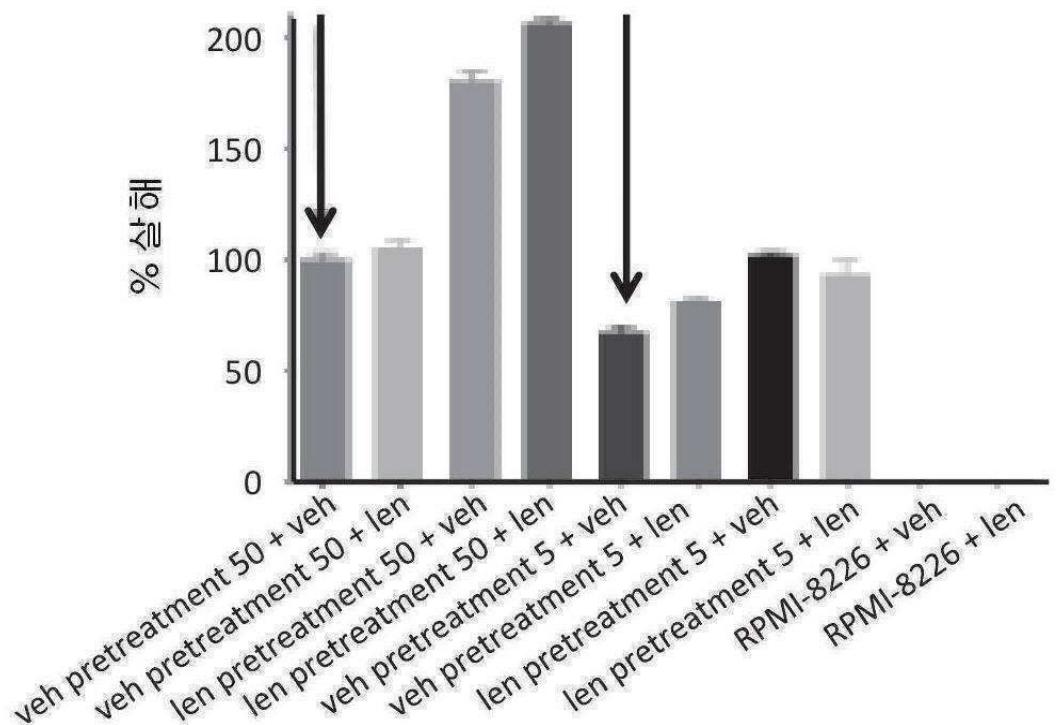


제 7일의 배양

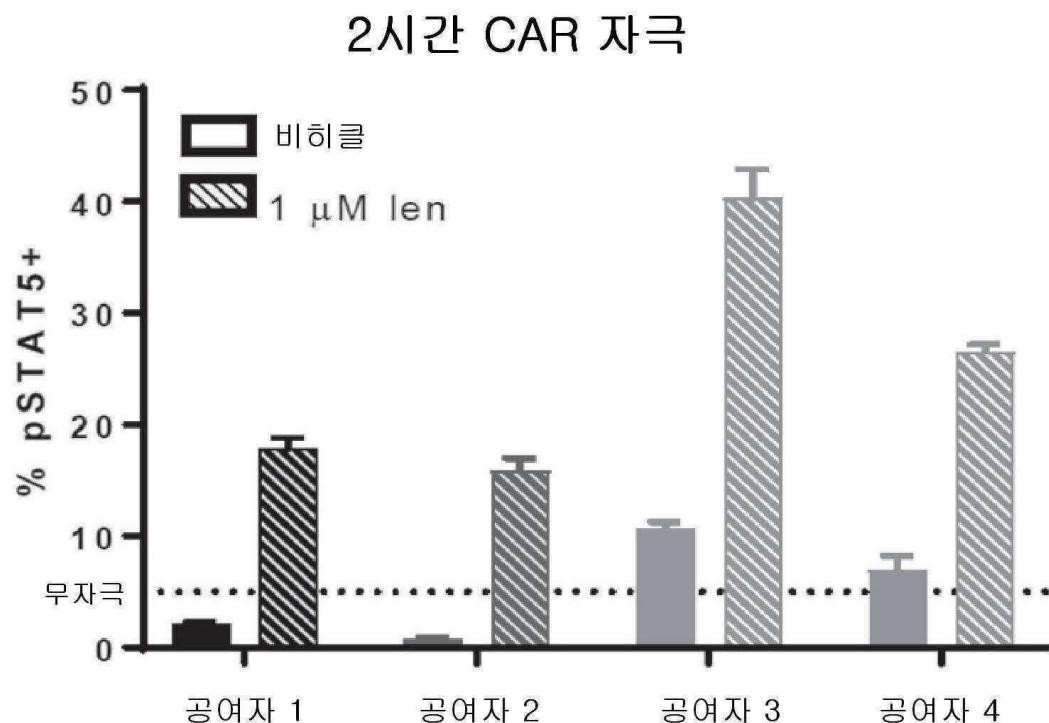
**도면21h**

제 4일 : EGFRt%+

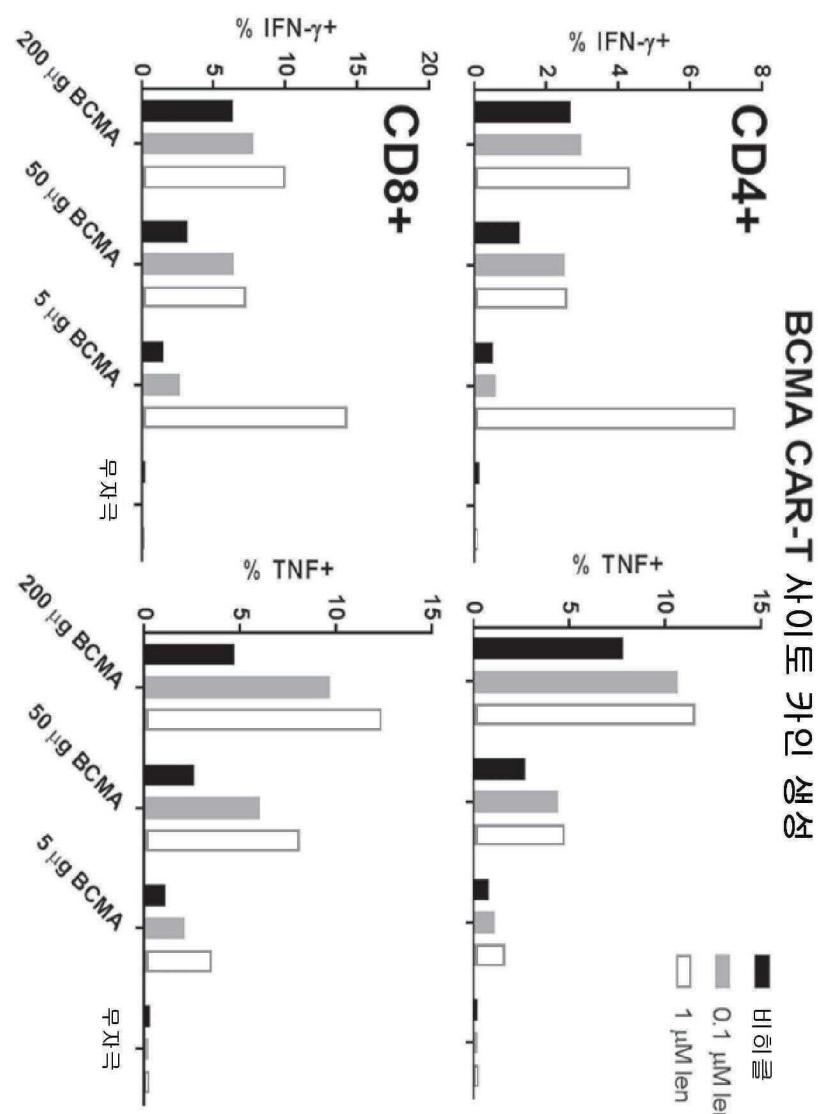


도면21*i*도면21*j*

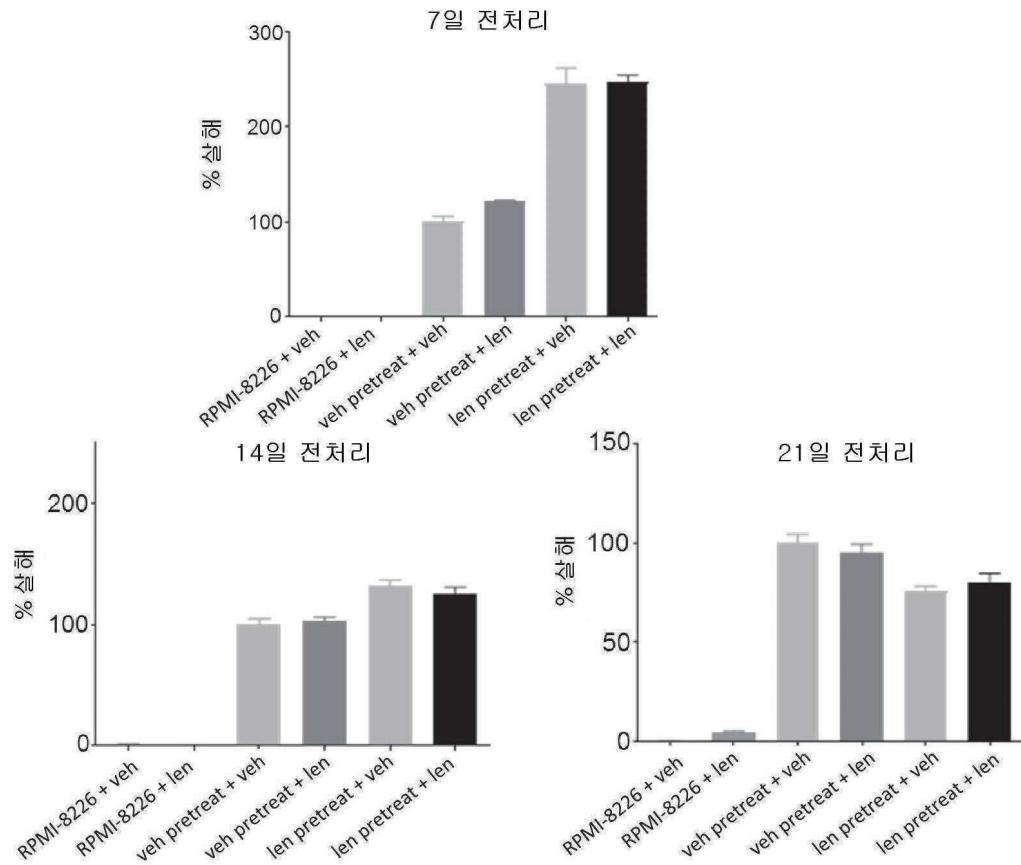
도면22a



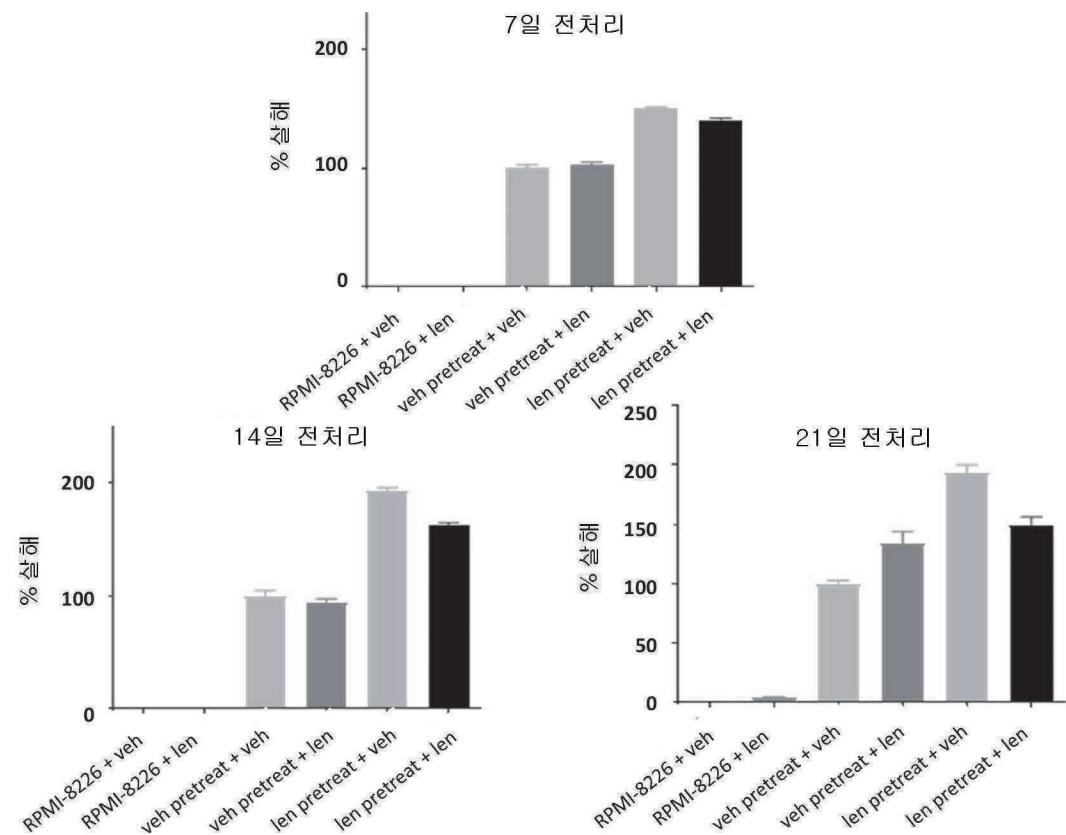
도면22b



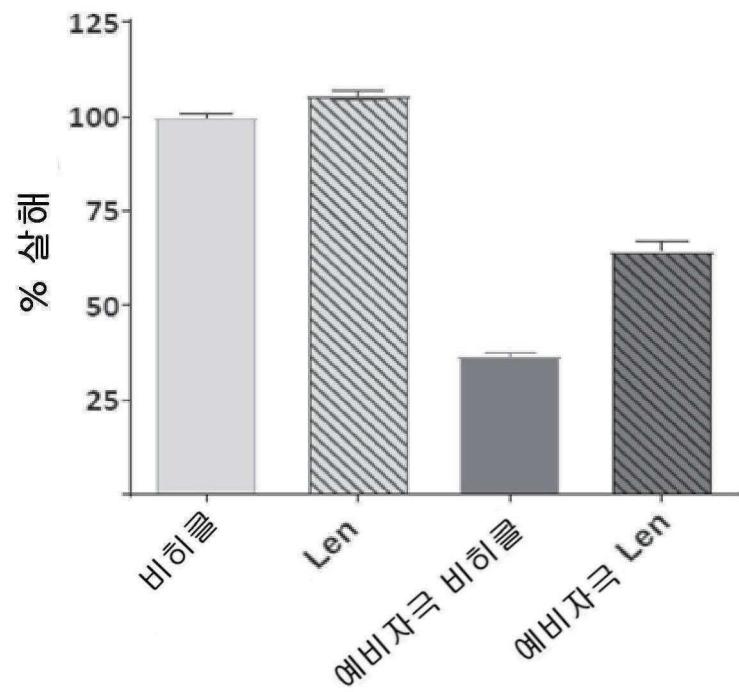
도면23a



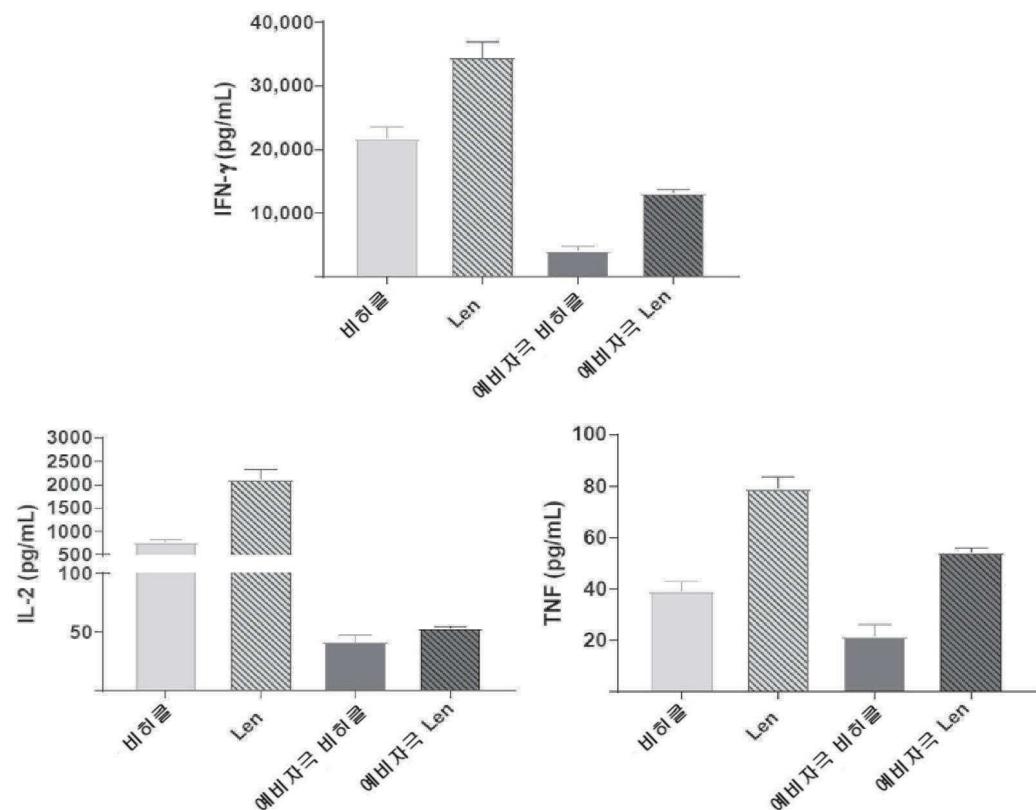
도면23b



