(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119343456 A
(43)申请公布日 2025.01.21

(21)申请号 202380041860.7
(22)申请日 2023.03.15
(30)优先权数据
63/320,100 2022.03.15 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/064452 2023.03.15
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/178187 EN 2023.09.21
(71)申请人 纽约基因组中心
地址 美国纽约州
申请人 纽约大学
(72)发明人 N·E·桑贾纳 M·莱古特
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 罗文锋 彭昶
(51)Int.Cl.
C12N 15/85(2006.01)
A61K 35/14(2015.01)

权利要求书7页 说明书70页
序列表（电子公布） 附图294页

(54)发明名称

用于改进型免疫疗法的方法和包括融合蛋白的组合物

(57)摘要

本文提供了核酸、表达盒、经修饰的淋巴细胞以及包括所述核酸、表达盒、经修饰的淋巴细胞的组合物,所述核酸、表达盒、经修饰的淋巴细胞包含编码包含LTBR的结构域的融合蛋白、TCR或CAR的序列。在某些实施例中,所述细胞是T细胞。还描述了使用所提供的组合物的治疗方法。

CN 119343456 A

1.一种淋巴细胞,其被基因修饰以表达嵌合抗原受体(CAR),其中所述CAR包括:

a)抗原结合结构域;

b)跨膜结构域;以及

c)信号传导结构域;

其中至少一个结构域包括LTBR结构域。

2.根据权利要求1所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR结构域是LTBR细胞内结构域或其片段或变体。

3.根据权利要求2所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR细胞内结构域包括SEQ ID NO:2的氨基酸249至435或其片段、缺失或变体。

4.根据权利要求2或3所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR细胞内结构域在至少氨基酸393至435中具有缺失。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述跨膜结构域是LTBR结构域。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述细胞外结构域是LTBR结构域。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述淋巴细胞是T细胞。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述淋巴细胞是αβT细胞或γδT细胞,任选地是Vγ9Vδ2 T细胞。

9.根据权利要求1至6中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述淋巴细胞是NK细胞或NK T细胞。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR细胞内结构域定位在共刺激信号传导结构域与(c)的所述信号传导结构域之间。

11.根据权利要求1至9中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR结构域定位在(c)的所述信号传导结构域之后。

12.一种淋巴细胞,其被基因修饰以表达嵌合抗原受体(CAR),其中所述CAR包括:

a)抗原结合结构域;

b)跨膜结构域;

c)共刺激信号传导结构域;以及

d)信号传导结构域;

其中至少一个结构域包括LTBR结构域。

13.根据权利要求12所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR结构域是LTBR细胞内结构域或其片段或变体。

14.根据权利要求13所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR细胞内结构域包括SEQ ID NO:2的氨基酸249至435或其片段、缺失或变体。

15.根据权利要求13或14所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR细胞内结构域在至少氨基酸393至435中具有缺失。

16.根据权利要求12至15中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述跨膜结构域是LTBR结构域。

17.根据权利要求12至16中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述细胞外结构域

是LTBR结构域。

18.根据权利要求12至17中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述淋巴细胞是T细胞。

19.根据权利要求12至18中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述淋巴细胞是αβT或γδT细胞,任选地是Vγ9Vδ2 T细胞。

20.根据权利要求12至18中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述淋巴细胞是NK细胞或NK T细胞。

21.根据权利要求12至20中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR细胞内结构域定位在(b)的所述跨膜结构域与(c)的所述共刺激信号传导结构域之间。

22.根据权利要求1至20中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR细胞内结构域定位在(c)的所述共刺激信号传导结构域与(d)的所述信号传导结构域之间。

23.根据权利要求1至20中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR结构域定位在(c)的所述信号传导结构域之后。

24.根据权利要求1至23中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述CAR选自阿基仑赛(Axicabtagene ciloleucel)(**Yescarta®**)、布瑞基奥仑赛(Brexucabtagene autoleucel)(Tecartus™)、艾基维仑赛(Idecabtagene vicleucel)(Abecma™)、利基迈仑赛(Lisocabtagene maraleucel)(**Breyanzi®**)、替沙仑赛(Tisagenlecleucel)(**Kyrmriah®**)或图19中发现的CAR之一,其被修饰以包含LTBR结构域。

25.一种核酸分子,其包括编码嵌合抗原受体(CAR)的序列,其中所述CAR包括:

a)抗原结合结构域;

b)跨膜结构域;以及

c)信号传导结构域;

其中至少一个结构域包括LTBR结构域。

26.根据权利要求25所述的核酸分子,其中所述LTBR结构域是LTBR细胞内结构域或其片段或变体。

27.根据权利要求26所述的核酸分子,其中所述LTBR细胞内结构域包括SEQ ID NO:2的氨基酸249至435或其片段、缺失或变体。

28.根据权利要求26或27所述的核酸分子,其中所述LTBR细胞内结构域在至少氨基酸393至435中具有缺失。

29.根据权利要求25至28中任一项所述的核酸分子,其中所述跨膜结构域是LTBR结构域。

30.根据权利要求25至29中任一项所述的核酸分子,其中所述细胞外结构域是LTBR结构域。

31.根据权利要求25至30中任一项所述的核酸分子,其中所述LTBR细胞内结构域定位在共刺激信号传导结构域与(c)的所述信号传导结构域之间。

32.根据权利要求25至30中任一项所述的核酸分子,其中所述LTBR结构域定位在(c)的所述信号传导结构域之后。

33.一种核酸分子,其包括编码嵌合抗原受体(CAR)的序列,其中所述CAR包括:

a.抗原结合结构域;

b.跨膜结构域;

c.共刺激信号传导结构域;以及

d.信号传导结构域;

其中至少一个结构域包括LTBR结构域。

34.根据权利要求33所述的核酸分子,其中所述LTBR结构域是LTBR细胞内结构域或其片段或变体。

35.根据权利要求34所述的核酸分子,其中所述LTBR细胞内结构域包括SEQ ID NO:2的氨基酸249至435或其片段、缺失或变体。

36.根据权利要求34或35所述的核酸分子,其中所述LTBR细胞内结构域在至少氨基酸393至435中具有缺失。

37.根据权利要求33至36中任一项所述的核酸分子,其中所述跨膜结构域是LTBR结构域。

38.根据权利要求33至37中任一项所述的核酸分子,其中所述细胞外结构域是LTBR结构域。

39.根据权利要求33至38中任一项所述的核酸分子,其中所述LTBR细胞内结构域定位在(b)的所述跨膜结构域与(c)的所述共刺激信号传导结构域之间。

40.根据权利要求33至39中任一项所述的核酸分子,其中所述LTBR细胞内结构域定位在(c)的所述共刺激信号传导结构域与(d)的所述信号传导结构域之间。

41.根据权利要求33至40中任一项所述的核酸分子,其中所述LTBR结构域定位在(c)的所述信号传导结构域之后。

42.根据权利要求25至41中任一项所述的核酸分子,其中所述CAR选自阿基仑赛(Yescarta®)、布瑞基奥仑赛(Tecartus™)、艾基维仑赛(Abecma™)、利基迈仑赛(Breyanzi®)、替沙仑赛(Kyrmriah®)或图19中发现的CAR之一,其被修饰以包含LTBR结构域。

43.一种表达盒,其包括根据权利要求25或42中任一项所述的核酸分子。

44.根据权利要求43所述的表达盒,其进一步包括表达控制序列。

45.根据权利要求44所述的表达盒,其中所述表达控制序列包括启动子。

46.根据权利要求45所述的表达盒,其中所述启动子是组成型启动子或诱导型启动子。

47.一种经修饰的淋巴细胞,其包括根据权利要求25至42中任一项所述的核酸分子或根据权利要求43至46中任一项所述的表达盒。

48.一种产生经修饰的淋巴细胞的方法,所述方法包括将根据权利要求25至42中任一项所述的核酸分子或根据权利要求43至46中任一项所述的表达盒引入到所述淋巴细胞中。

49.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用包括根据权利要求1至24或47中任一项所述的经修饰的淋巴细胞的组合物。

50.根据权利要求49所述的方法,其中所述受试者患有淋巴瘤,任选地B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤。

51.根据权利要求49所述的方法,其中所述受试者患有实体瘤癌症。

52.根据权利要求49所述的方法,其中所述受试者患有白血病。

53.根据权利要求49所述的方法,其中所述受试者患有多发性骨髓瘤。

54.根据权利要求49所述的方法,其中所述受试者患有病毒驱动的癌症。

55.根据权利要求54所述的方法,其中所述受试者患有HPV。

56.根据权利要求54所述的方法,其中所述受试者患有选自以下的癌症:伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、肝癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、宫颈癌、头癌、颈癌、肛门癌、胰腺癌、黑色素瘤、口腔癌、咽喉癌、阴茎癌、成人T细胞淋巴瘤或梅克尔细胞癌(merkel cell carcinoma)。

57.一种治疗有需要的受试者的病毒性疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用包括根据权利要求1至24或47中任一项所述的经修饰的淋巴细胞的组合物。

58.根据权利要求57所述的方法,其中所述疾病是HIV或HPV。

59.一种治疗有需要的受试者的自身免疫的方法,所述方法包括向所述受试者施用包括根据权利要求1至24或47中任一项所述的经修饰的淋巴细胞的组合物。

60.根据权利要求29所述的方法,其中疾病是自身免疫性病症。

61.一种增加增殖或包含细胞因子产生和/或分泌的T细胞效应子功能的方法,所述方法包括向受试者施用包括根据权利要求1至24或47中任一项所述的经修饰的淋巴细胞的组合物。

62.根据权利要求61所述的方法,其中所述T细胞是在处理所述T细胞以过表达LTBR之前从人获得的,并且将经处理的T细胞重新引入到人体内。

63.一种融合蛋白,其包括LTBR结构域以及来自非LTBR的第二蛋白的至少一个结构域。

64.根据权利要求63所述的融合蛋白,其中所述第二蛋白是CD4。

65.根据权利要求63所述的融合蛋白,其中所述第二蛋白是CD8A或CD8B。

66.根据权利要求63所述的融合蛋白,其中所述第二蛋白是CD3E。

67.根据权利要求63所述的融合蛋白,其中所述第二蛋白是CD3D。

68.根据权利要求63所述的融合蛋白,其中所述第二蛋白是CD3G。

69.根据权利要求63所述的融合蛋白,其中所述第二蛋白是CD3Z。

70.根据权利要求63至69中任一项所述的融合蛋白,其中所述LTBR结构域是LTBR细胞内结构域或其片段或变体。

71.根据权利要求70所述的融合蛋白,其中所述LTBR细胞内结构域包括SEQ ID NO:2的氨基酸249至435或其片段、缺失或变体。

72.根据权利要求70或71所述的融合蛋白,其中所述LTBR细胞内结构域在至少氨基酸393至435中具有缺失。

73.一种核酸分子,其包括编码根据权利要求63至72中任一项所述的融合蛋白的序列。

74.一种宿主细胞,其包括根据权利要求73所述的核酸分子。

75.根据权利要求74所述的宿主细胞,其是淋巴细胞。

76.根据权利要求75所述的宿主细胞,其是T细胞。

77.一种淋巴细胞,其被基因修饰以表达T细胞受体(TCR),其中所述TCR包括与LTBR细胞内结构域融合的α链。

78.一种淋巴细胞,其被基因修饰以表达T细胞受体(TCR),其中所述TCR包括与LTBR细胞内结构域融合的β链。

79.一种淋巴细胞,其被基因修饰以表达T细胞受体(TCR),其中所述TCR包括与LTBR细

胞内结构域融合的γ链。

80.一种淋巴细胞,其被基因修饰以表达T细胞受体(TCR),其中所述TCR包括与LTBR细胞内结构域融合的δ链。

81.根据权利要求77至80中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR结构域是LTBR细胞内结构域或其片段或变体。