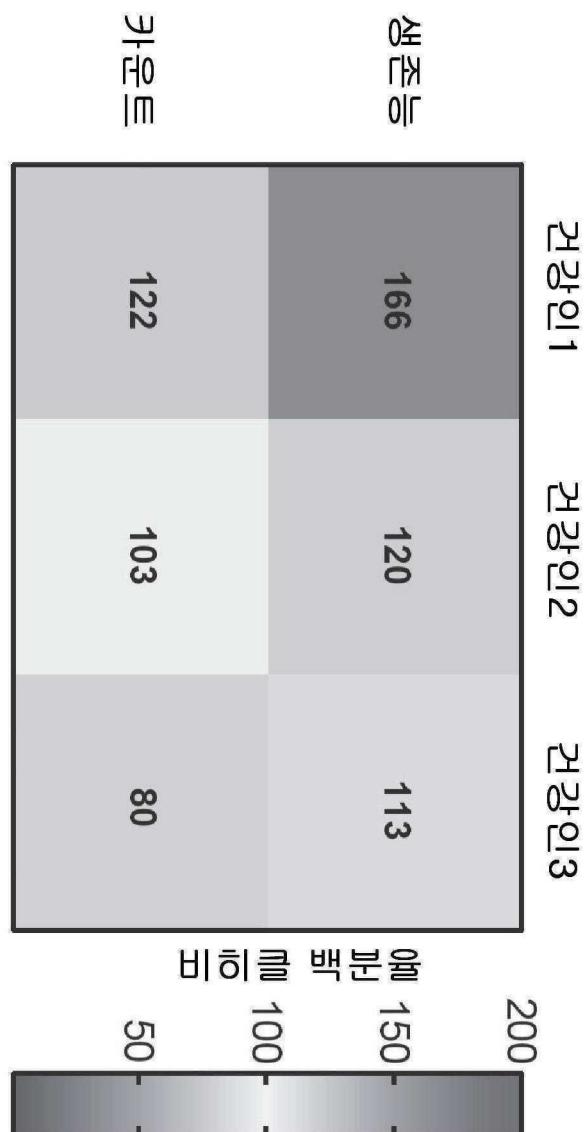
도면24a



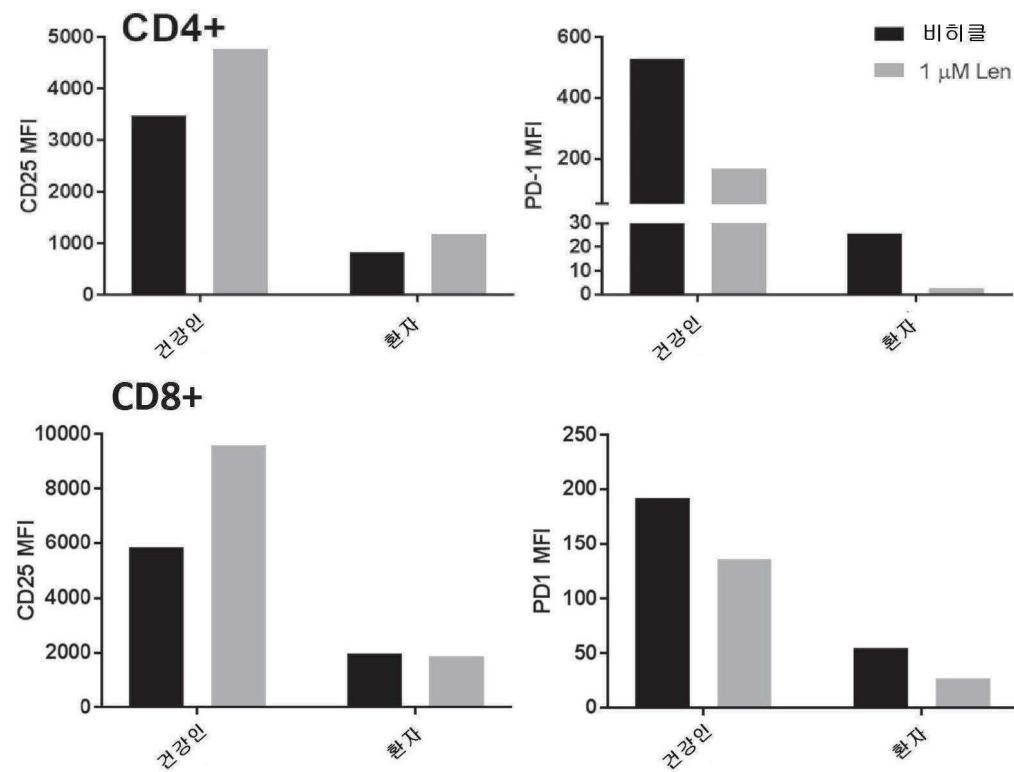
도면24b



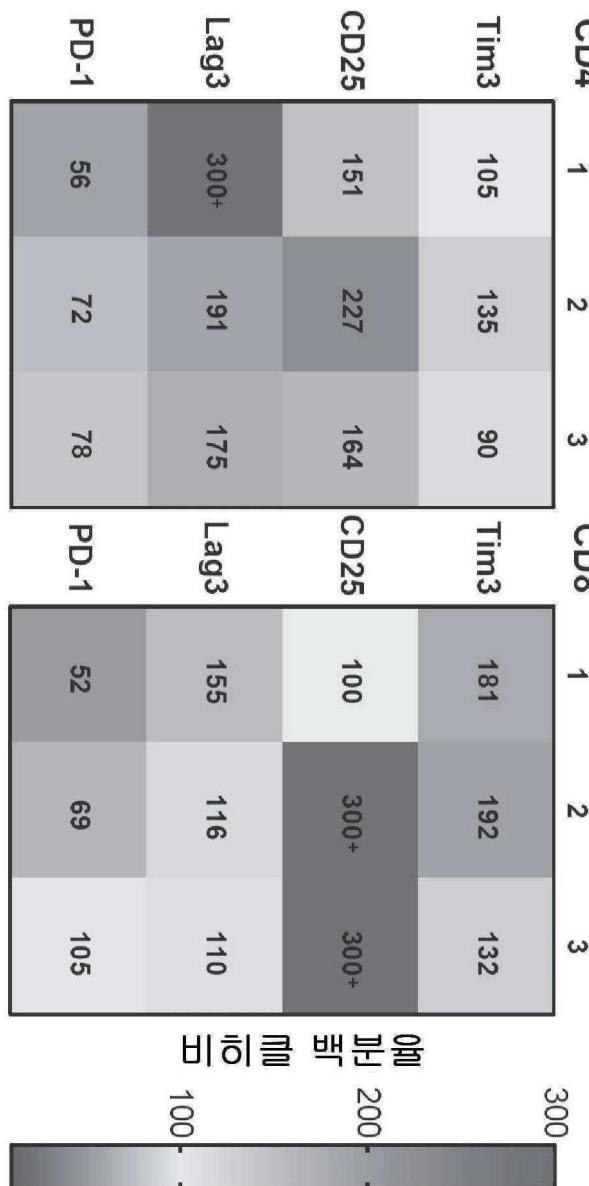
도면24c



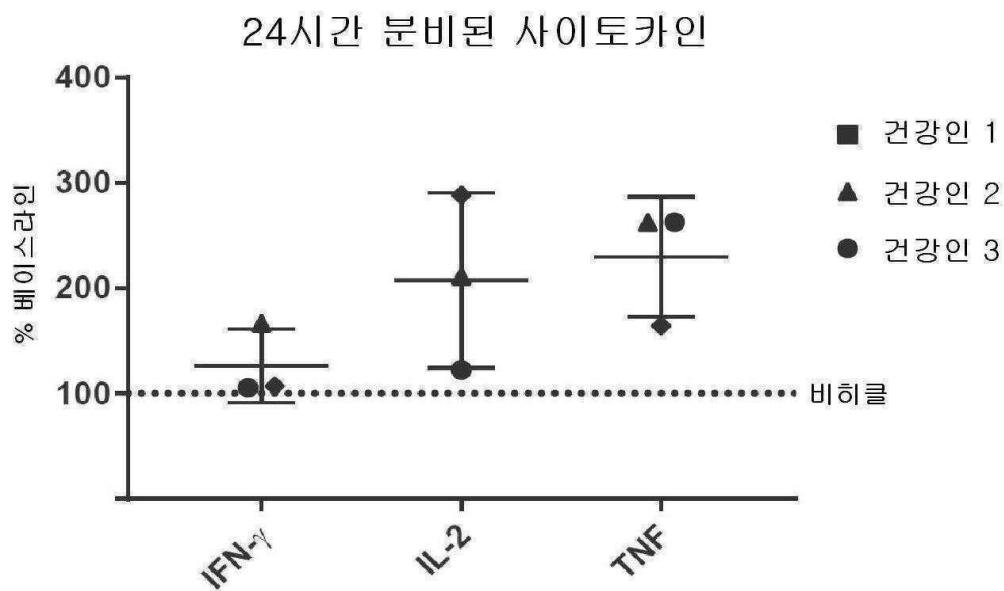
도면24d



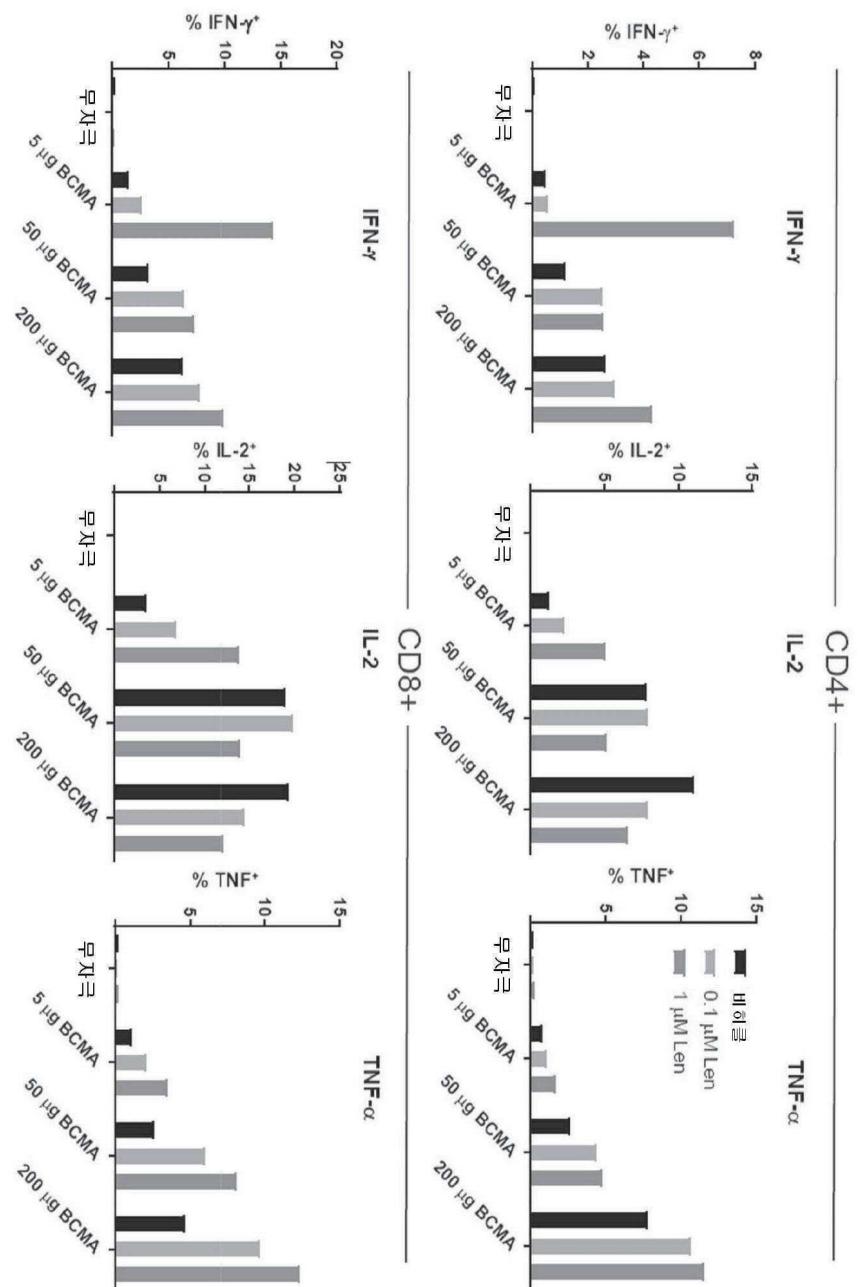
도면24e



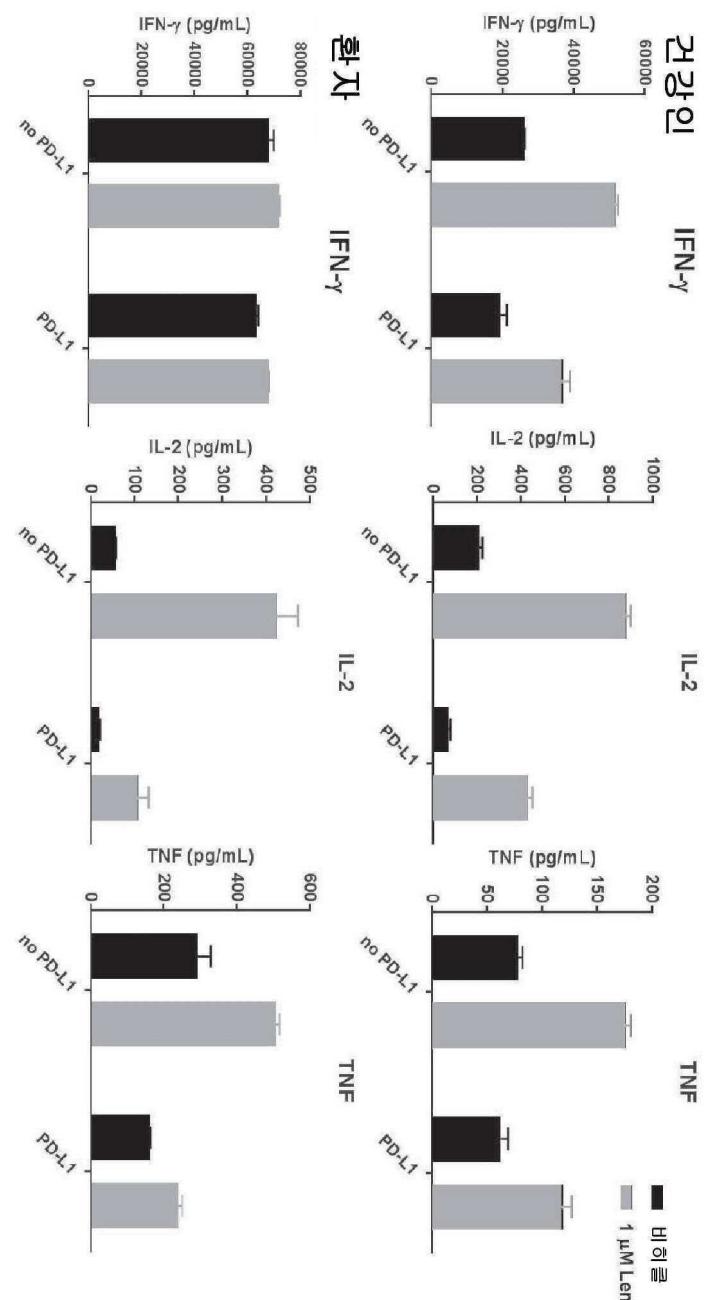
도면25a



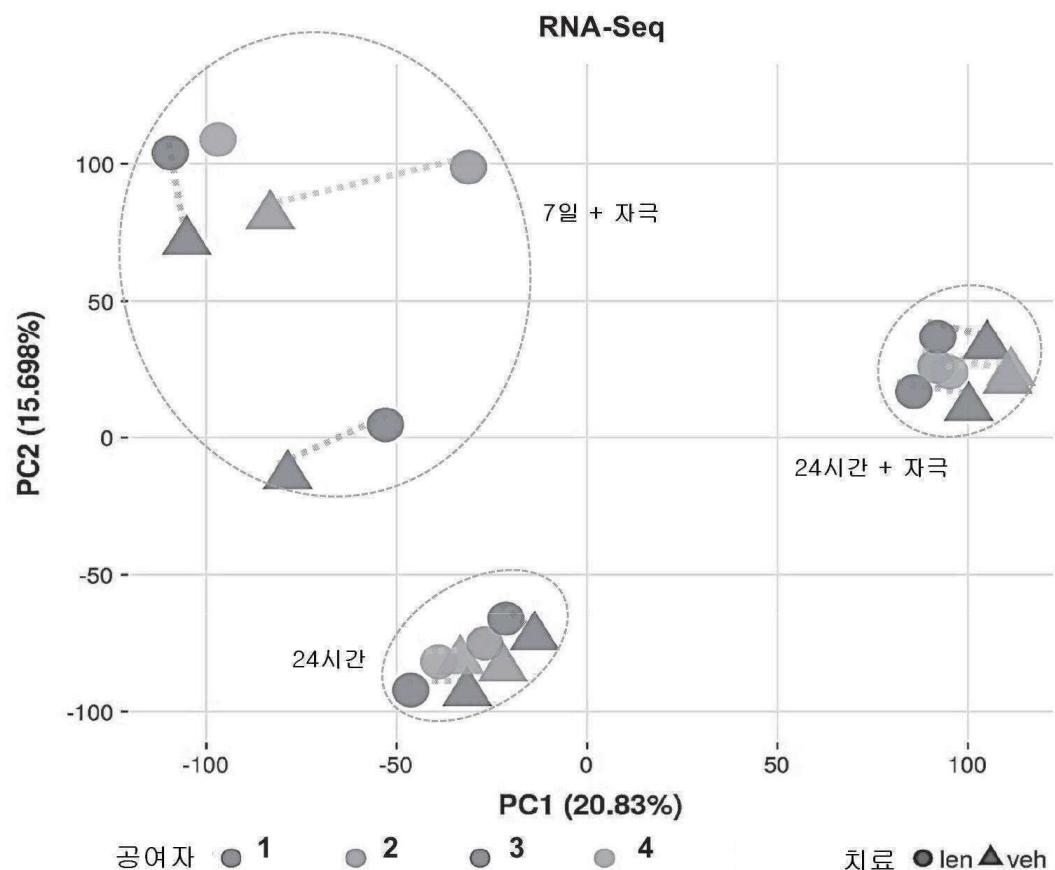
도면25b



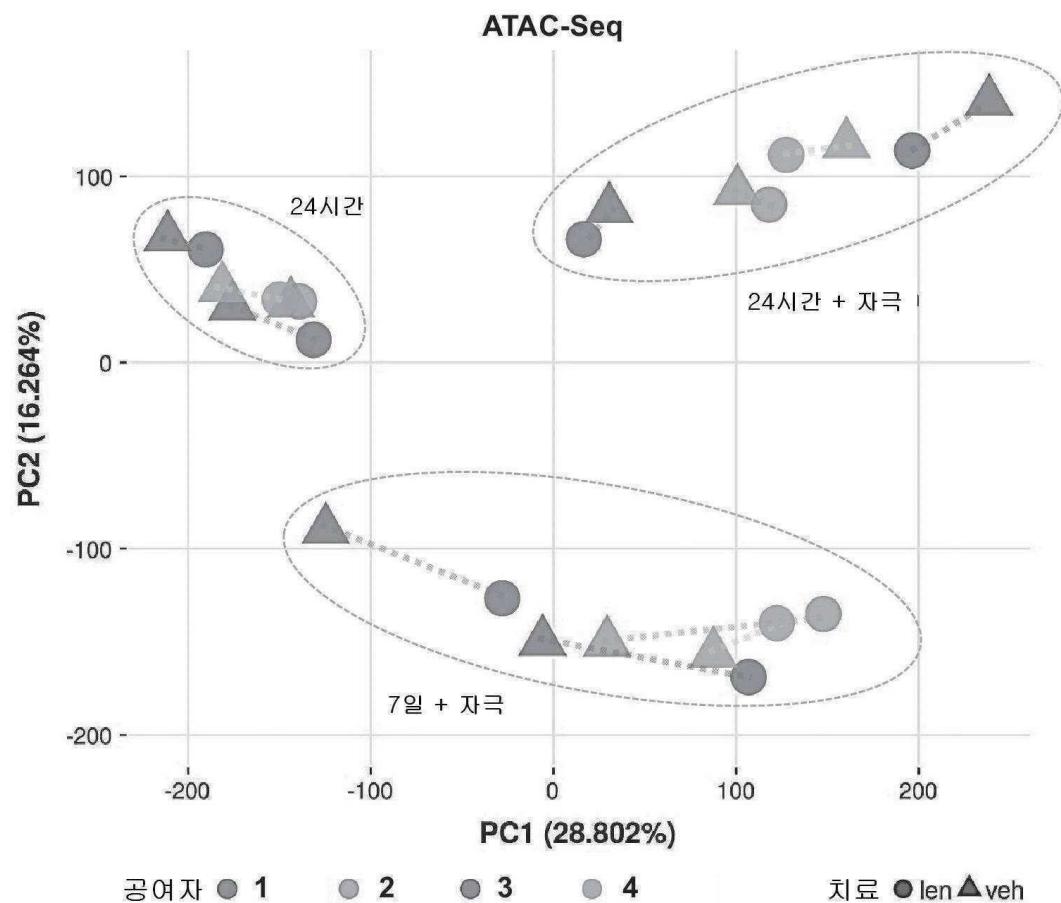
도면25c



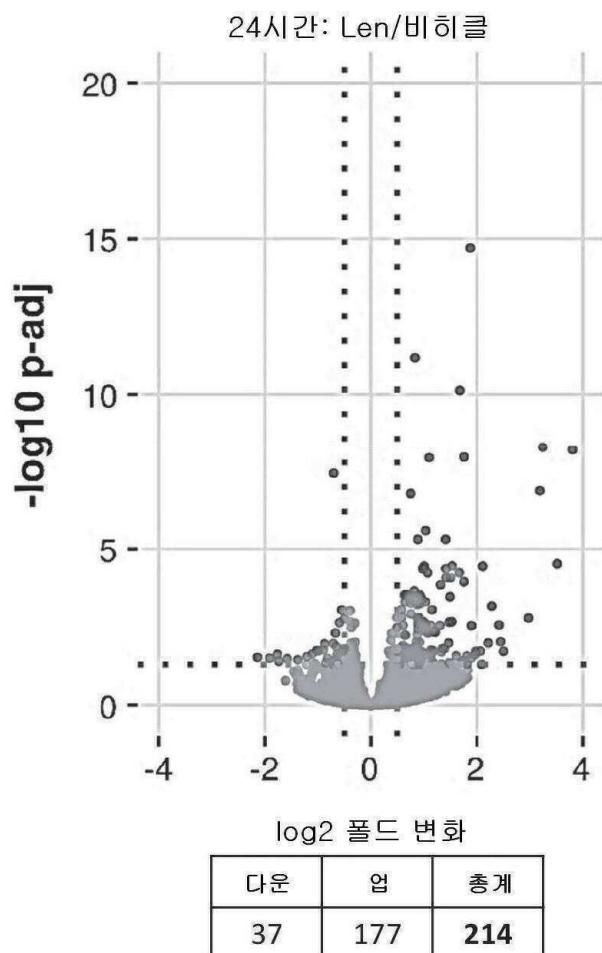
도면26a



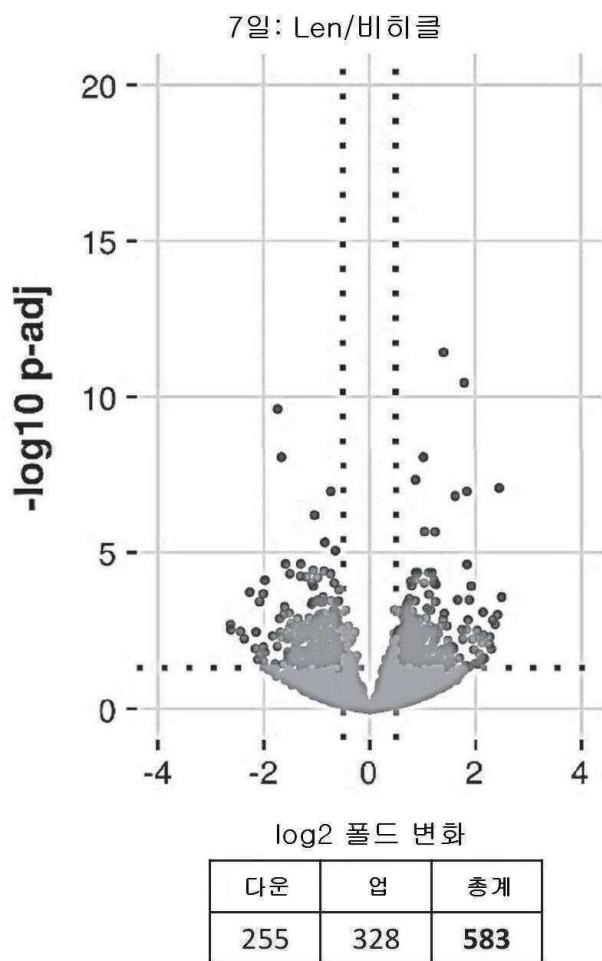
도면26b



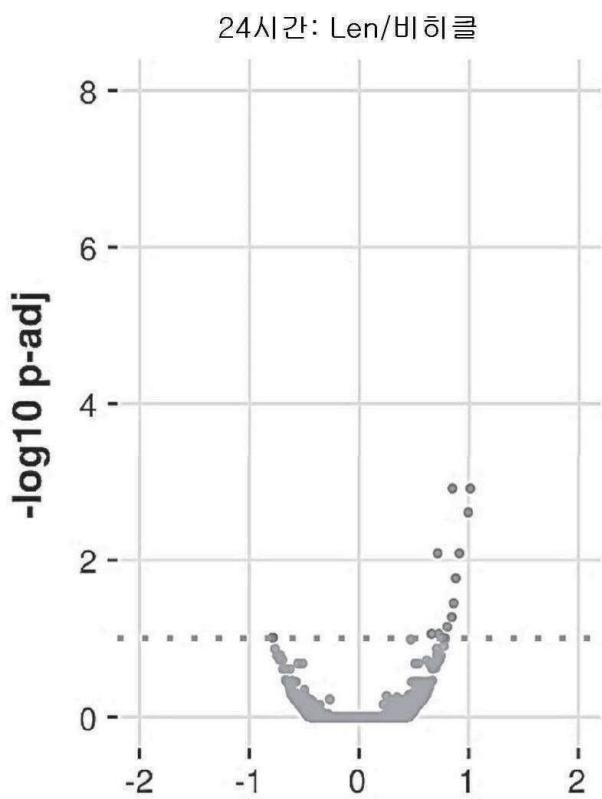
도면27a



도면27b



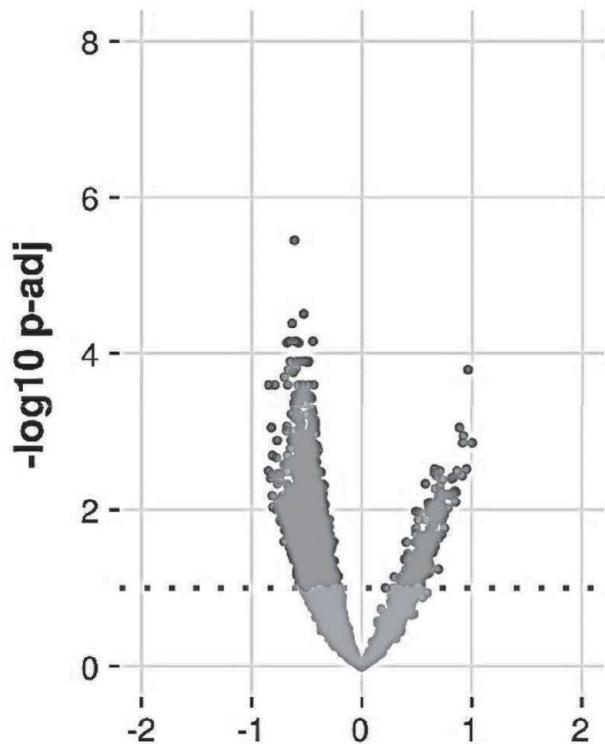
도면27c



다운	업	총계
2	13	15

도면27d

7일: Len/비하클

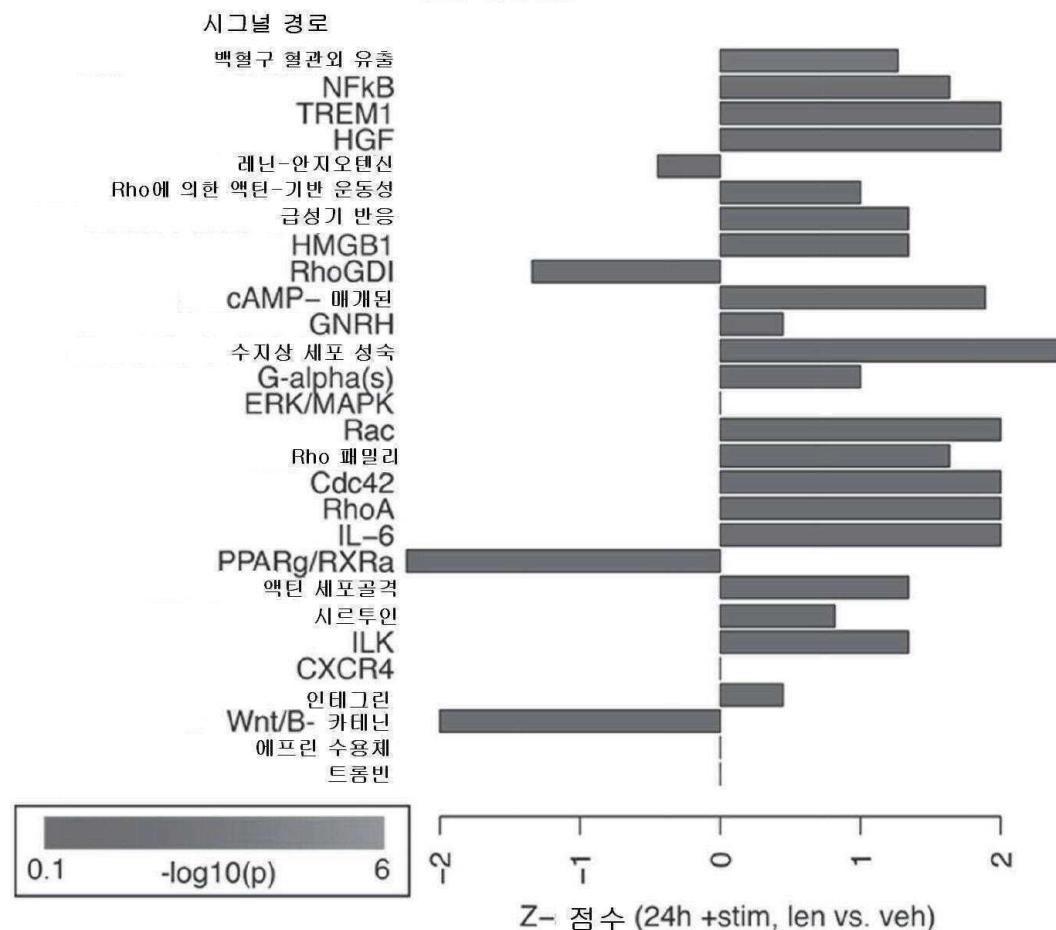


log2 폴드 변화

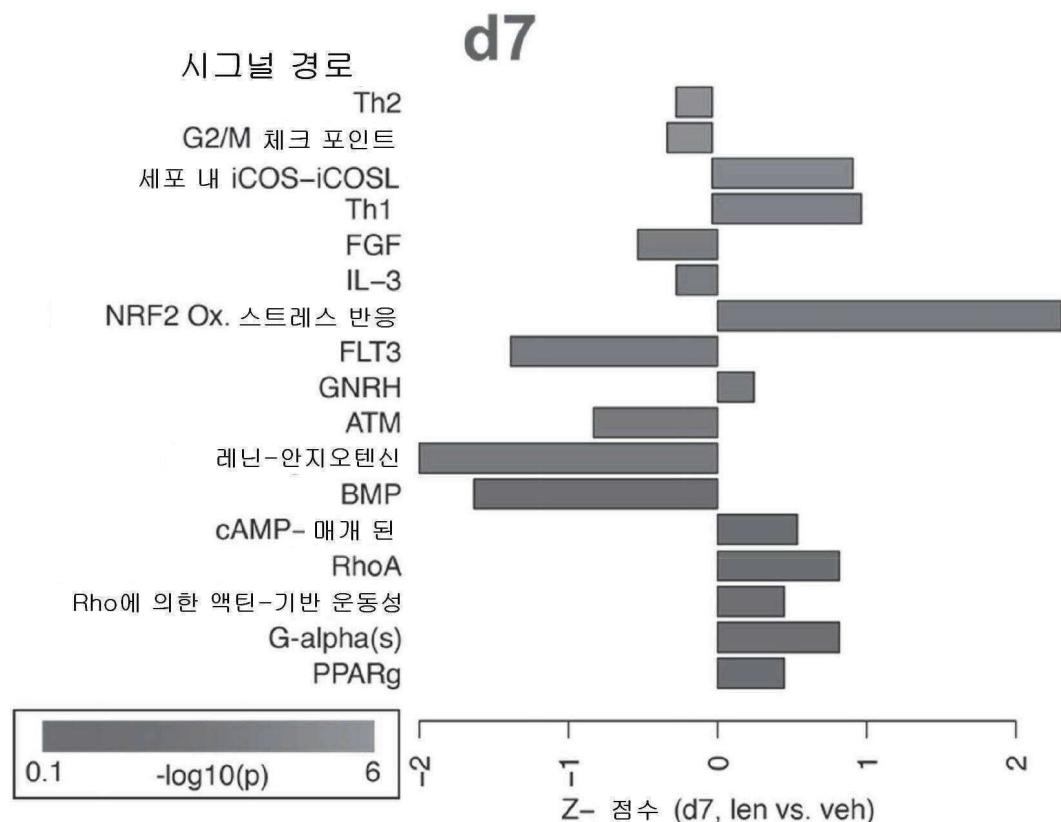
다운	업	총계
2510	294	2804

도면28a

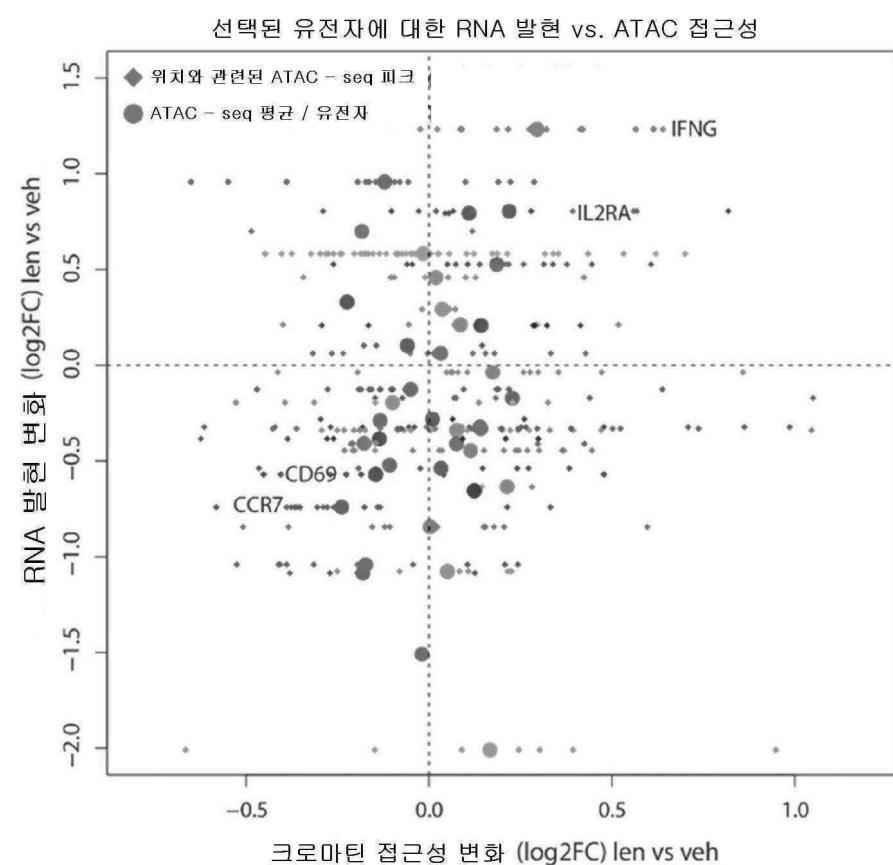