82.根据权利要求81所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR细胞内结构域包括SEQ ID NO:2的氨基酸249至435或其片段、缺失或变体。

83.根据权利要求81或82所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR细胞内结构域在至少氨基酸393至435中具有缺失。

84.根据权利要求77至83中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述淋巴细胞是T细胞。

85.根据权利要求77至84中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述淋巴细胞是αβT细胞或γδT细胞、Vγ9Vδ2 T细胞。

86.根据权利要求77至83中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述淋巴细胞是NK细胞或NK T细胞。

87.根据权利要求77至86中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述TCR是替本福司(tebentafusp-tebn)(Kimmtrak®)或图20中发现的TCR之一,其被修饰以包含LTBR结构域。

88.一种核酸分子,其包括编码嵌合抗原受体(CAR)的序列,其中所述CAR包括:

a.抗原结合结构域;

b.跨膜结构域;以及

c.信号传导结构域;

其中至少一个结构域包括LTBR结构域。

89.根据权利要求88所述的核酸分子,其中所述LTBR结构域是LTBR细胞内结构域或其片段或变体。

90.根据权利要求89所述的核酸分子,其中所述LTBR细胞内结构域包括SEQ ID NO:2的氨基酸249至435或其片段、缺失或变体。

91.根据权利要求88或89所述的核酸分子,其中所述LTBR细胞内结构域在至少氨基酸393至435中具有缺失。

92.一种表达盒,其包括根据权利要求88或91中任一项所述的核酸分子。

93.根据权利要求92所述的表达盒,其进一步包括表达控制序列。

94.根据权利要求93所述的表达盒,其中所述表达控制序列包括启动子。

95.根据权利要求94所述的表达盒,其中所述启动子是组成型启动子或诱导型启动子。

96.一种经修饰的淋巴细胞,其包括根据权利要求88至91中任一项所述的核酸分子或根据权利要求92至95中任一项所述的表达盒。

97.一种产生经修饰的淋巴细胞的方法,所述方法包括将根据权利要求88至91中任一项所述的核酸分子或根据权利要求92至95中任一项所述的表达盒引入到所述淋巴细胞中。

98.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用包括根据权利要求77至87或96中任一项所述的经修饰的淋巴细胞的组合物。

99.根据权利要求98所述的方法,其中所述受试者患有淋巴瘤,任选地B细胞淋巴瘤、滤

泡性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤。

100.根据权利要求99所述的方法,其中所述受试者患有实体瘤癌症。

101.根据权利要求98所述的方法,其中所述受试者患有白血病。

102.根据权利要求98所述的方法,其中所述受试者患有多发性骨髓瘤。

103.根据权利要求98所述的方法,其中所述受试者患有多发性葡萄膜黑色素瘤。

104.根据权利要求98所述的方法,其中所述受试者患有病毒驱动的癌症。

105.根据权利要求98所述的方法,其中所述受试者患有HPV。

106.根据权利要求104所述的方法,其中所述受试者患有选自以下的癌症:伯基特氏淋巴瘤、肝癌、卡波西氏肉瘤、宫颈癌、头癌、颈癌、肛门癌、口腔癌、咽喉癌、阴茎癌、成人T细胞淋巴瘤或梅克尔细胞癌。

107.一种增加增殖或包含细胞因子产生和/或分泌的T细胞效应子功能的方法,所述方法包括向受试者施用包括根据权利要求77至87或96中任一项所述的经修饰的淋巴细胞的组合物。

108.根据权利要求107所述的方法,其中所述T细胞是在修饰所述淋巴细胞之前从人获得的,并且将经修饰的淋巴细胞重新引入到人体内。

109.根据XX所述的核酸分子,其中所述CAR靶向CD19、间皮素、ROR1、B7-H3、IL13Rα2、GD2、Her2、磷脂酰肌醇聚糖3、CD7、NY-ESO-1、CD30、MAGE-A1、LMP2、PD1、KRAS G12V、CD20、CD22、CD171、CD123、CD38、CD10、BAFFR、PSMA或粘蛋白。

110.一种融合蛋白,其包括:

a.抗原结合结构域;

b.LTBR;

c.以及来自非LTBR的第二蛋白的至少一个结构域。

111.根据权利要求110所述的融合蛋白,其中所述第二蛋白是CD4。

112.根据权利要求110所述的融合蛋白,其中所述第二蛋白是CD8A或CD8B。

113.根据权利要求110所述的融合蛋白,其中所述第二蛋白是CD3E。

114.根据权利要求110所述的融合蛋白,其中所述第二蛋白是CD3D。

115.根据权利要求110所述的融合蛋白,其中所述第二蛋白是CD3G。

116.根据权利要求110所述的融合蛋白,其中所述第二蛋白是CD3Z。

117.根据权利要求110至116中任一项所述的融合蛋白,其中所述LTBR结构域是LTBR细胞内结构域或其片段或变体。

118.一种核酸分子,其包括编码根据权利要求110至117中任一项所述的融合蛋白的序列。

119.一种经修饰的淋巴细胞,其包括根据权利要求118所述的核酸分子。

120.一种经修饰的淋巴细胞,其包括根据权利要求118所述的核酸分子,并且进一步包括编码CAR的核酸分子。

121.根据权利要求120所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述CAR和所述抗原结合结构域两者靶向间皮素。

122.一种淋巴细胞,其被基因修饰以表达T细胞受体(TCR)以及与LTBR细胞内结构域融合的CD8α链。

123.一种淋巴细胞,其被基因修饰以表达T细胞受体(TCR)以及与LTBR细胞内结构域融合的CD8β链。

124.根据权利要求122或123所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR结构域是LTBR细胞内结构域或其片段或变体。

125.根据权利要求124所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR细胞内结构域包括SEQ ID NO:2的氨基酸249至435或其片段、缺失或变体。

126.根据权利要求124或125所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述LTBR细胞内结构域在至少氨基酸393至435中具有缺失。

127.根据权利要求122至126中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述淋巴细胞是T细胞。

128.根据权利要求122至127中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述淋巴细胞是αβT细胞或γδT细胞、Vγ9Vδ2 T细胞。

129.根据权利要求122至126中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述淋巴细胞是NK细胞或NK T细胞。

130.根据权利要求122至129中任一项所述的经修饰的淋巴细胞,其中所述TCR是替本福司(Kimmtrak®)或图20中发现的TCR之一。

131.一种经工程化的慢病毒载体,其包括SEQ ID NO:132的序列,或与SEQ ID NO:132共享至少90%同一性的序列,任选地具有所关注基因的开放阅读框(ORF)和/或插入在所述序列内的条形码。

132.根据权利要求131所述的经工程化的载体,其中所述ORF和/或所述条形码插入在SEQ ID NO:132的核苷酸3291之后。

用于改进型免疫疗法的方法和包括融合蛋白的组合物

[0001] 政府支持声明

[0002] 本发明是在美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)授予的R00HG008171、DP2HG010099和R01CA218668以及美国国防部高级研究计划局(Defense Advanced Research Projects Agency)授予的D18AP00053下由政府支持完成的。政府拥有本发明的某些权利。

[0003] 电子序列表的引用

[0004] 电子序列表(NYG-LIPP-158PCT.xml;大小:304,622字节;以及创建日期:2023年3月15日)的内容通过全文引用的方式并入本文。

背景技术

[0005] 使用针对所选肿瘤抗原重新定向的经工程化的自体患者T细胞的细胞免疫疗法对血癌产生了很好的功效,迄今为止,美国食品和药物管理局(FDA)批准了五种嵌合抗原受体(CAR)[6]。相比之下,由于肿瘤微环境中的T细胞效应子功能的抑制,对实体瘤的CAR疗法显示出低得多的总体功效。即使对于血液恶性肿瘤,除了B急性淋巴母细胞性白血病之外,大多数患者也不会经历持久的应答,其中抗性主要是由于T细胞功能障碍而不是抗原丧失[7]。在鉴定导致T细胞功能障碍的基因和通路方面已经付出了相当大的努力[8,9]。然而,迄今为止,对T细胞功能的调节剂的全面、全基因组筛选仅限于功能丧失筛选[2-4]。

[0006] CRISPR基因组工程的进展使得以可扩展和可定制的方式轻松敲除基因组中的每个基因成为可能。虽然其大尺寸使得通过慢病毒将Cas9递送至原代T细胞具有挑战性(尽管并非不可能[10]),但替代性方法已经开发出来,其依赖于Cas9蛋白[2]或mRNA[11]的瞬时递送,或依赖于经工程化的等基因小鼠品系中的组成型Cas9表达[3]。然而,这些方法不适用于人细胞中的功能获得筛选,这需要驱动靶基因表达的转录激活因子的持续表达。

[0007] 需要的是用于更有效免疫疗法的改进型组合物和方法。

发明内容

[0008] 在第一方面,本文提供了一种淋巴细胞,其被基因修饰以表达嵌合抗原受体(CAR)。所述CAR包含抗原结合结构域、跨膜结构域和信号传导结构域。在某些实施例中,至少一个结构域包括LTBR结构域。在其它实施例中,至少一个结构域包括来自表3的基因的结构域。在某些实施例中,所述LTBR结构域是LTBR细胞内结构域或其片段或变体。在某些实施例中,所述LTBR细胞内结构域包括SEQ ID NO:2的氨基酸249至435或其片段、缺失或变体。

[0009] 在某些实施例中,所述LTBR细胞内结构域在至少氨基酸393至435中具有缺失。

[0010] 在另一个实施例中,所述CAR包含抗原结合结构域、跨膜结构域、共刺激信号传导结构域和信号传导结构域。在某些实施例中,至少一个结构域包括LTBR结构域。在其它实施例中,至少一个结构域包括来自表3的基因的结构域。在某些实施例中,所述LTBR结构域是LTBR细胞内结构域或其片段或变体。在某些实施例中,所述LTBR细胞内结构域包括SEQ ID NO:2的氨基酸249至435或其片段、缺失或变体。在某些实施例中,所述LTBR细胞内结构域在

至少氨基酸393至435中具有缺失。

[0011] 另一方面,提供了一种核酸分子。所述分子包含编码嵌合抗原受体(CAR)的序列。所述CAR包含抗原结合结构域、跨膜结构域和信号传导结构域。在某些实施例中,至少一个结构域包括LTBR结构域。在其它实施例中,至少一个结构域包括来自表3的基因的结构域。在某些实施例中,所述LTBR结构域是LTBR细胞内结构域或其片段或变体。在某些实施例中,所述LTBR细胞内结构域包括SEQ ID NO:2的氨基酸249至435或其片段、缺失或变体。在某些实施例中,所述LTBR细胞内结构域在至少氨基酸393至435中具有缺失。在另一个实施例中,所述CAR包含抗原结合结构域、跨膜结构域、共刺激信号传导结构域和信号传导结构域。在某些实施例中,至少一个结构域包括LTBR结构域。在其它实施例中,至少一个结构域包括来自表3的基因的结构域。在某些实施例中,所述LTBR结构域是LTBR细胞内结构域或其片段或变体。在某些实施例中,所述LTBR细胞内结构域包括SEQ ID NO:2的氨基酸249至435或其片段、缺失或变体。在某些实施例中,所述LTBR细胞内结构域在至少氨基酸393至435中具有缺失。

[0012] 另一方面,提供了一种表达盒,其包含核酸分子,所述核酸分子包含编码嵌合抗原受体(CAR)的序列。

[0013] 另一方面,提供了一种治疗有需要的受试者的癌症的方法。所述方法包含施用包括如本文所描述的经修饰的淋巴细胞的组合物。

[0014] 另一方面,提供了一种治疗有需要的受试者的病毒性疾病的方法。所述方法包含施用包括经修饰的淋巴细胞的组合物。

[0015] 另一方面,提供了一种治疗有需要的受试者的自身免疫的方法。所述方法包含施用包括经修饰的淋巴细胞的组合物。另一方面,提供了一种融合蛋白,其包括LTBR结构域以及来自非LTBR的第二蛋白的至少一个结构域。

[0016] 另一方面,提供了一种宿主细胞,其包括如本文所描述的核酸分子或表达盒。

[0017] 根据本发明的以下详细描述,本发明的其它方面和优点将显而易见。

附图说明

[0018] 图1A-图1D示出了鉴定促进原代人T细胞的增殖的基因的基因组规模的过表达筛选。(图1A)汇集的ORF筛选的概述。从三个健康供体的外周血中分别分离$CD4^+$和$CD8^+$T细胞。然后将条形码编码的基因组规模的ORF文库引入到CD3/CD28刺激的T细胞中,随后选择经转导的细胞。在培养14天之后,将T细胞用羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(CFSE)标记并再刺激以诱导增殖。通过比较细胞分选前后特定ORF条形码的计数,鉴定了CFSE低群体中富集的ORF。(图1B)$CD4^+$筛查中指定基因的单独条形码的归一化富集。(图1C)基于每个基因的单独条形码的一致富集的$CFSE^{低}CD4^+$和$CFSE^{低}CD8^+$T细胞两者中的基因的稳健排序整合。(图1D)选择用于进一步研究的单独供体和T细胞群体中排序靠前的基因(按功能和与T细胞增殖的相关性分组)的富集。包含中性基因(MHC-I复合物和细胞类型特异性分化标志物)用于比较。基因名称根据CD3/CD28刺激和静息T细胞中的差异表达而着色(绿色,上调;红色,下调;灰色,无变化;黑色,无表达)[41]。

[0019] 图2A-图2F示出了排序靠前的ORF的过表达增加了$CD4^+$和$CD8^+$T细胞的增殖、激活和细胞因子分泌。(图2A)分别分离来自筛选非依赖性供体的CD4+和$CD8^+$T细胞,并且然后用编

码排序靠前的ORF的慢病毒和选择标志物一起转导。在转导和选择之后,在测量增殖、激活标志物的表达和细胞因子分泌之前再刺激T细胞。(图2B)用排序靠前的基因转导的T细胞的增殖作为相对增殖,其被定义为经刺激的细胞与对应未经刺激的对照的比率,相对于tNGFR归一化。每个过表达的基因至少测试两个供体,生物学一式三份。框示出第25-第75个百分位数,平均值处有一条线;晶须延伸到最大值和最小值。DUPD1也被称为DUSP29。(图2C)$CD4^+$和$CD8^+$T细胞中的ORF转导的T细胞的平均相对增殖,相对于tNGFR归一化。两个T细胞亚群或其中一个亚群中的显著基因被标记(斯图登氏双边t测试(Student′stwo-sidedttest)$P<0.05$,并且假发现率<0.1)。(图2D)CD25或CD154在再刺激之后的代表性表达。直方图上的数字与门控细胞($CD8^+CD154^+$)的百分比或平均荧光强度(MFI)相对应。虚线指示用于列举$CD154^+$细胞($CD8^+$)或对照(tNGFR)细胞的MFI的门。(图2E)IL-2和IFNγ在再刺激之后的分泌,相对于tNGFR归一化。仅示出了显著增加$CD4^+$、$CD8^+$或两种T细胞亚群中的T细胞增殖的基因。每个基因至少测试两个供体,一式三份。框示出第25-第75个百分位数,平均值处有一条线;晶须延伸到最大值和最小值。(图2F)$CD8^+$或$CD4^+$T细胞中给定ORF显著($P<0.05$)改进的不同T细胞激活表型之间的交叉。

[0020] 图3A-图3E示出了单细胞OverCITE-seq鉴定了由T细胞中的基因过表达诱导的共享和不同的转录程序。(图3A)OverCITE-seq捕获单细胞中的过表达(ORF)构建体、转录组、TCR克隆型、细胞表面蛋白和治疗哈希标签。(图3B)静息和CD3/CD28刺激的T细胞的ORF分配率。(图3C)抗体源性标签测序(ADT;右)在tNGFR转导的T细胞中产生的NGFR表达与用tNGFR转导的T细胞的流式细胞术(左)产生的NGFR表达类似。未经转导的细胞(左)或分配非tNGFRORF的细胞(右)示出为灰色。(图3D)在对OverCITE-seq捕获的ORF单重态进行无监督聚类之后,单细胞转录组的均匀流形近似和投影(UMAP)表示。左上方的插图鉴定了治疗哈希标签所给出的刺激和静息T细胞。对于每个簇,示出了前20个差异表达的基因的亚群。HIST1H1B也被称为H1-5,并且HIST1H3C也被称为H3C3。(图3E)两个代表性簇中的ORF患病率。归一化残差值来自卡方测试(chi-squared test)。示出了所关注ORF。

[0021] 图4A-图4K示出了LTBR过表达通过激活典型NF-κB通路改进T细胞功能。(图4A)静息LTBR和tNGFR(阴性对照)T细胞中的基因的差异表达。用红色突出显示的基因是表达有两倍或更大变化的基因并且经调整的$P<0.05$。(图4B)在过表达LTBR的T细胞中显著富集GO生物过程($p<0.05$)。(图4C)用LTBR或tNGFR慢病毒转导的$CD8^+$T细胞的细胞活力,用CD3/CD28再刺激四天或不受刺激($n=2$个供体,其中每个供体有3个生物复制品)。(图4D)每三天用3:1过量的CD3/CD28珠粒刺激静息LTBR或tNGFR T细胞上的PD-1表达,持续至多三轮连续刺激。(图4E)用Flag标记的LTBR突变体转导的T细胞的ICAM-1表达(静息)和IL-2分泌(激活),相对于野生型LTBR归一化(两个实验中$n=6$个复制品)。(图4F)差异可及染色质中的转录因子基序的富集(来自每次比较的前10个基序)。(图4G)用CD3/CD28抗体刺激的LTBR或tNGFRT细胞中的磷酸化的RELA(磷酸-RELA)的定量持续指定的时间段。(图4H,图4I)静息或CD3/CD28刺激(15分钟)程度LTBR或tNGFR细胞中磷酸化IκBα(图4H)或成熟NF-κB2(图4I)的定量。(图4J)在CRISPR敲除指定基因之后刺激的LTBR或tNGFR细胞的IFNγ分泌($n=18$,3个生物复制品中的2个供体的3个sgRNA)。IFNγ数量相对于对应的非靶向(NT)对照(LTBR或tNGFR)归一化以允许比较基因敲除对T细胞激活的相对影响。(图4K)在CRISPR敲除RELA或RELB(在LTBR细胞中相对于非靶向对照归一化)之后,LTBR和tNGFR细胞中的核心LTBR基因

(n＝274个基因)的表达水平。框示出第25-第75个百分位数,中值处有一条线;晶须延伸到四分位数间距的1.5倍。未配对双边t测试P值(图4C、图4G-图4K):不显著(NS)P>0.05,*P＜0.05,**P＜0.01,***P＜0.001,****P＜0.0001。误差条,s.e.m.;n＝3个生物复制品,除非另有说明。

[0022] 图5A-图5I示出了排序靠前的基因改进抗原特异性T细胞应答和肿瘤杀伤。(图5A-图5G)将抗CD19 CAR和ORF共同递送至来自健康供体的T细胞。(图5A)三顺反子载体和CART细胞实验的示意图。(图5B、图5C)在$CD8^+$T细胞与Nalm6细胞以1:1比率共温育过夜之后,IFNγ(图5B)和IL-2(图5C)的分泌(n＝3个生物复制品,表示2个供体)。(图5D)Nalm6 GFP^+细胞与CART细胞或未经转导的对照T细胞共温育48小时的代表性图像。比例尺,200μm。(图5E)在以指示的效应子与靶标比率与共表达19-28z CAR和LTBR或tNGFR(阴性对照)的T细胞共温育之后,Nalm6 GFP^+细胞增殖(每个孔的归一化总GFP)。(图5F)以0.25的效应子与靶标比率相对于tNGFR归一化并且在共温育48小时之后的共表达19-28z或18-BBz CAR和排序靠前的基因(n＝3个生物复制品,表示2个供体)的T细胞的Nalm6 GFP^+清除率的定量。(图5G)每3天将共表达LTBR或tNGFR的19-BBz CART细胞与Nalm6细胞以1:1比率例共温育至多3轮刺激(n＝3个生物复制品)。在重复抗原刺激七天之后,CAR T细胞重新暴露于Nalm6细胞。在过夜温育之后测量IFNγ分泌。(图5H)来自患有弥漫性大B细胞淋巴瘤的患者的抗CD19 CAR和ORF到总PBMC的共同递送。经转导的T细胞单独温育,或以1:1比率与$CD19^+$Nalm6或$CD19^-$Jurkat细胞系共温育(n＝3个生物复制品,表示2名患者)。在过夜温育之后测量IFNγ和IL2的分泌。对于Nalm6条件,上文指示的列对的数字是LTBR细胞比tNGFR(阴性对照)细胞的细胞因子分泌增加的倍数。(图5I)ORF到Vγ9Vδ2T细胞的递送。在与用唑来膦酸盐预处理以促进磷酸化抗原积累的胰腺导管腺癌(PDAC)系Capan-2共温育过夜之后的IFNγ和IL-2的分泌(n＝3个生物复制品)。在适当的情况下,数据为平均值±s.e.m.。

[0023] 图6A-图6Q示出了原代T细胞中的人ORF文库筛选的设计。(图6A)用于ORF过表达的条形码编码的载体设计。(图6B)文库中每个ORF的条形码的数量的分布。(图6C)用于定量不同启动子和ORF插入物大小对慢病毒转导效率的影响的载体设计。EFS-延伸因子-1α短启动子,CMV-巨细胞病毒启动子,PGK-磷酸甘油酸激酶-1启动子。(图6D)不同启动子下用标志物基因大鼠CD2转导的细胞的顺序门控策略和代表性直方图。在经转导的原代$CD4^+$T细胞的嘌呤霉素选择之后,从EFS和CMV启动子表达的大鼠CD2(rCD2)的(图6E)阳性细胞百分比和(图6F)平均荧光强度(MFI)。每个数据点指示单独的转导(n＝3个生物复制品)。误差条是SEM。(图6G)基因组规模的文库中的ORF大小的分布。标记了在图6E和图6F中测试的TCR-rCD2构建体的大小。(图6H)CD3/CD28抗体的滴定。将T细胞用CFSE标记,刺激并温育4天。将用于增殖T细胞的门设置为包含增殖至少两次的细胞(第三CFSE峰)。(图6I)用ORF文库转导的来自三个健康供体的T细胞的扩增。(图6J)在分选之前再刺激的$CD8^+$和$CD4^+$T细胞的代表性CFSE图谱。标记了$CFSE^{低}$分选门。(图6K)在用于慢病毒产生的经转导的T细胞和质粒中回收单独的条形码或对应的ORF。在对在最少一个读段的情况下存在多少条形码或ORF进行计数之前,将来自三个供体的相应样品以相等的读段数量计算汇集在一起。(图6L)与不同大小的ORF相对应的读段的分布。根据ORF的大小将其分配到十个分位数,其中Q1是最小大小,并且Q10是最大大小(每分位数n＝1,161个ORF)。框示出25-75百分位数,中值处有一条线;晶须延伸到1.5×四分位数间距。(图6M)通过将单独的条形码折叠成对应的基因来计算的$CFSE^{低}$