24hr



도면28b



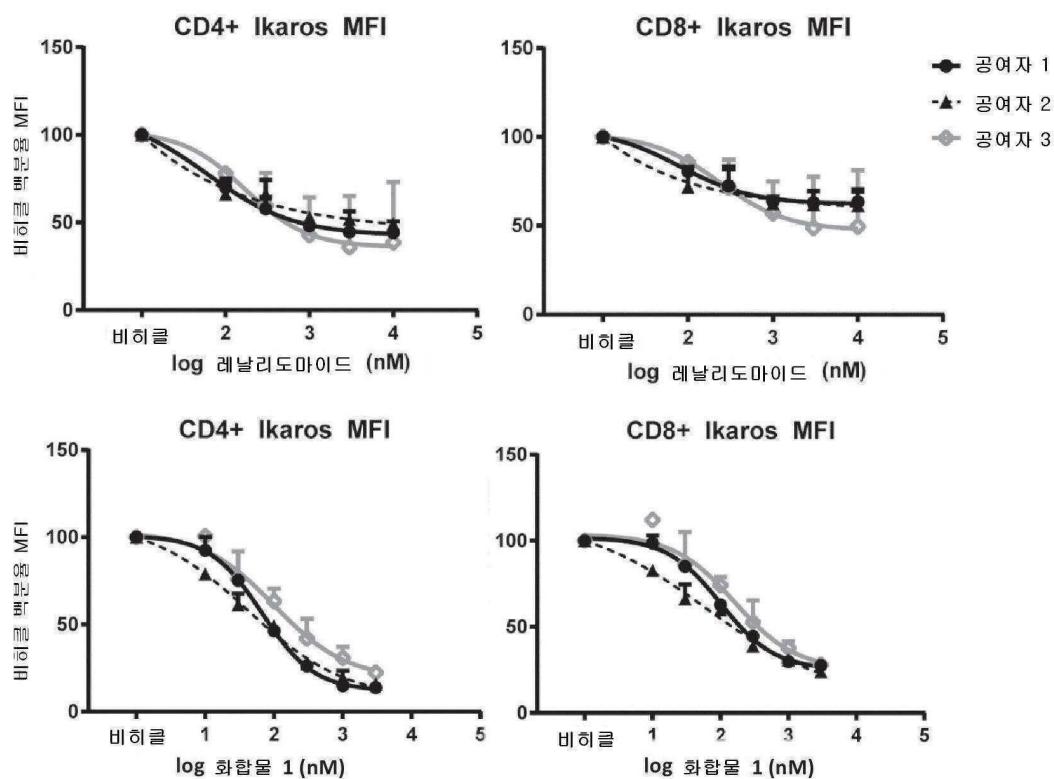
도면29



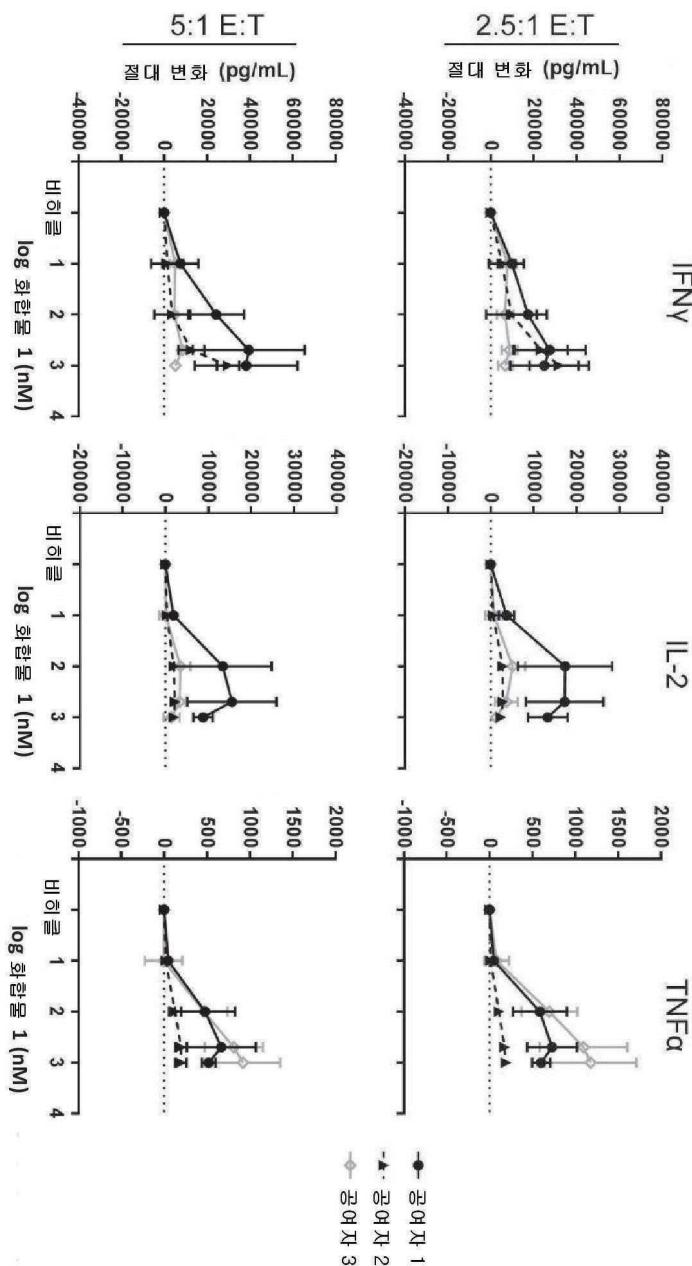
도면30

모티프 명칭	모티프	Log P-값	모티프가 있는 표적 서열의%
Atf3(bZIP)/GBM-ATF3	GGTGACCTCA	-7.66E+01	61.90%
BATF(bZIP)/Th17-BATF	TATGAGTCAT	-7.54E+01	61.56%
Fra1(bZIP)/BT549-Fra1	TAATGA&TCAT	-7.39E+01	58.50%
AP-1(bZIP)/ThioMac-PU.1	ATGACTCA	-7.33E+01	62.24%
JunB(bZIP)/DendriticCells-Junb	GATGACTCA	-7.17E+01	58.16%
Fosl2(bZIP)/3T3L1-Fosl2	GGATGACCATCA	-6.18E+01	46.94%
Jun-AP1(bZIP)/K562-cJun	GAATGACCTCA	-5.14E+01	39.12%
Smad3(MAD)/NPC-Smad3	TAGCTCA	-4.50E+01	56.46%
NFKB-p65(RHD)/GM12787-p65	AGGGATTTC	-4.41E+01	29.59%
RUNX1(Runt)/Jurkat-RUNX1	AAACCACAA	-4.04E+01	50.00%
RUNX(Runt)/HPC7-Runx1	CAAAACCAAG	-3.77E+01	41.16%
Bach2(bZIP)/OCLLy7-Bach2	TGCTGAGCA	-3.62E+01	26.53%