$CD4^+$和$CD8^+$T细胞两者中的基因的富集。显著富集的基因(高于0.5的$\log_2$变化倍数和低于0.05的经调整的p值)用红色标记。标记了所关注免疫应答基因。(图6N)分别分析单独的筛选群体($CD4^+$、$CD8^+$)中来自图6M的显著富集的基因的重叠。(图6O)$CD8^+$筛查中指定基因的单独条形码的归一化富集。(图6P)图6M中显著富集的基因的GO生物过程。(图6Q)CD3/CD28刺激的T细胞与原初T细胞之间显著富集的基因与差异表达的基因的重叠[41]。

[0024] 图7A-图7J示出了在筛选独立供体中选择的ORF的过表达。(图7A)在嘌呤霉素选择之后的T细胞中所选ORF表达的直方图。(图7B)经转导的$CD4^+$和$CD8^+$T细胞中的tNGFR表达的定量。转导后7天之后完成嘌呤霉素选择。为了维持培养物中的T细胞,在第21天和第42天用CD3/CD28对其进行再刺激。(图7C)相对于tNGFR,ORF大小与增殖变化之间的相关性。示出了平均$\log_2$变化倍数。(图7D)相对于单独的供体中的tNGFR,再刺激的$CD8^+$或(图7E)$CD4^+$T细胞的增殖(n=3个生物复制品)。示出了平均值和SEM。(图7F、图7G)通过稀释CellTrace Yellow测量的用显著改进T细胞增殖(参见图2C)的ORF转导的T细胞的增殖。示出了代表性CellTraceYellow直方图和拟合分布(图7F)以及增殖指数的定量(图7G)(n=3个生物复制品)。P值:<0.0001、0.0008,<0.0001、0.011、0.0031、0.0007、<0.0001、0.28、0.004、<0.0001、0.58、0.01、0.0003、<0.0001、0.036、0.0049(从左到右)。(图7H)CD3/CD28再刺激之后4天ORF转导的T细胞的活力。示出了来自一个供体(测试的4个供体中的一个)的代表性数据(n=3个生物复制品)。(图7I、图7J)用CD3/CD28刺激24小时的T细胞的细胞周期分析。基于同种型和荧光减一对照进行门控。示出了S-G2-M期细胞(对于经刺激的T细胞)的代表性门控(图7I)以及(图7J)定量(n=6个来自两个供体的生物复制品)。P值:1、0.29、0.0065、0.17、0.0051、1、0.13、0.55、0.0004、0.98、0.0088、0.68、0.91、0.7、1(从左到右)。图7G和图7I的小图的统计显著性:单向ANOVA与邓尼特多重比较测试(Dunnett's multiple comparisons test)*p<0.05,**p<0.01,***p<0.001,****p<0.0001。误差条指示SEM。

[0025] 图8A-图8E示出了过表达ORF的T细胞的功能应答。(图8A)CD25或CD154在再刺激之后的定量表达。每个基因至少测试两个供体,一式三份。仅示出了显著增加$CD4^+$、$CD8^+$或两种T细胞亚群中的T细胞增殖的基因。示出了平均值和SEM。(图8B、图8C)对抗原剂量的灵敏度。将T细胞与指定浓度的抗CD3抗体一起温育24小时并定量分泌的IFNγ的量。示出了代表性剂量-应答曲线拟合(图8B)和IC_{50}定量(图8C)(n=2个生物复制品)。(图8D)单独温育或与CD3/CD28抗体一起温育24小时的T细胞中的分泌的IL-2和IFNγ的定量。示出了来自四个供体中的一个的代表性数据(n=3个生物复制品)。(图8E)在CD3/CD28刺激24小时之后,通过ORF转导的T细胞对所选分泌的细胞因子和趋化因子的多重定量。示出了相对于tNGFR归一化的重复测量(来自独立样品)的平均z评分。

[0026] 图9A-图9J示出了OverCITE-seq鉴定ORF和其转录效应。(图9A)如通过凝胶珠粒条形码鉴定的细胞的质量参数。阴性、单重态和双重态基于细胞哈希。(图9B)分配给每个ORF的细胞中的经刺激的和静息T细胞的比例。卡方测试p值示出了经刺激的和静息细胞的分布显著偏移(不均匀)的ORF。(图9C)细胞周期校正过表达基因在用相应ORF和阴性对照(tNGFR)转导的细胞中的比例表达。小提琴状图上方示出的双边威尔科克森(Wilcoxon)测试p值指示特定ORF与tNGFR转导的T细胞之间的基因表达水平的统计显著性。框示出25-75百分位数,中值处有一条线;晶须延伸到最大值和最小值。N=71(ADA)、147(AHCY)、190(AHNAK)、119(AKR1C4)、124(ATF6B)、179(BATF)、137(CALML3)、189(CDK1)、129(CDK2)、236

(CLIC1)、84(CRLF2)、91(CXCL12)、88(CYP27A1)、129(DBI)、26(DCLRE1B)、261(DUPD1)、25(FOSB)、119(GPD1)、124(GPN3)、199(IFNL2)、60(IL12B)、70(IL1RN)、156(ITM2A)、74(LTBR)、88(MRPL18)、167(MRPL51)、107(MS4A3)、69(NFYB)、355(NGFR)、261(RAN)、182(SLC10A7)和56个(ZNF830)单细胞。(图9D)分配给每个ORF的细胞的所有ORF基因的表达。每个行是z评分归一化的。(图9E)簇中的单独的ORF频率的分布。展现了ORF细胞的数量和卡方测试残差。指示每个簇中的ORF分布是否显著不同于总体ORF分布的卡方测试p值在图的顶部示出。每个簇中的经刺激的和静息T细胞的比例在簇标签下方示出。(图9F、图9G)静息(图9F)和经刺激的(图9G)群体中所选ORF细胞的转录谱之间的斯皮尔曼相关性(Spearman correlation)。(图9H)静息和经刺激的T细胞中具有指示的ORF的细胞之间的最高差异表达的基因的变化倍数。对于每种条件,示出了具有最强转录变化的ORF(与tNGFR细胞相比)。(图9I)与静息T细胞相比,经刺激的ORF T细胞中的差异基因表达。示出了在至少一个ORF中具有显著表达变化的基因(经调整的DESeq2,$p<0.05$)。对于所有基因,展现每个ORF(经刺激的)相对于tNGFR(静息)的$\log_2$变化倍数,相对于tNGFR(经刺激的)到tNGFR(静息)的$\log_2$变化倍数归一化。标记每个簇中的所关注基因。(图9J)ORF细胞中的平均TCR克隆型多样性。

[0027] 图10A-图10M示出了T细胞中的LTBR过表达的功能分析。(图10A)来自基因型-组织表达(GTEx)项目v8的指示的人原代组织中的LTBR表达[75](n=948个供体)。框示出25-75百分位数,中值处有一条线。(图10B)来自2个供体的31,021个细胞的外周血单核细胞(PBMC)中的LTBR表达[76]。指示的细胞类型源自单细胞转录组的Harmony tSNE聚类。(图10C)与单细胞或整体RNA-seq中鉴定的tNGFR细胞相比,LTBR细胞中显著上调的基因之间的重叠。(图10D、图10E)LTBR或tNGFR转导的T细胞中的TCF1表达。(图10D)示出了TCF1表达的代表性直方图和TCF1+细胞的门(虚线),以及(图10E)$TCF1^+$细胞的定量(n=3个生物复制品)。(图10F-图10H)LTBR和tNGFRT细胞中的ICAM-1、CD70、CD74和MHC-II表达。CD3/CD28刺激后,LTBR和tNGFR细胞中的表达的代表性直方图(图10F)、n=3个供体($CD8^+$)或n=4个供体($CD4^+$)的定量(图10G)以及时间过程(图10H)(n=3个生物复制品)。(图10I)NGFR和LTBR转导的T细胞的分化表型(n=4个供体,分别为$CD4^+$和$CD8^+$)。CM:中央记忆。EM:效应子记忆。基于CD45RO和CCR7表达来定义分化(原初:$CD45RO^{阴性}CCR7^+$,CM:$CD45RO^+CCR7^+$,EM:$CD45RO^+CCR7^{阴性}$,效应子$CD45RO^{阴性}CCR7^{阴性}$)。(图10J)CD3/CD28刺激之后T细胞活力的代表性点图。活细胞在左下象限。(图10K)用LTBR或tNGFR慢病毒转导的$CD4^+$T细胞的细胞活力,用CD3/CD28再刺激四天或不受刺激(n=2个供体,其中每个供体有3个生物复制品)。(图10L、图10M)每三天用3:1过量的CD3/CD28珠粒刺激LTBR或tNGFR细胞,至多三轮刺激。重复刺激后,在静息细胞中测量TIM-3和LAG-3的表达(图10L),并且在再刺激的细胞中测量IFNγ和IL2的分泌(图10M)(n=3个生物复制品)。图10E、图10I和图10OK的小图的统计显著性:双侧非配对t测试;对于图10G的小图:双侧配对t测试。误差条指示SEM。

[0028] 图11A-图11K示出了LTBR配体和LTBR通过mRNA或缺失和点突变体的表达。(图11A)用CD3/CD28抗体刺激24小时之后的IL2分泌。在指示的情况下,重组可溶性LTA(1ng/mL)或LIGHT(10ng/mL)与CD3/CD28抗体一起添加。来自一个供体的$CD4^+$T细胞一式三份进行测试。(图11B、图11C)将来自两个供体的$CD4^+$和$CD8^+$T细胞与CD3/CD28抗体或重组可溶性LTA或LIGHT共温育24小时,并且然后测量IL2(图11B)和IFNγ(图11C)。(n=3个生物复制品)。(图10D、图10E)在培养期间,在单独与IL2或与LTA(1ng/mL)或LIGHT(10ng/mL)一起温育的

tNGFR和LTBR转导的T细胞(n＝3个生物复制品)的再刺激之后的分化表型(图10D)或增殖(图10E)。CM:中央记忆。EM:效应子记忆。示出了未配对双边t测试p值。(图11F、图11I)通过mRNA核转染的瞬时LTBR或tNGFR表达(图101F)。T细胞被LTBR或tNGFR mRNA核转染(n＝3个生物复制品),并在21天内监测LTBR细胞中LTBR(图11G)、tNGFR(图11H)或四个上调基因(图11I)的表面表达。在每个时间点,靶基因的表达相对于匹配的tNGFR对照归一化。(图11J)FLAG标记的LTBR突变体的示意性图示。(图11K)用LTBR突变体转导的T细胞中的LTBR和FLAG的表达。误差条指示SEM。

[0029] 图12A-图12I示出了LTBRT细胞中的染色质可及性。(图12A)LTBR和tNGFRT细胞的全局可及染色质区的主组分(PC)分析,无论是静息还是用CD3/CD28刺激24小时。(图12B)经刺激的与静息tNGFR,经刺激的与静息LTBR,静息LTBR与静息tNGFR,以及经刺激的LTBR与经刺激的tNGFR之间的差异可及染色质区。示出了获得/丧失的峰的数量(使用1的绝对$\log_2$变化倍数和经调整的p值＜0.1作为截止值)。(图12C、图12D)差异表达(经调整的p<0.05)基因的染色质可及性(图12C)或差异可及性(经调整的p<0.05)区的基因表达(图12D)的变化。示出了双边t测试p值。框示出25-75百分位数,中值处有一条线;晶须延伸到1.5×四分位数间距。N＝614个基因(图12C)或基因组区(图12D)。(图12E、图12F)与静息或刺激24小时的tNGFR细胞相比,LTBR中更多(图12E)或更少开口(图12F)的基因座处的染色质可及性图谱。y轴表示归一化读段(标度:BATF3为0-860,IL13为0-1950,TRAF1为0-1230,TNFSF4为0-1000,PDCD1为0-300,LAG3为0-2350)。(图12G)静息或经刺激的LTBR和tNGFR细胞的染色质可及性。每个行表示与匹配的tNGFR对照相比显著富集LTBR的峰($\log_2$变化倍数＞1,经调整的DESeq2,p值＜0.05)。使用k平均值聚类对峰进行聚类,并且指示了来自每个簇的峰处/附近的所选基因。(图12H)基于偏向校正的偏差的每个ATAC样品(生物复制品)的相关性。(图12I)与静息tNGFR细胞相比,静息LTBR细胞中富集差异可及染色质区的顶端转录因子(TF)基序。

[0030] 图13A-图13P示出了NF-κB激活的蛋白质组和功能基因组测定。(图13A)LTBR和tNGFR中的细胞内流式细胞术的磷酸-RELA染色。示出了用于鉴定磷酸-RELA+细胞的门控。(图13B、图13C)静息或用CD3/CD28刺激15分钟的LTBR和tNGFR细胞中的NF-κB通路中的关键蛋白的蛋白质印迹定量。示出了代表性凝胶(图13B)或相对于GAPHD的条带强度的定量(图13C)(n＝3个生物复制品)。示出了未配对双边t测试p值。(图13D)LTBR信号传导通路的图示。每个基因基于在LTBR中相对于匹配的tNGFR细胞($CD4^+$和$CD8^+$T细胞,静息或经刺激24小时)的差异表达而着色。(图13E-图13G)通过CRISPR和ORF过表达同时进行基因敲除。用共表达单向导RNA(sgRNA)和LTBR ORF的慢病毒载体转导T细胞。在转导之后,通过核转染递送Cas9蛋白。(图13F)共表达靶向MHC-I复合物的必需组分B2M或αβTCR的必需组分TRBC1/2的sgRNA的LTBR细胞中的靶基因的代表性表达。(图13G)再刺激之后的IFNγ的定量(n＝3个sgRNA)。图13H-图13O)基于代表性蛋白质水平的基因敲除效率的定量。示出了代表性直方图(图13H、图13J、图13L)和LTA、LIGHT和RELA的相对表达水平的定量(图13I、图13K、图13M)(n＝3个sgRNA)。虚线表示用于列举表达给定蛋白质的细胞的门。示出了代表性凝胶(图13N)和RELB表达的定量(图13O)(n＝3个RELB的sgRNA和2个非靶向对照sgRNA)。(图13P)在用LTBR转导的$CD4^+$和$CD8^+$T细胞两者中鉴定为比匹配的tNGFR对照富集的274个基因的鉴定(“核心LTBR”基因)。误差条指示SEM。

[0031] 图14A-图14P示出了ORF与靶向CD19的CAR的共同递送。(图14A)CAR+ORF慢病毒载体或单独的ORF的转导效率(n＝4个生物复制品)。(图14B、图14C)如通过用抗小鼠Fab F(ab′)$_2$染色确定的CAR表达水平。示出了两个健康供体和两名患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的患者的代表性直方图(图14B)和相对于tNGFR的CAR表达的定量(图14C)。(图14D)CAR+ORF转导的T细胞的扩增曲线(n＝4个生物复制品)。(图14E)用单独的LTBR或CAR+LTBR转导的自体CD14$^+$单核细胞和T细胞中的LTBR表达。(图14F-图14I)用仅LTBR ORF、CAR+LTBR或CAR+tNGFR转导的T细胞的ICAM-1(图14F)、CD70(图14G)、CD74(图14H)和MHC-II(图14I)的表达。所有数据相对于仅tNGFR归一化(无CAR)。示出了未配对双边t测试p值。(图14J-图14M)CAR+ORF T细胞中耗竭标志物PD-1(图14J)、TIM-3(图14K)、LAG-3(图14L)和CD39(图14M)的表达。(图14N)CAR+ORF T细胞的分化表型。CM:中央记忆。EM:效应子记忆。基于CD45RO和CCR7表达来定义分化(原初:CD45RO^{阴性}CCR7$^+$,CM:CD45RO$^+$CCR7$^+$、EM:CD45RO$^+$CCR7^{阴性},效应子CD45RO^{阴性}CCR7^{阴性})。(图14O、图14P)在单独或与Nalm6细胞一起温育24小时的CAR+ORF T细胞中的激活标志物CD25(图14O)和CD69(图14P)的表达。误差条指示SEM。N＝3个生物复制品,除非另有说明。

[0032] 图15A-图15P示出了来自ORF筛选的排序靠前的基因增强抗原特异性T细胞应答。(图15A、图15B)将抗CD19 CAR和ORF共同递送至来自健康供体的T细胞。CD4$^+$T细胞与Nalm6细胞以1:1比率共温育过夜之后的(图15A)IFNγ和(图15B)IL2分泌(n＝3个生物复制品,表示两个供体)。图15C、图15D)单独或与Nalm6细胞共温育24小时的CAR+ORF或仅ORF T细胞的IFNγ(图15C)或IL-2(图15D)分泌。(图15E)与Nalm6 GFP细胞共温育之后,表达tNGFR或LTBR ORF的19-BBz CAR T细胞的细胞毒性。(图15F)在不同效应子:靶比率下,对CAR+ORF或ORF单独T细胞的Nalm6清除率(相对于与未经诱导的T细胞共温育的Nalm6)的定量。未配对双边t测试p值:0.011、1.3x 10-4、0.072、0.02、0.021、0.52、0.087、1、0.51(从左到右)。(图15G)用19-28z CAR和NGFR或LTBR转导的T细胞与CD19$^+$Nalm6 GFP细胞以1:1比率共温育48小时的代表性图像。比例尺:200μm。(图15H-图15J)用Nalm6细胞重复刺激CAR+ORF T细胞。在用Nalm6细胞每三天重复刺激至多三轮刺激之后,用Nalm6再激发的19-BBz CAR LTBR或tNGFR T细胞的IL-2分泌(图15I)或Nalm6存活率(图15J)。(图15K)来自两名患有DLBCL的患者的CAR/LTBR或CAR/tNGFR T细胞在与Nalm6靶细胞温育过夜之后的细胞因子IL2和IFNγ的分泌。示出了双边配对t测试p值。(图15L)内源性表达Vγ9Vδ2TCR的ORF转导的T细胞的代表性染色。(图15M)表达Vγ9Vδ2 TCR的ORF转导的T细胞的定量。(图15N、图15O)ORF转导的Vγ9Vδ2 T细胞与白血病细胞系共温育24小时之后的IL2(图15N)或IFNγ(图15O)分泌。(图15P)ORF转导的Vγ9Vδ2 T细胞与胰腺导管腺癌细胞系BxPC3共温育24小时之后的IL2或IFNγ分泌。在共温育之前,用唑来膦酸预处理的小图(图15N-图15P)中的细胞系。误差条指示SEM。示出了N＝3个生物复制品,除非另有说明。

[0033] 图16A-图16F示出了排序靠前的基因在实体瘤中改进抗原特异性CAR T细胞应答。(图16A)将抗间皮素CAR和ORF共同递送至来自健康供体的T细胞。(图16B-图16D)与间皮素高细胞系Capan-2(图16B、图16C)或间皮素低细胞系BxPC3(图16D)共温育过夜后,与抗间皮素CAR和ORF共转导的CD4+和CD8+T细胞分泌细胞因子IFNγ和IL2。在单独温育的T细胞中没有观察到特异性细胞因子分泌。N＝3个生物复制品。虚线指示常规CAR T细胞中的细胞因子分泌的水平(即共表达tNGFR)。(图16E、图16F)在与经工程化的CAR T细胞以1:2的T细胞与

癌症细胞比率共温育48小时之后,杀伤GFP+间皮素高Capan-2或间皮素低BxPC3。通过将含有常规CART细胞(即共表达tNGFR)的孔中的整合GFP信号除以特定样品中的整合GFP信号,将癌细胞杀伤归一化。高于一的比率指示比匹配的CAR对照(CAR+tNGFR)更高的杀伤,即特定样品中更低的GFP信号(并且因此癌细胞的数量更低)。WT或无CAR=未经转导的T细胞。

[0034] 图17A-图17D示出了排序靠前的基因在实体瘤中改进抗原特异性TCR T细胞应答。(图17A)将抗NY-ESO-1TCR和ORF共同递送至来自健康供体的T细胞。(图17B,图17C)在与黑色素瘤细胞系A375共温育过夜之后,与抗NY-ESO-1TCR和ORF共转导的CD8+T细胞的细胞因子IFNγ和IL-2的分泌。在单独温育的T细胞中没有观察到特异性细胞因子分泌。N=3个生物复制品。虚线指示常规TCR T细胞中的细胞因子分泌的水平(即共表达tNGFR)。(图17E、图17F)杀伤与经工程化的TCR T细胞以1:1的T细胞与癌细胞比率共温育48小时的GFP+A375细胞。通过将仅含有A375细胞但不含T细胞的孔中的整合GFP信号除以特定样品中的整合GFP信号,将癌细胞杀伤归一化。无TCR=未经转导的T细胞。