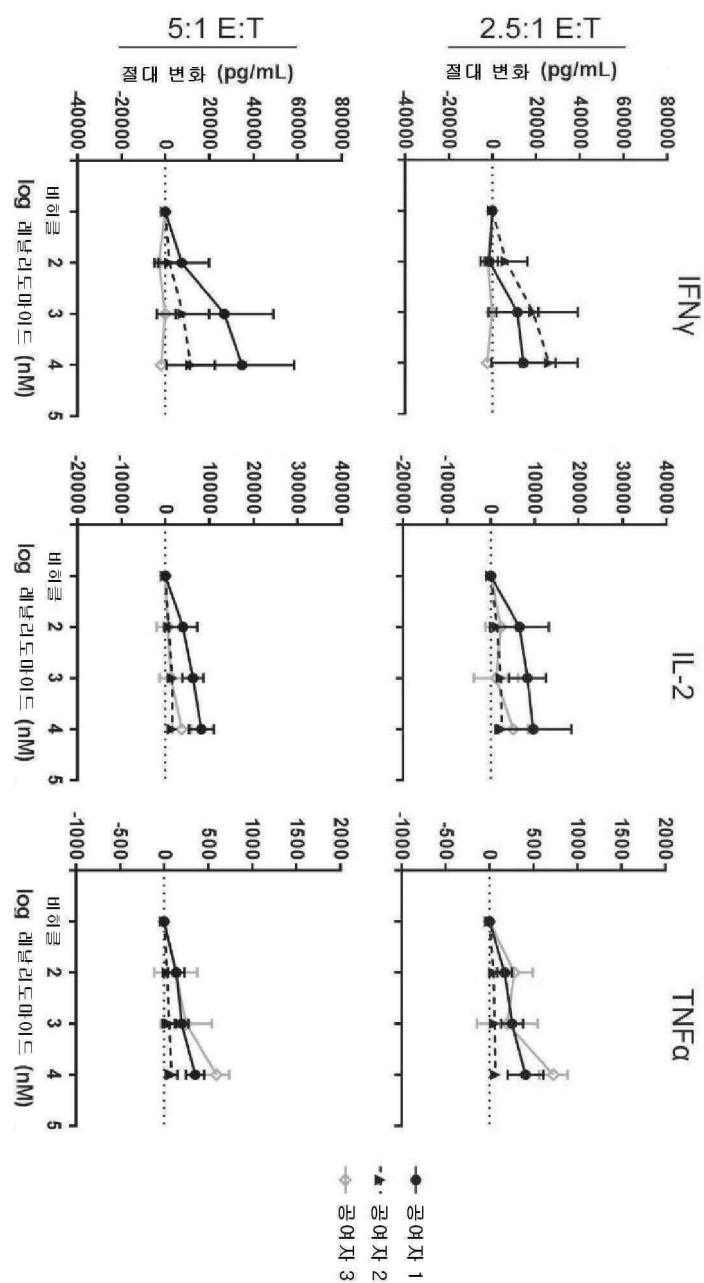
도면31



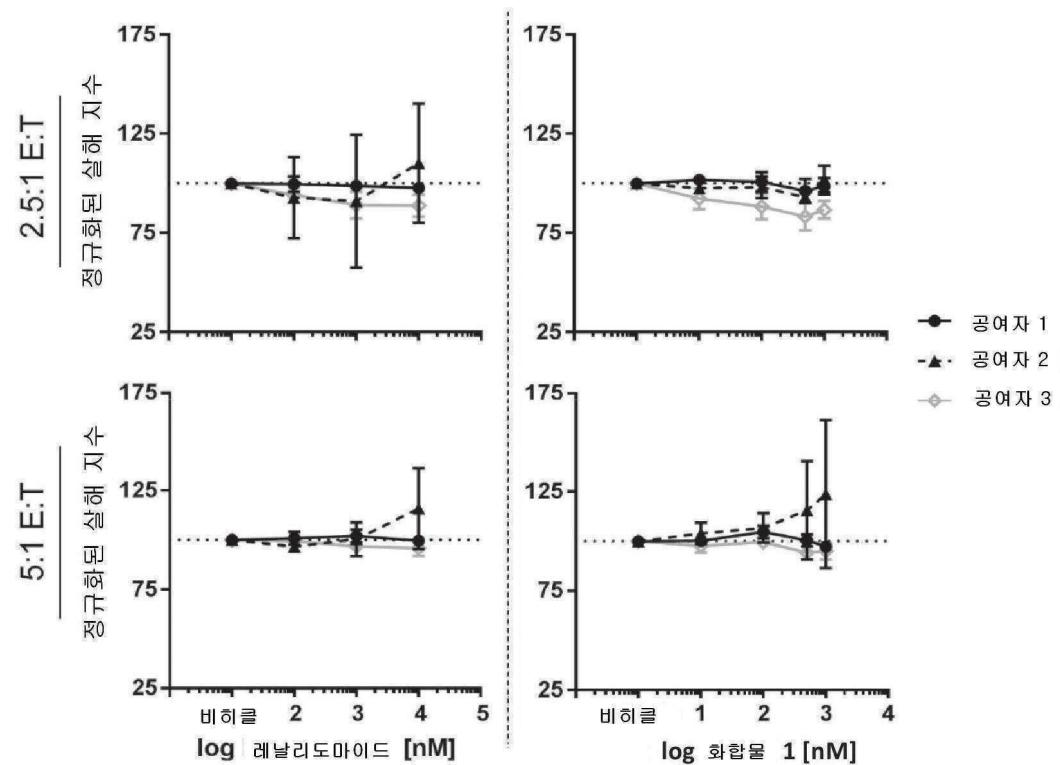
도면32a



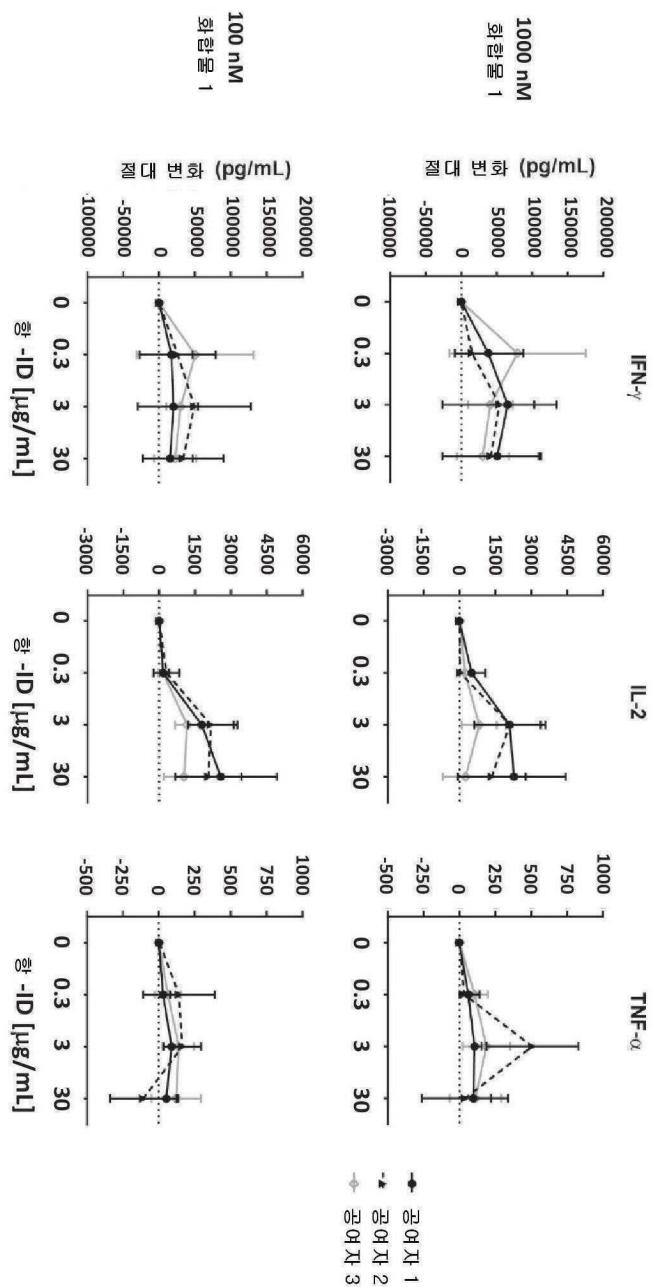
도면32b



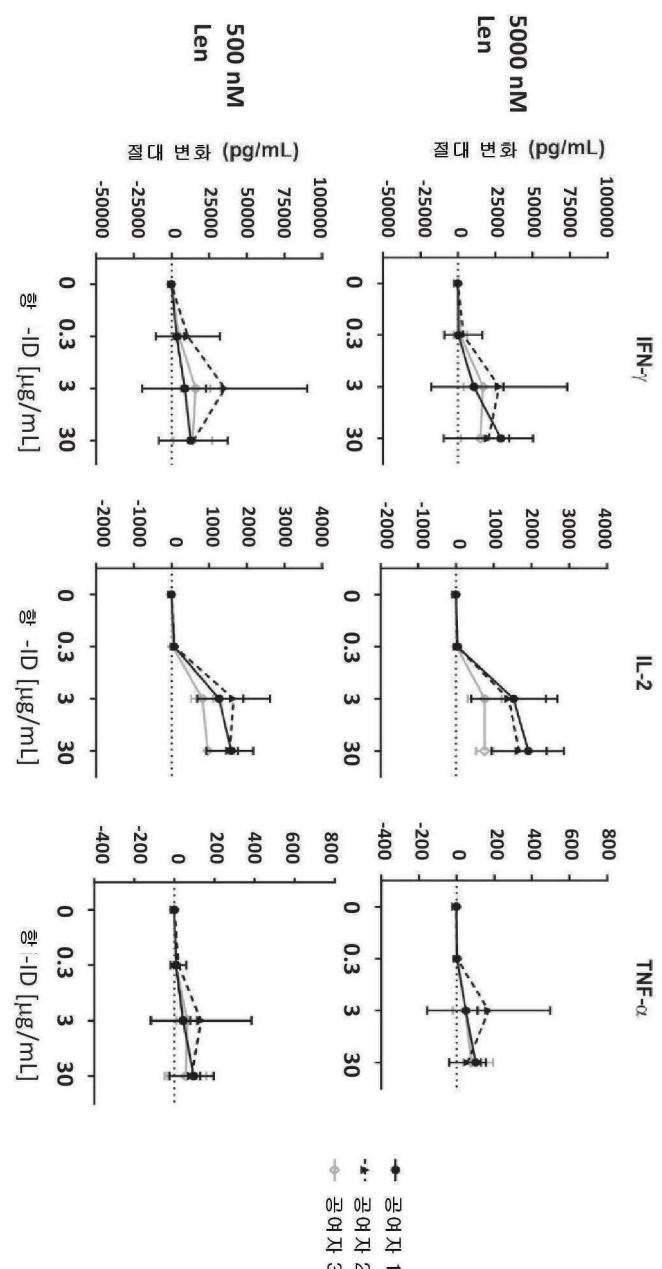
도면33



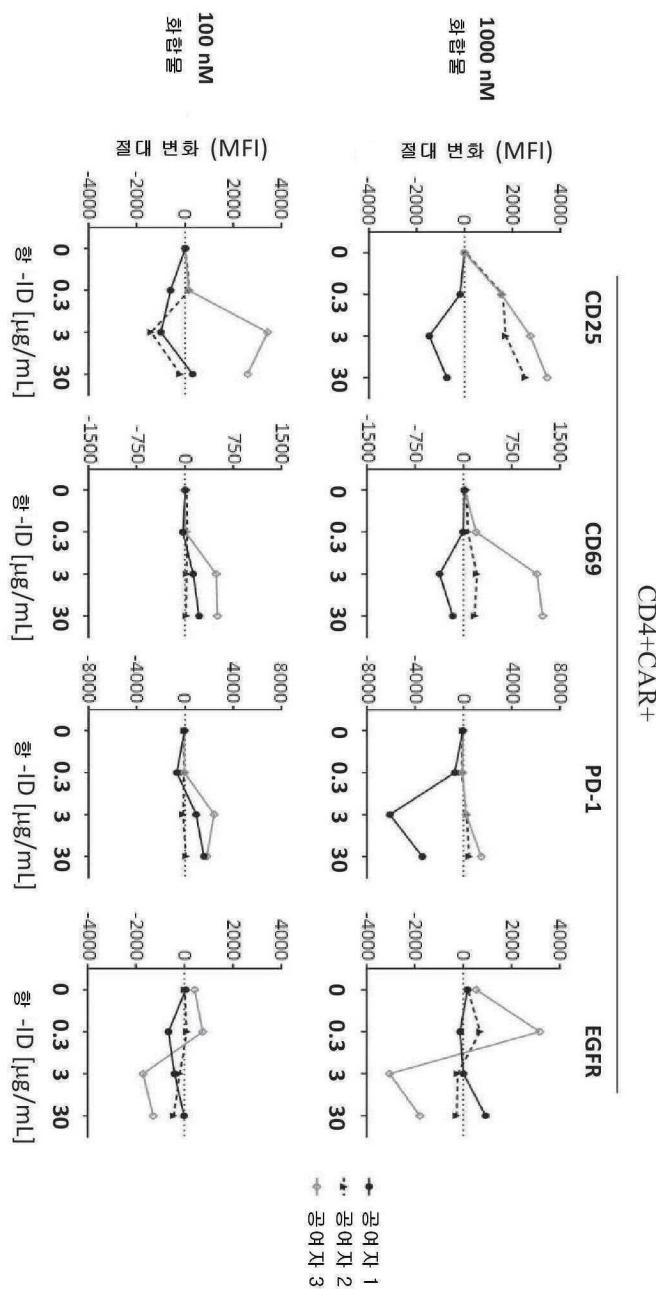
도면34a



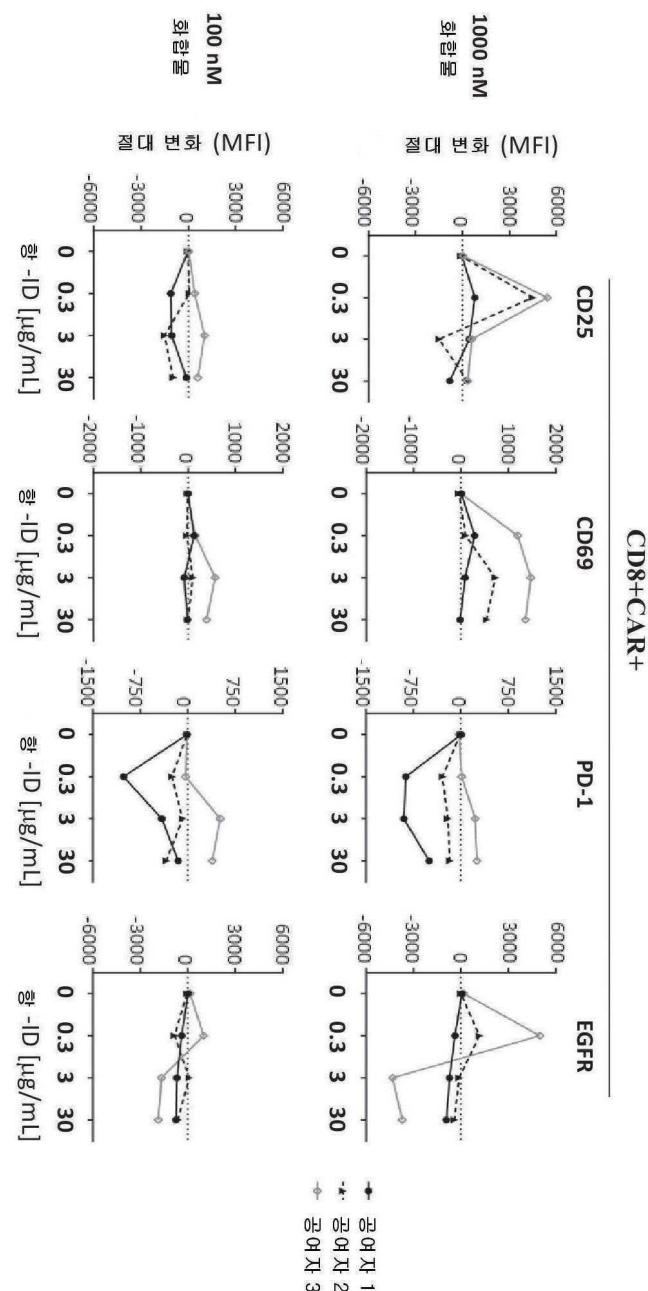
도면34b



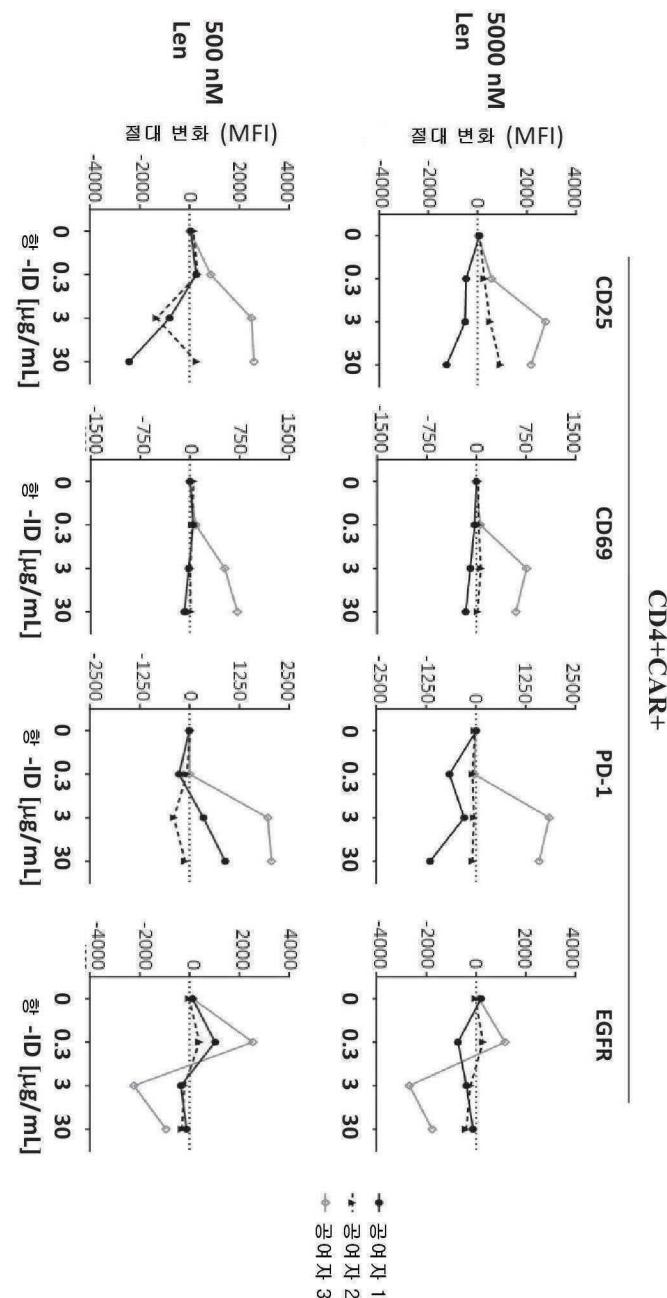
도면35a



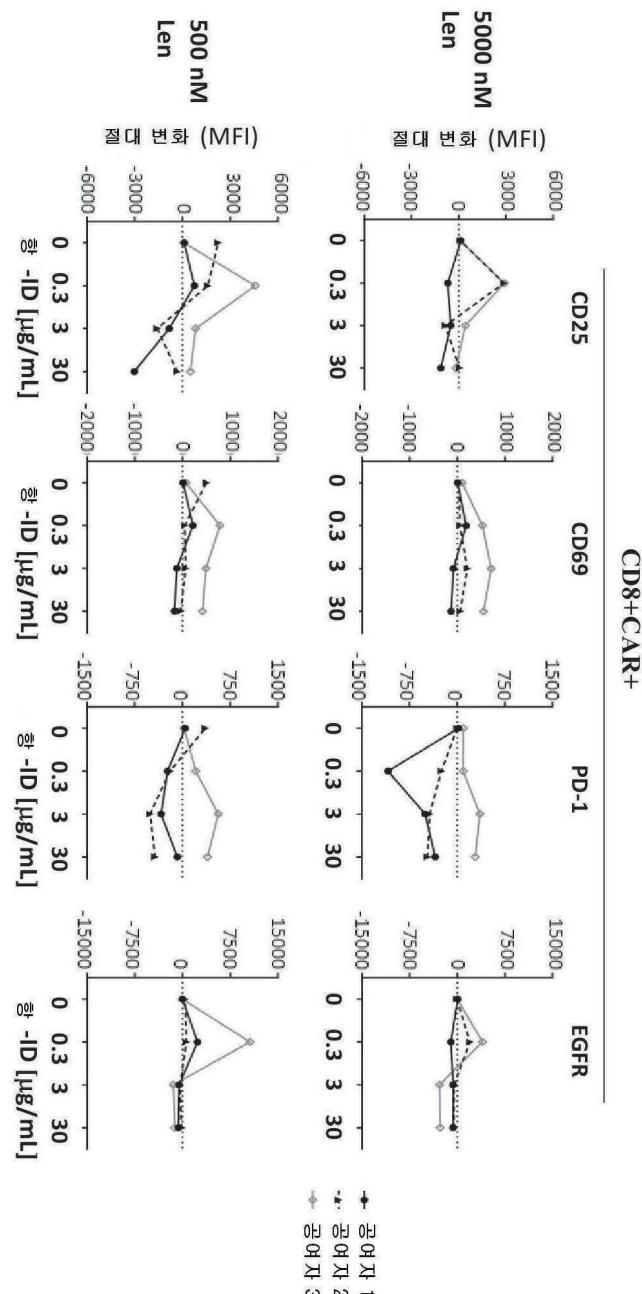
도면35b



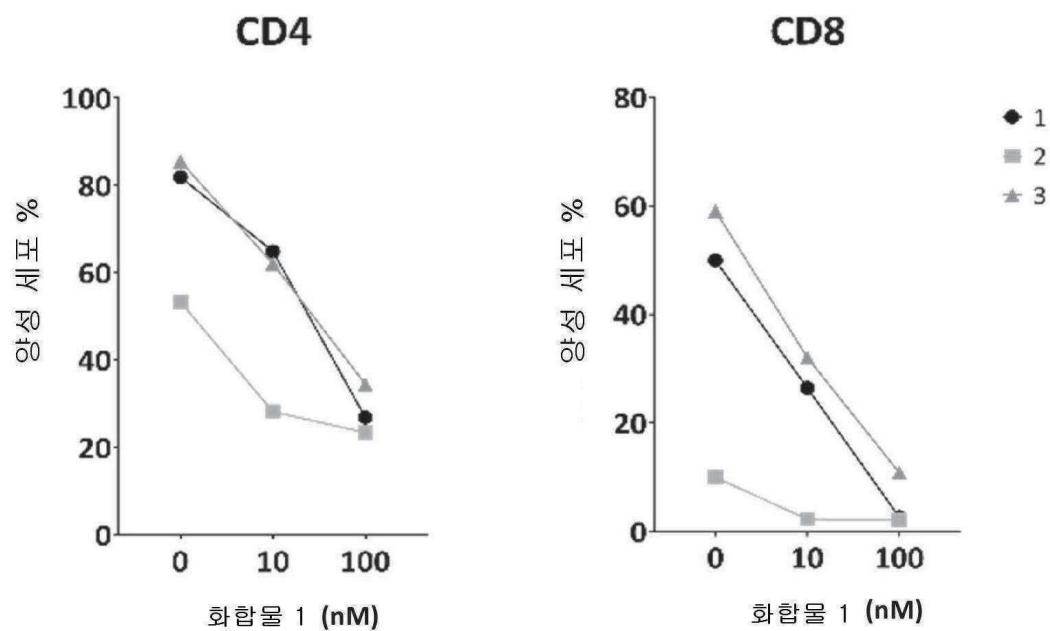
도면36a



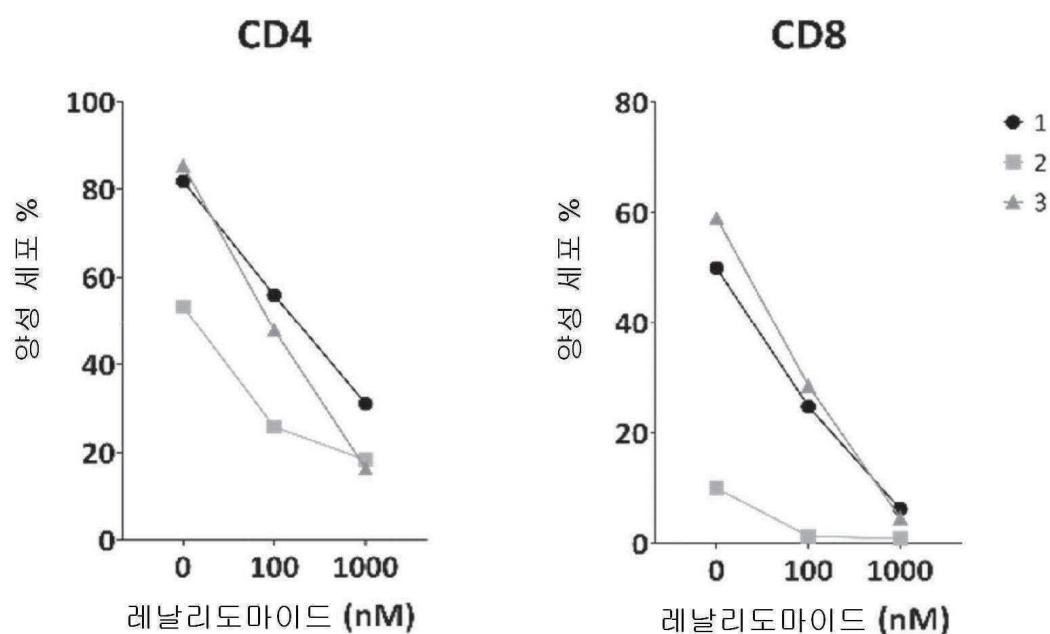
도면36b



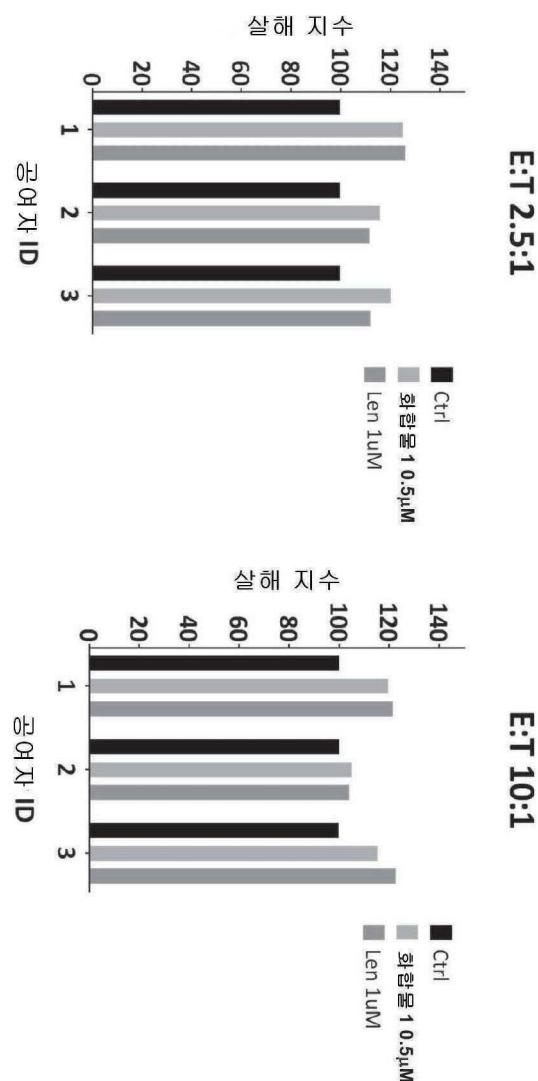
도면37a



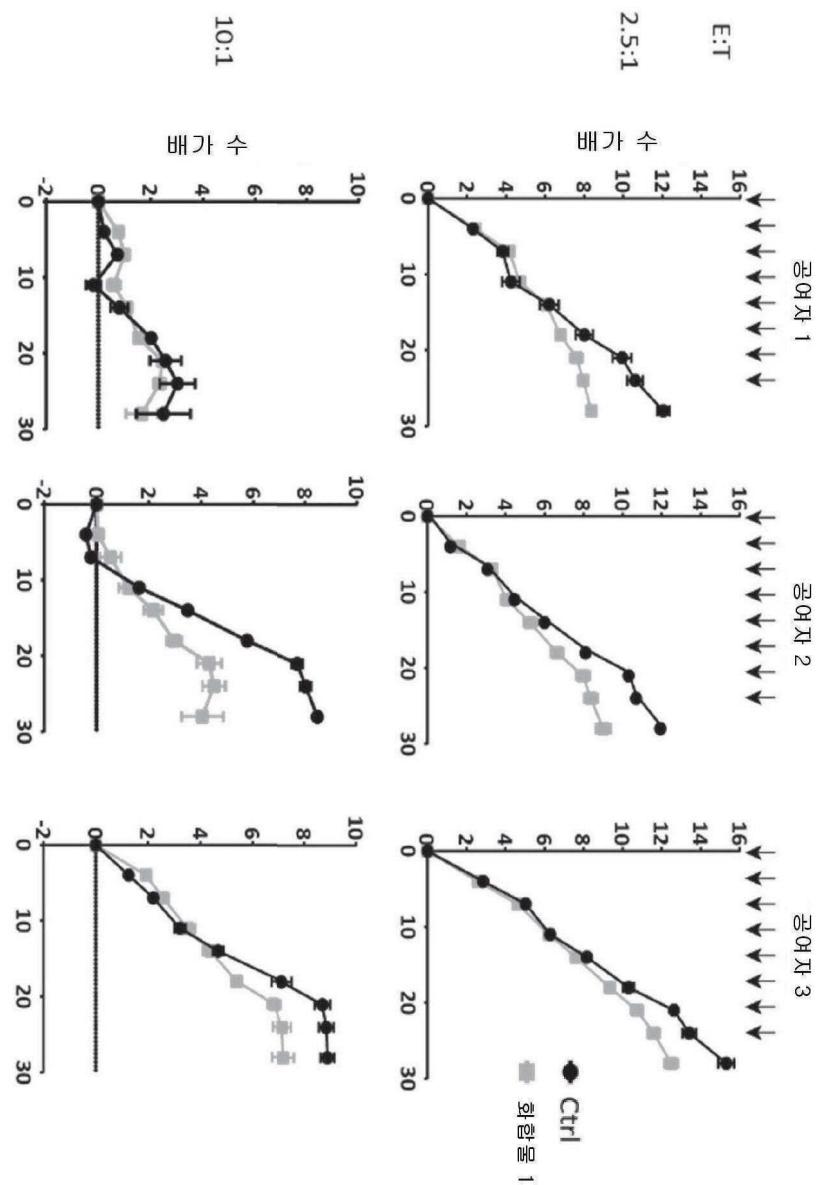
도면37b



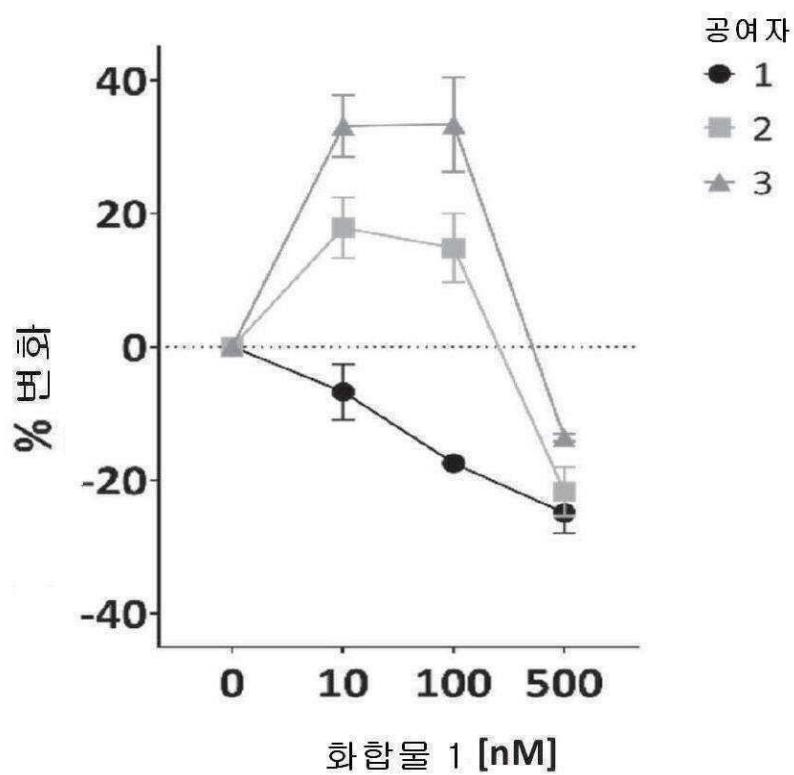
도면38



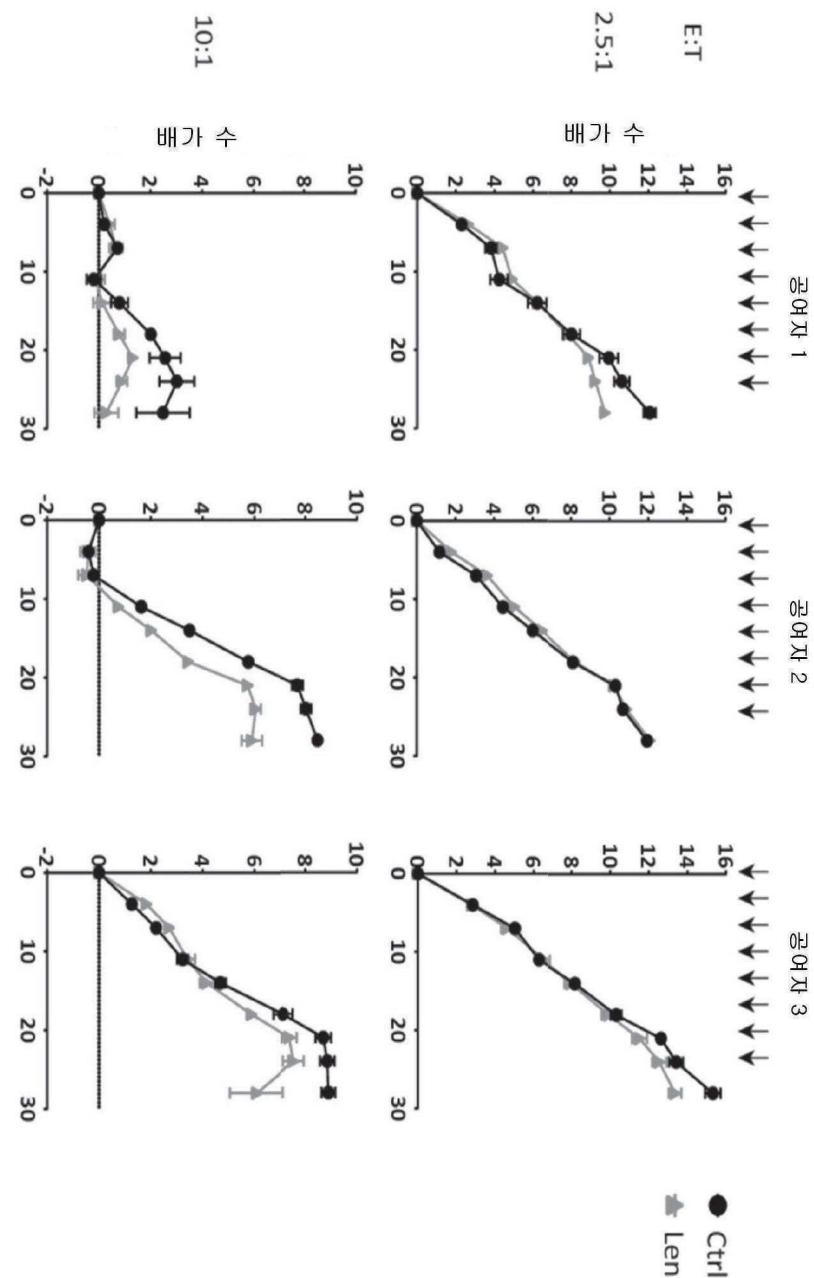
도면39a



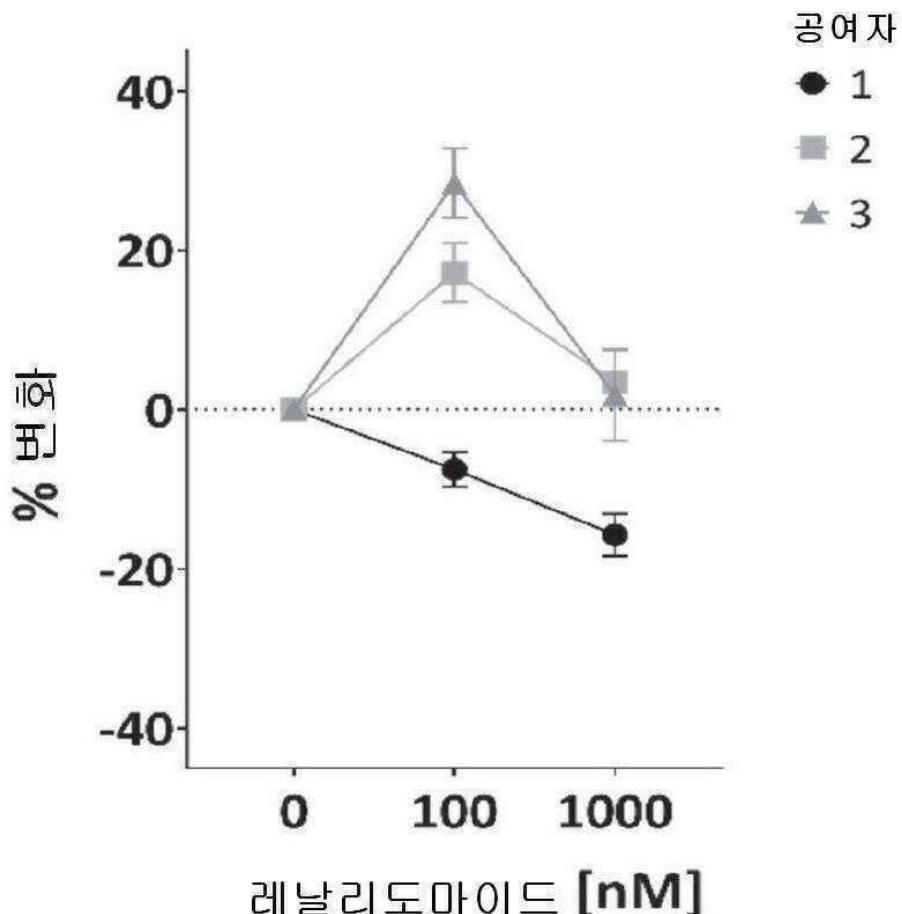
도면39b



도면40a



도면40b



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> JUNO THERAPEUTICS, INC.

PORTS, Michael

WORKS, Melissa

<120> COMBINATION OF A CELL THERAPY AND AN

IMMUNOMODULATORY COMPOUND

<130> 735042009640

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> 62/492,947

<151> 2017-05-01

<150> 62/538,670

<151> 2017-07-29

<150> 62/549,390

<151> 2017-08-23

<150> 62/580,433

<151> 2017-11-01

<150> 62/596,753

<151> 2017-12-08

<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
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
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 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 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 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

<300>

<308> UniProt P10747

<309> 1989-07-01

<400> 8

Phe Trp Val Leu 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

<300>

<308> UniProt P10747

<309> 1989-07-01

<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

<300>

<308> UniProt P10747

<309> 1989-07-01

<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

<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

<300>

<308> UniProt Q07011.1

<309> 1995-02-01

<400> 12

Lys Arg Gly Arg 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 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> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<220>

<221> REPEAT

<222> (5)...(9)

<223> SGGGG is repeated 5 times

<400> 16

Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<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

<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

<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 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 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

<400> 22

Met Pro 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 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
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
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
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-CH ₂ -CH ₃ 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 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 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 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 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 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
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr		80

85	90	95
Thr Phe 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
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr		80
85	90	95

Thr Phe 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 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 Ser 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 Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser 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> scFv

<400> 69

gacatccaga tgacccagac cacctccagc ctgagcgcca gcctggcgca ccgggtgacc 60
 atcagctgcc gggccagcca ggacatcagc aagtacctga actggtatca gcagaagccc 120
 gacggcaccc tcaagctgct gatctaccac accagccggc tgcacagcgg cgtccccagc 180
 cggttagcg gcagcggctc cggcaccgac tacaggctga ccatctccaa cctgaaacag 240
 gaagatatcg ccacctactt ttgccagcgg ggcaacacac tgcctacac ctttggcgcc 300
 ggaacaaagc tggaaatcac cggcagcacc tccggcagcgg gcaaggctgg cagccggcag 360
 ggcagcacca agggcgaggt gaagctgcag gaaagcggcc ctggcttgtt ggcccccagc 420

cagagcctga gcgtgacctg caccgtgagc ggcgtgagcc tgcccgacta cggcgtgagc 480
 tggatccggc agccccccag gaagggcctg gaatggctgg gcgtgatctg gggcagcgg 540
 accacctact acaacagcgc cctgaagagc cggctgacca tcatcaagga caacagcaag 600
 agccagggtgt tcctgaagat gaacagcctg cagaccgacg acaccggcat ctactactgc 660
 gccaaggact 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 Ser Gly Gly Gly Ser 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 Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Glu Met Ala

<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 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
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 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 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 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 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 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 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 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 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
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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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
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 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 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													
Tyr	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
35				40											

50	55	60													
Gly	Trp	Ile	Tyr	Phe	Ala	Ser	Gly	Asn	Ser	Glu	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
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
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 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 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

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> Fc(gamma)RIIIa 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 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
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
Glu Ile Lys Arg 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
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 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 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 Leu Val Gln Pro 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 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 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 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 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 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 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
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
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 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 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 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 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 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 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																		
								10						15				
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn			