[0035] 图18A-图18G提供了OverCITE-seq的概述。

[0036] 图19是与clinicaltrials.gov上可获得的嵌合抗原受体相关的临床试验列表。

[0037] 图20是与clinicaltrials.gov上可获得的T细胞受体相关的临床试验列表。

[0038] 图21A-图21N示出将LTBR的细胞内结构域插入到CAR信号传导结构域中可实现优越的效力。(图21A)利用CD28共刺激结构域的抗CD19 CAR的示意性图示。(图21B)利用41-BB共刺激结构域的抗CD19 CAR的示意性图示。(图21C、图21D)分别用图21A和图21B所示的构建体转导的T细胞中CAR的表面表达。无CAR指标未经转导的T细胞。(图21E、图21F)分别用图21A和图21B所示的构建体转导的静息T细胞中LTBR诱导的基因CD54(也被称为ICAM-1)和CD74的表达。将表面表达相对于匹配的对照(共表达tNGFR的CART细胞)归一化。N=2个单独转导的样品(CD4+和CD8+T细胞)。(图21G、图21H)分别用图21A和图21B所示的构建体转导的T细胞的分化(原初:CD45RO-CCR7+,中央记忆[CM]:CD45RO+CCR7+,效应子记忆[EM]:CD45RO+CCR7-,效应子:CD45RO-CCR7-)。(图21I-图21L)在用CD19+白血病细胞系Nalm6共温育过夜之后,分别用图21A和图21B所示构建体转导的CD4+和CD8+T细胞分泌细胞因子IFNγ和IL2。在单独温育的T细胞中没有观察到特异性细胞因子分泌。N=3个生物复制品。虚线指示常规CAR T细胞中的细胞因子分泌的水平(即共表达tNGFR)。(图21M、图21N)GFP+CD19+白血病细胞系Nalm6在高(1:2T细胞与癌细胞比率)或低(1:8T细胞与癌细胞比率)下与经工程化发热CART细胞共温育48小时或96小时后的杀伤。癌细胞杀伤通过将含有常规CAR T细胞(即共表达tNGFR)的孔中的整合GFP信号除以指定样品中的整合GFP信号而归一化。高于一的比率指示比匹配的CAR对照(CAR+tNGFR)更高的杀伤,即特定样品中更低的GFP信号(并且因此Nalm6癌细胞的数量更低)。WT或无CAR=未经转导的T细胞。

[0039] 图22A-图22C示出了LTBR增强了第1代CAR的活性。(图22A)与tNGFR(阴性对照)或LTBR共表达的抗CD19 CAR(第0代-无信号传导结构域,第1代-仅CD3z,第2代-4-1BB和CD3z)的示意性图示。(图22B、图22C)在用CD19+白血病细胞系Nalm6共温育过夜之后,图22A所示构建体转导的CD4+和CD8+T细胞分泌细胞因子IFNγ和IL2。在单独温育的T细胞中没有观察到特异性细胞因子分泌。N=3个生物复制品。虚线指示常规第2代CAR T细胞中的细胞因子分泌的水平(即共表达tNGFR)。WT-未经转导的T细胞。

[0040] 图23A-图23B示出当与第2代CAR的柄、跨膜和信号传导结构域融合时,细胞外LTBR

增强了T细胞功能。(图23A)测试的构建体的示意性图示。(图23B)在与CD3和CD28抗体共温育过夜之后,图23A所示的构建体转导的CD4+和CD8+T细胞分泌细胞因子IFNγ和IL2。在单独温育的T细胞中没有观察到特异性细胞因子分泌。N=2个生物复制品。虚线(在适用的情况下)示出未经转导的(WT-野生型)T细胞中的细胞因子分泌。

[0041] 图24A-图24E,仅具有细胞内LTBR信号传导结构域的CAR增强T细胞对TCR刺激的应答并激活NFκB通路。(图24A)CAR构建体的示意性图示,由抗原靶向部分、柄(CD8或CD28)、源自与柄相同的蛋白质或来自LTBR的跨膜结构域以及LTBR的细胞内结构域构成。(图24B)与tNGFR(阴性对照)或LTBR共表达的第2代CAR或缺少任何信号传导结构域的CAR的示意性图示。(图24C)在与CD3和CD28抗体共温育过夜之后,图24A和图24B所示的构建体转导的CD4+和CD8+T细胞分泌细胞因子IFNγ和IL2。在单独温育的T细胞中没有观察到特异性细胞因子分泌。N=3个生物复制品。虚线(在适用的情况下)示出了仅表达抗CD19靶向部分但不表达信号传导结构域(19-CD8+tNGFR)的T细胞中的细胞因子分泌。WT-未经转导的(野生型)细胞。(图24D)静息T细胞或与CD19+靶细胞共温育过夜的T细胞上的CD74的表达。虚线示出仅表达抗CD19靶向部分但不表达信号传导结构域(19-CD8+tNGFR)的T细胞中的CD74的表达-无论是单独温育还是与靶细胞一起温育。WT-未经转导的(野生型)细胞。

[0042] 图25A-图25C示出了将LTBR掺入到TCR复合物中的示意性图示。(图25A)αβTCR设计;(图25A)γδTCR设计;(图25A)αβT细胞共受体设计。

[0043] 图26A-图26K示出了LTBR共同递送提高了B7-H3 CAR T细胞的抗肿瘤活性。图26A示出了经转导的和未经转导的T细胞的分化(原初:CD45RO-CCR7+,中央记忆:CD45RO+CCR7+,效应子记忆:CD45RO+CCR7-,效应子:CD45RO-CCR7-)。表面标志物CD54(图26B)和CD74(图26C)的表达。n=3。经工程化的T细胞与B7-H3+细胞系BT12、BT16和A375以及B7-H3^{阴性}细胞系Nalm6共温育过夜之后,分泌IFNγ(图26D)或IL2(图26E)。n=3。在与经工程化的CAR T细胞以2:1的T细胞与癌细胞比率共温育之后,GFP+B7-H3+细胞系BT12、BT16和A375(图26F)或GFP+B7-H3^{阴性}细胞系Nalm6(图26G)的杀伤。图26H-图26K示出了左胁腹植入有A375细胞的NSG小鼠中的B7-H3 CAR T细胞的体内测试。由于大多数动物体内的肿瘤生长具有侵袭性,所以实验在第25天终止。(图26H)实验设计。在肿瘤接种后第13天,使用卡尺测量肿瘤体积。基于肿瘤负荷,将小鼠分期到五个组中(每组n=4-5只小鼠),使得各组之间中位数负荷没有差异。分期后,向小鼠注射人CD4和CD8T细胞的1:1混合物,这些细胞是未经转导的或用B7-H3 CAR和对照基因tNGFR或LTBR转导的。高剂量=每只小鼠500万个T细胞;低剂量=每只小鼠100万个T细胞。(图26I)肿瘤移植后的体重变化。(图26J)每组平均肿瘤大小。一旦肿瘤体积超过200mm^3,或由对研究设计不知情的兽医自行决定,将小鼠从研究中移除并实施安乐死。(图26K)单独的小鼠的肿瘤大小。

[0044] 图27A-图27G示出了具有截短的LTBR细胞内尾的CAR融合。(图27A)LTBR信号传导尾内的功能元件的基于文献的注释。数字指示根据https://www.uniprot.org/uniprotkb/P36941的氨基酸编号。(图27B)描绘LTBR细胞内尾与19-28-zCAR的C末端融合的示意图。对于细胞内尾的V1-V9变体,虚线指示LTBR蛋白的哪一部分包含在与CAR的融合中。所有序列(氨基酸和蛋白质)都列在序列列表中。(图27C)经转导的T细胞中的19-28-z CAR的表面表达。(图27D)经转导的和未经转导的T细胞的分化(原初:CD45RO-CCR7+,中央记忆:CD45RO+CCR7+,效应子记忆:CD45RO+CCR7-,效应子:CD45RO-CCR7-)。(图27E)TCF1的细胞内/核表

达。TCF1的相对水平相对于19-28-z+tNGFR CAR T细胞中的信号归一化。(图27F)CD54和CD74的表面表达,相对于19-28-z+tNGFR CAR T细胞中的信号归一化。(图27G)抗CD19 CAR T细胞与CD19+白血病细胞Nalm6共温育过夜之后,IL2和IFNγ细胞因子的分泌。分泌的细胞因子的绝对量相对于19-28-z+tNGFR CAR T细胞分泌的量归一化。

[0045] 图28A-图28N示出了LTBR信号传导尾与靶向间皮素的CAR的融合。(图28A)构建体设计。(图28B)经转导的T细胞上的CAR表面表达。(图28C)响应于抗原刺激的CART细胞增殖。分离T细胞,用慢病毒转导并筛选。分离后14天,将CART细胞与间皮素+PDAC细胞系Capan-2以1:1的比率共温育(n=3)。对T细胞进行定期计数并使其分裂,以调整至0.5x 10^6个细胞/mL的密度。(图28D)在与经工程化的CAR T细胞以1:4的T细胞与癌细胞比率共温育之后GFP+间皮素+Capan-2细胞系的杀伤。(图28E)经工程化的CAR T细胞与间皮素+Capan-2细胞系共温育24小时之后的细胞因子分泌。(图28F)经工程化的CD4和CD8 T细胞上CD54和CD74的表面表达。将每个样品的染色的中值荧光强度通过减去对应对照(Meso-BB-z或Meso-28-z)的中值荧光强度并且然后除以样品组的标准偏差进行z评分归一化。(图28G)TCF1在经工程化的T细胞中的细胞内表达。将每个样品的染色的中值荧光强度通过减去对应对照(Meso-BB-z或Meso-28-z)的中值荧光强度并且然后除以样品组的标准偏差进行z评分归一化。(图28H)使用CD3/CD28进行经工程化的CAR T细胞泛T细胞刺激的24小时共温育之后的细胞因子分泌。(图28I)描绘了T细胞与两个慢病毒颗粒的顺序共转导的示意图,一个编码靶向间皮素的CAR,并且另一个编码天然全长LTBR或LTBR细胞内结构域与CAR的融合。(图28J)经顺序转导的T细胞上的CAR表面表达。(图28K)经顺序转导的T细胞上的LTBR表面表达。(图28L)经顺序转导的CD4和CD8 T细胞上的CD54和CD74的表面表达,相对于与对应的未经转导的T细胞归一化。(图28M、图28N)经顺序转导的CAR T细胞与间皮素+Capan-2细胞系共温育24小时之后IFNγ(图28M)或IL2(图28N)的分泌。

[0046] 图29A-图29I示出了LTBR信号传导尾与TCR-CD3复合物的成员的融合。(图29A)针对TCR融合的构建体设计。(图29B)经转导的T细胞上的TCR表面表达。(图29C)经转导的T细胞上的CD54和CD74的表面表达。(图29D)经工程化的T细胞与NY-ESO-1+黑色素瘤系A375共温育24小时之后的细胞因子分泌。(图29E)针对CD3融合的构建体设计。(图29F)用编码NY-ESO-1TCR和CD3基因的慢病毒颗粒对T细胞进行顺序转导的示意性描绘,这些基因是天然的或与LTBR信号传导尾在C末端上融合。(图29G)经顺序转导的T细胞上的TCR表面表达。(图29H)经顺序转导的T细胞上的CD54和CD74的表面表达。(图29I)经顺序转导的T细胞与NY-ESO-1+黑色素瘤系A375共温育24小时之后的细胞因子分泌。

[0047] 图30A-图30G示出了LTBR信号传导尾与CD8复合物的成员的融合。(图30A)针对CD8融合的构建体设计。(图30B)用天然的或与LTBR细胞内尾融合的NY-ESO-1TCR和CD8基因对T细胞进行顺序转导的示意性描绘。(图30C、图30D)经转导的T细胞上的CD54(图30A)和CD74(图30B)的表面表达。(图30E)TCF1在经转导的T细胞中的细胞内表达。(图30F)经工程化的T细胞与用指定浓度的NY-ESO-1衍生肽表位脉冲的HLA-A2+细胞系HEK293T共温育24小时之后的细胞因子分泌。(图30G)基于所指示的细胞因子分泌水平作为肽浓度的函数的S形拟合计算的经工程化的T细胞的抗原敏感性。MFI-中值荧光强度。

[0048] 图31示出了ORF文库载体工程化。在HEK293T细胞中产生编码嘌呤霉素抗性的慢病毒和条形码编码ORF文库(如所指示的),浓缩并用于转导激活的T细胞。转导两天后,将每种

条件下的经工程化的T细胞分裂,并且一组用嘌呤霉素选择,而另一组用媒剂处理。两天的选择后,对T细胞进行计数,并通过将嘌呤霉素处理条件下的活细胞数量除以匹配的未经处理的对照来确定转导效率。虚线指示用嘌呤霉素处理的未经转导的T细胞的存活率。

具体实施方式

[0049] 用于过继性细胞疗法的自体患者T细胞的工程化已经彻底改变几种类型的癌症的治疗[1]。然而,需要另外的改进以增加应答和治愈率。本文提供了包含编码融合蛋白的核酸的经修饰的T细胞,所述融合蛋白包含LTBR或其结构域。当在T细胞中过表达时,LTBR诱导深刻的转录和表观基因组重塑,通过典型NF-κB通路的组成型激活,导致T细胞效应子功能增加和对慢性刺激环境中耗竭的抗性。LTBR和其它排序较高的基因改进了嵌合抗原受体T细胞和γδ T细胞的抗原特异性应答,突出了其在未来癌症诊断疗法中的潜力[5]。提供了用于治疗癌症和其它疾病的改进型CAR、TCR和相关T细胞疗法。

[0050] 除非本说明书中另有定义,否则本文所使用的技术术语和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员和参照公开文本所通常理解的含义相同的含义,这为本领域的技术人员提供了本申请中使用的许多术语的通用指南。

[0051] 如贯穿本说明书和权利要求所使用的,术语“包括”、“含有”、“包含”和其变体包含其它组分、元件、整数、步骤等。相反,术语“由.....组成”及其变体不包含其它组分、元件、整数、步骤等。

[0052] 应当注意,术语“一个/一种(a/an)”是指一个或多个/一种或多种,例如,“T细胞”应被理解为表示一种或多种T细胞。如此,术语“一个”(或“一种”)、“一个或多个/一种或多种”和“至少一个/种”在本文中可互换地使用。

[0053] 如本文所使用的,除非另有说明,否则术语“约”意指相对于给定参考的正或负10%的变化性。

[0054] 此外,本文中使用“和/或”应当理解为在有或没有另一者的情况下明确公开了两个指定特征或组分中的每一者。因此,本文中如在如“A和/或B”等短语中使用的术语“和/或”旨在包含“A和B”、“A或B”、“A”(单独)和“B”(单独)。同样,在如“A、B和/或C”等短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每个方面:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);以及C(单独)。

[0055] 术语“核酸”或“多核苷酸”是指呈单链或双链形式的脱氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)和其聚合物。除非具体限制,否则所述术语涵盖含有天然核苷酸的已知类似物的核酸,所述已知类似物具有与参考核酸类似的结合特性并且以与天然存在的核苷酸类似的方式代谢。除非另外指出,否则特定核酸序列还隐含地涵盖其经保守修饰的变体(例如,简并密码子取代)、等位基因、直系同源物、SNP和互补序列以及明确指出的序列。具体地,简并密码子取代可以通过产生序列来实现,其中一个或多个所选的(或全部)密码子的第三位被混合碱基和/或脱氧肌苷残基取代(Batzer等人,《核酸研究(Nucleic Acid Res)》.19:5081(1991);Qhtsuka等人,《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》260:2605-2608(1985);以及Rossolim等人,《分子与细胞探测(Mol.Cell.Probes)》8:91-98(1994))。

[0056] 术语“核酸序列”、“核苷酸序列”或“多核苷酸序列”可互换使用并且是指连续核酸序列。序列可以是单链或双链DNA或RNA,例如,mRNA。

[0057] 本文所描述的核酸可以使用常规分子生物学技术进行克隆,或通过DNA合成从头产生,这可以由在DNA合成和/或分子克隆领域拥有业务的服务公司(例如GeneArt公司(GeneArt)、金斯瑞公司(GenScript)、生命技术公司(LifeTechnologies)、欧陆集团(Eurofins))使用常规程序进行。将编码本文所描述的CRISPR-Cas编辑系统的各方面的核酸序列组装并置于任何合适的遗传元件中,所述遗传元件例如裸DNA、噬菌体、转座子、粘粒、附加体等,所述遗传元件将其上携带的序列转移到宿主细胞,例如用于产生非病毒递送系统(例如,基于RNA的系统、裸DNA等)或用于在包装宿主细胞中产生病毒载体和/或用于递送至受试者的宿主细胞。在一个实施例中,遗传元件是载体。在一个实施例中,遗传元件是质粒。用于制备此类工程化构建体的方法对核酸操纵技术人员而言是已知的并且包含基因工程、重组工程以及合成技术。参见例如,Green和Sambrook,《分子克隆:实验室手册(MolecularCloning:ALaboratoryManual)》,冷泉港出版社(Cold Spring Harbor Press),冷泉港,纽约(2012)。

[0058] 可以产生如在本发明的上下文中定义的蛋白质或肽的“变体”,其氨基酸序列在一个或多个突变上不同于原始序列,如一个或多个经取代的、插入的和/或缺失的氨基酸。优选地,与全长天然蛋白质相比,这些片段和/或变体具有相同的生物功能或特异性活性,例如其特异性抑制性质。如本发明的上下文中定义的蛋白质或肽的“变体”与其天然的,即非突变的生理序列相比,可以包括保守氨基酸取代。来源于同一种类的氨基酸相互交换的取代被称为保守取代。具体地,这些是具有脂肪族侧链、带正电或负电的侧链、侧链中的芳香族基团的氨基酸或其侧链可以进入到氢键中的氨基酸,例如具有羟基功能的侧链。这意味着,例如,具有极性侧链的氨基酸被另一种具有类似极性侧链的氨基酸替代,或者,例如,以疏水性侧链为特征的氨基酸被另一种具有类似疏水性侧链的氨基酸取代(例如,丝氨酸(苏氨酸)被苏氨酸(丝氨酸)取代,或者亮氨酸(异亮氨酸)被异亮氨酸(亮氨酸)取代)。插入和取代是可能的,具体地在那些不引起三维结构修饰或不影响结合区的序列位置处。通过插入或缺失对三维结构的修饰可以容易地确定,例如,使用CD光谱(圆二色性光谱)(Urry,1985,多肽的吸收、圆二色性和ORD(Absorption,Circular Dichroism and ORD of Polypeptides),《生物化学中的现代物理方法(Modern Physical Methods in Biochemistry)》,Neuberger等人(编辑),爱思唯尔(Elsevier),阿姆斯特丹)。变体也可以包含非天然氨基酸。

[0059] 蛋白质或肽的“变体”在此类蛋白质或肽的一段10、20、30、50、75、100个或更多个氨基酸上或者在所述蛋白质或肽的全长上可以具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%氨基酸同一性。

[0060] 术语“基因”可以指涉及产生或编码多肽链的DNA区段。其可以包含编码区之前和之后的区(前导区和尾区)以及单个编码区段(外显子)之间的插入序列(内含子)。

[0061] 如本文所使用的,术语“编码区”和“编码的区”和其语法变体是指在表达时产生多肽或蛋白质的多核苷酸中的开放阅读框(ORF)。

[0062] “多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用,是指氨基酸残基的聚合物。所述术语涵盖任何长度的氨基酸链,包含全长蛋白,其中通过共价肽键连接氨基酸残基。

[0063] 术语“结构域”是指蛋白质的多肽链的区,所述区是自稳定的并且独立于蛋白质的其余部分折叠。蛋白质结构域不需要与其所来源于的天然蛋白质相同,但可以是其变体,包

含具有缺失、截短等的变体。

[0064] 术语“编码”是指如基因、cDNA或mRNA等多核苷酸中的核苷酸的特异性序列的固有性质,所述序列用于充当在生物过程中合成其它聚合物和大分子的模板,所述其它聚合物和大分子具有定义的核苷酸序列(即,rRNA、tRNA和mRNA)或定义的氨基酸序列和由其产生的生物性质。因此,如果对应于基因的mRNA的转录和翻译在细胞或其它生物系统中产生蛋白质,则所述基因、cDNA或RNA编码所述蛋白质。编码链(其核苷酸序列与mRNA序列一致且通常提供于序列表中)与非编码链(用作基因或cDNA转录的模板)两者可以被称为编码所述基因或cDNA的蛋白质或其它产物。

[0065] 除非另有说明,否则“编码氨基酸序列的核酸序列”包含彼此的简并版本以及编码相同氨基酸序列的所有核酸序列。编码蛋白质或RNA的核酸序列还可以包含内含子,其程度为编码蛋白质的核苷酸序列在某一版本中可以含有内含子。

[0066] 术语“表达”在本文中以其最广泛的含义使用,并且包括RNA、蛋白质或RNA和蛋白质两者的产生。表达可以是暂时的或可以是稳定的。

[0067] 术语“表达”和“过表达”是指增加基因或蛋白质的表达。所述术语是指与参考对照水平相比,表达增加,例如T细胞、其它淋巴细胞或宿主细胞中表达的mRNA或蛋白质的量增加至少10%,或增加至少约20%、或至少约30%、或至少约40%、或至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%、或至少约100%、或至少约200%、或至少约300%或至少约400%。用于表达和/或过表达的各种方法是本领域技术人员已知的,并且包含但不限于稳定或瞬时引入编码要在细胞中表达和/或过表达的融合蛋白、TCR或CAR的外源性多核苷酸,或者诱导编码蛋白质的内源性基因在细胞中的表达或过表达。

[0068] 术语“自体”是指源自同一受试者的任何材料,所述材料随后将被重新引入到所述受试者中。

[0069] 术语“外源性”是指从生物体、细胞、组织或系统外部引入或产生的任何材料。

[0070] 术语“表达载体”是指包括重组多核苷酸的载体,所述重组多核苷酸包括与要表达的核苷酸序列可操作地连接的表达控制序列。表达载体包括用于表达的足够顺式作用元件;用于表达的其它元件可以由宿主细胞或在体外表达系统中供应。表达载体包含本领域已知的所有表达载体,如掺入重组多核苷酸的粘粒、质粒(例如,裸的或包含在脂质体中)和病毒(例如,慢病毒、逆转录病毒、腺病毒和腺相关病毒)。

[0071] 如本文所使用的,“表达盒”是指编码一个或多个ORF或基因,例如效应子增强基因,或CAR或TCR或其组分的核酸分子。表达盒还含有启动子并且可以含有控制宿主细胞中的基因编辑系统的一个或多个元件的表达的另外的调节元件。在一个实施例中,可以将表达盒包装到病毒载体(例如,病毒颗粒)的衣壳中。在一个实施例中,用于产生如本文所描述的病毒载体的此类表达盒侧接病毒基因组的包装信号和其它表达控制序列,如本文所描述的那些。

[0072] 术语“调节元件”或“调节序列”是指与所关注核酸序列邻接的表达控制序列,以及以反式或在远处起作用以控制所关注核酸序列的表达控制序列。如本文所描述的,调节元件包括但不限于:启动子;增强子;转录因子;转录终止子;有效的RNA加工信号,如剪接和聚腺苷酸化信号(polyA);稳定胞质mRNA的序列,例如土拨鼠肝炎病毒(WHP)转录后调节元件(WPRE);增强翻译效率的序列(即,Kozak共有序列);增强蛋白稳定性的序列;以及在期望