20														30				
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile			
35														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			
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			
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 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
 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 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
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
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
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
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 Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
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 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
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																125
Gly	Ser	Gly	Glu	Gly	Ser	Thr	Lys	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	
130																140
Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	
145																155
Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Arg	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	
165																175
Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	
180																185
Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	
195																205
Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	
210																220
Cys	Gln	Gln	Arg	Phe	Tyr	Tyr	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	
225																235
Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly		
245																255
Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	
260																270
Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	
275																285
Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	
290																300
Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	
305																315
Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	
325																335
Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	
340																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 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 Leu Val Gln Pro 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 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
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 Val Val Gln Pro Gly Arg		
1	5	10
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
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
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		
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
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 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 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 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 Gln 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 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 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 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 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 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 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	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 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 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 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 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 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 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 Ser
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser 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 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 Ser 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
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 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
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu		
245	250	255
Val Met Tyr 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
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 Gly Lys 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 Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110
 Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser 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
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 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 Ser Gly Gly Gly Ser Gly 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 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 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 Ser 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
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
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
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 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 Ser Gly Gly Gly Ser 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 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 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 Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser			
100	105	110	

Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser 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
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 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 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 Ser 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 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 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
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 Ser 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
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
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 Gly Cys Glu Leu Arg

355 360 365

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Glu Pro Pro Ala Tyr Gln Gln 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 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 Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Ser 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 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 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 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 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 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 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
-----	-----	-----

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 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 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 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 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

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
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
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 Ser Gly Gly Ser Gly Ser		
115	120	125
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
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
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
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
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 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 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 Ser Gly Gly Gly Ser

115	120	125
-----	-----	-----

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
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr 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
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 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
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 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 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 Ser Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 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 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
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
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 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
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 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 Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110

Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser 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 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 Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Ser 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
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 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
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 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
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 Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Ser 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
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
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
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 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 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 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 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 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 Ser Gly

115 120 125

Gly Arg Ala Ser 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
Thr Lys Leu Glu Ile Lys 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
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		
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
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 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 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 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 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 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 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
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 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
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
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
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 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 Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser 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 Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Asp Ile Lys 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 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 Ser 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 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 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 Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
 355 360 365
 Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln 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 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 Gly Lys 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 Ser 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 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
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 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
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 Ser 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 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 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
 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 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 Ser Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

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 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 Thr Lys Leu

225	230	235
-----	-----	-----

Glu Ile Lys 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
-----	-----	-----

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 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 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 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 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 Ser Gly Gly Gly		
115	120	125
Ser 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
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 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 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 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 Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Ser 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 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 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

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
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 Gly Lys 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
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
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 Ser Gly Gly Gly		
115	120	125
Ser 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
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 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 Ser Gly Gly Gly		
115	120	125
Ser 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
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 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 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 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 Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Ser 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 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 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		
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
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 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 Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Ser 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 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 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 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 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
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 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
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
640	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
 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 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 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 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 Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly

1

5

10

15

Ser