时,增强经过编码的产物的分泌的序列。还参见Goeddel;《基因表达技术:酶学方法(Gene Expression Technology:Methods in Enzymology)》185,学术出版社(Academic Press),圣地亚哥,加利福尼亚州(1990)。调节序列包含指导核酸序列在许多类型的靶细胞中的组成型表达的序列以及指导核酸序列只在某些靶细胞中表达的序列(例如,组织特异性调节序列)。

[0073] “启动子”被定义为指导核酸的转录的一个或多个核酸控制序列。如本文所使用的,启动子包含转录起始位点附近的必需核酸序列,如在聚合酶II型启动子的情况下为TATA元件。启动子还可以任选地包含远侧增强子或阻遏子元件,所述元件可以定位在与转录起始位点相距多达数千个碱基对处。当涉及启动子时,术语“组成型”指定核苷酸序列,当所述核苷酸序列与编码或指定基因产物的多核苷酸可操作地连接时,使基因产物在细胞的大部分或所有生理条件下在细胞中产生。当涉及启动子时,术语“诱导型”或“可调节”指定核苷酸序列,当所述核苷酸序列与编码或指定基因产物的多核苷酸可操作地连接时,使基因产物基本上仅当细胞中存在与所述启动子相对应的诱导子时在细胞中产生。在某些实施例中,诱导型启动子对T细胞刺激作出应答而被激活。在某些实施例中,启动子是NFAT、AP1、NFκB或IRF4启动子。当涉及启动子时,术语“组织特异性”指定核苷酸序列,当所述核苷酸序列与基因编码或指定的多核苷酸可操作地连接时,基本上仅当细胞是与所述启动子相对应的组织类型的细胞时才使基因产物在细胞中产生。另外的启动子元件(例如增强子)调节转录起始的频率。通常,这些启动子元件位于起始位点上游30-110bp的区中,尽管已显示许多启动子也含有起始位点下游的功能元件。启动子元件之间的间隔往往是灵活的,使得当元件相对于彼此反转或移动时保留启动子功能。在胸苷激酶(tk)启动子中,启动子元件之间的间隔可以在活性开始下降之前增加至50bp。取决于启动子,似乎个别元件可以协同或独立地起作用以激活转录。示例性启动子包含CMV IE基因、EF-1α.、泛素C或磷酸甘油激酶(PGK)启动子。

[0074] 术语“可操作地连接”是指一个或多个调节序列与异源核酸序列之间的导致后者表达的功能连接。例如,当第一核酸序列被放置成与第二核酸序列成功能关系时,第一核酸序列与第二核酸序列可操作地连接。例如,如果启动子影响编码序列的转录或表达,则启动子与编码序列可操作地连接。可操作地连接的DNA序列可以是彼此连续的,并且在需要连接两个蛋白质编码区的情况下,处于同一阅读框中。

[0075] 术语“慢病毒”是指逆转录病毒科的属。慢病毒在能够感染非分裂细胞的逆转录病毒中是独特的;其可以将大量的遗传信息递送至宿主细胞的DNA中,因此其是基因递送载体的最有效方法之一。HIV、SIV和FIV都是慢病毒的实例。

[0076] 在某些实施例中,一种或多种基因由核酸序列编码,所述核酸序列通过载体或病毒载体递送至宿主细胞,其中许多是本领域已知的和可获得的。在一个实施例中,提供了包括如本文所描述的表达盒的载体。在一个实施例中,载体是非病毒载体。在另一个实施例中,载体是病毒载体。“病毒载体”是指合成或人工病毒颗粒,其中含有所关注核酸序列的表达盒被包装在病毒衣壳或包膜中。病毒载体的实例包含但不限于慢病毒、腺病毒、逆转录病毒(γ-逆转录病毒和慢病毒)、痘病毒、腺相关病毒(AAV)、杆状病毒、单纯疱疹病毒。在一个实施例中,病毒载体是复制缺陷型的。“复制缺陷型病毒”是指病毒载体,其中也包装在病毒衣壳或包膜内的任何病毒基因组序列是复制缺陷型的,即其不能产生后代病毒体,但保留

了感染细胞的能力。

[0077] 术语“慢病毒载体”是指源自慢病毒基因组的至少一部分的载体,所述载体尤其包含如Milone等人,《分子疗法(Mol.Ther.)》17(8):1453-1464(2009)中所提供的自灭活慢病毒载体。可以用于临床的慢病毒载体的其它实例包含但不限于,例如,来自牛津生物医药公司(OxfordBioMedica)的LENTIVECTOR®基因递送技术、来自Lentigen公司(Lentigen)的LENTIMAX™载体系统等。慢病毒载体的非临床类型也是可用的,并且将是本领域的技术人员已知的。

[0078] 一方面,本文提供了一种工程化慢病毒载体,其包括SEQ ID NO:132的序列或与SEQ ID NO:132共享至少90%同一性的序列。在某些实施例中,所述序列与SEQ ID NO:132共享至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性。工程化载体尤其可用于本文所描述的ORF筛选。在某些实施例中,所关注基因的开放阅读框(ORF)插入载体序列内。在某些实施例中,条形码插入载体序列内。SEQ ID NO:133提供了示例性实施例,其中各种引物结合位点、用于限制消化的大核酸酶识别位点和克隆重组位点已插入序列中ORF和/或条形码可以插入的位点处。除了ORF和/或条形码之外,还可以包含引物结合位点、限制位点、克隆位点等。在某些实施例中,ORF和/或条形码插入在SEQ ID NO:132的核苷酸3291之后。

[0079] 在某些实施例中,载体是非病毒质粒,所述非病毒质粒包括本文所描述的表达盒,例如,裸DNA、裸质粒DNA、RNA和mRNA;与各种组合物和纳米颗粒偶联,包含例如胶束、脂质体、阳离子脂质-核酸组合物、多聚糖组合物和其它聚合物、基于脂质和/或胆固醇的核酸缀合物以及如本文所描述的其它构建体。参见例如X.Su等人,《分子制药学(Mol.Pharmaceutics)》,2011,8(3),第774-787页;网络出版物:2011年3月21日;WO2013/182683、WO 2010/053572和WO 2012/170930,所有所述文献都通过引用并入本文。

[0080] 可以根据本发明使用的质粒、其它克隆和表达载体、其性质和其构建/操纵方法对本领域技术人员来说是显而易见的。在一个实施例中,将如本文所描述的表达盒工程化成合适的遗传元件(载体),所述遗传元件可用于产生病毒载体和/或用于引入到宿主细胞,例如裸DNA、噬菌体、转座子、粘粒、附加体等中,所述遗传元件转移其上携带的序列。所选载体可以通过任何合适的方法递送,所述方法包含转染、电穿孔、脂质体递送、膜融合技术、高速DNA包被的粒料、病毒感染和原生质体融合。用于制备此类构建体的方法对核酸操纵技术人员而言是已知的并且包含基因工程、重组工程以及合成技术。参见例如,Sambrook等人,《分子克隆:实验室手册》,冷泉港出版社,冷泉港,纽约。

[0081] 术语“经转染的”是指将外源性核酸转移或引入到宿主细胞中的过程。“经转染的”细胞是用外源性核酸转染的细胞。所述细胞包含原代受试者细胞和其后代。

[0082] 如本文所使用,“瞬时”是指未整合的转基因在数小时、数天或数周的时间段内表达,其中表达的时间段小于基因如果整合到基因组中或包含在宿主细胞中的稳定质粒复制子内的表达时间段。

[0083] 可以使用多种不同方法中的任何一种方法将RNA或DNA引入到靶细胞中,例如,可商购获得的方法包含但不限于电穿孔(Amaxa Nucleofector-II(德国科隆的Amaxa生物系统公司(Amaxa Biosystems,Cologne,Germany)))、ECM 830(BTX)(马萨诸塞州波士顿的哈佛仪器公司(Harvard Instruments,Boston,Mass.))或基因脉冲仪II(Gene Pulser II)

(科罗拉多州丹佛的伯乐公司(BioRad,Denver,Colo.)、Multiporator(德国汉堡的艾本德公司(Eppendorf,Hamburg Germany))、使用脂质转染的阳离子脂质体介导的转染、聚合物包封、肽介导的转染或如“基因枪”等生物弹道颗粒递送系统(biolistic particle delivery system)(参见例如,Nishikawa等人《人类基因疗法(Hum GeneTher.)》12(8):861-70(2001))。

[0084] 如本文所使用的,术语“受试者”意指哺乳动物,包含人、兽医或农场动物、家畜或宠物以及通常用于临床研究的动物。在一个实施例中,这些方法和组合物的受试者是人。仍其它合适的受试者包含但不限于鼠、大鼠、犬、猫、猪、牛、绵羊、非人灵长类动物等。如本文所使用的,术语“受试者”可与“患者”互换使用。

[0085] 组合物

[0086] 本文提供了包含核酸、表达盒和/或淋巴细胞的组合物,所述核酸、表达盒和/或淋巴细胞包含已显示增强T细胞存活率、增殖和/或效应子功能的某些基因(或其片段)(本文统称为“效应子增强基因”)的编码序列。在某些实施例中,效应子增强基因包括在表1、2或3中鉴定的基因中的任何基因。

[0087] 表1

[0088]

基因_符号							
RPLP1	EMC10	SFTPC	PSMB1	SEC61G	PRAP1	KLK11	TSPAN1
HDHD2	CCR4	PAFAH1B3	THRA	SNAPIN	CBX8	TMEM43	CELA1
DBI	RIMS3	RPL29	SLC37A4	IGHV7-81	FGL1	PRSS8	HEMK1
UBE2A	IFNL2	CZIB	HNRNPK	OXA1L	KIAA0930	SLC39A1	METTL7B
WDR70	GLYCTK	C11orf16	ASB6	F2RL1	AHNAK	KRTAP19-5	TPI1
AHSA1	POLG2	PRTN3	RRAGB	PFKFB4	PDLIM3	GPN3	PRSS48
ARMC7	OR1D5	UBE2D1	MAPK3	LRRC29	CD59	GJB7	MEIS3
PKLR	SZRD1	GTPBP8	HLA-DOA	SPPL2C	LTBR	VSTM1	EXOSC5
TIMMDC1	DYRK4	CRADD	SPIC	DHX40	SLC10A7	TIMP4	HSFX3
TRH	CUTA	CDK17	HADH	RAN	ACTL8	LIG3	OSM
NFYB	RNF186	RAB24	RPL14	KDSR	MEI1	C1orf210	GSTK1
SPATS1	ACSM5	TAZ	IFT81	IL27	GTF3C6	CEP43	RUVBL2
PRND	TAFA2	PDK4	TMEM44	NRBP2	RTBDN	FKBP1A	EDDM3A
TRMT12	TFF1	FNDC8	TLE1	UHMK1	RAD51C	ETFBKMT	TARBP2
LENG1	CLN6	CCDC137	GNPDA1	QTRT1	ZCCHC12	FBXO6	PGAP2
SMOC1	FBXO30	CST8	BAX	S100A8	VWC2L	RHEX	MAGEA12
BOLL	CLEC19A	NLRP5	LGALS12	PDXK	PRR19	TRAF2	PEX11A
VASH1	TMEM263	LRP5L	DAND5	SLC52A1	COMMD8	NOL6	CA12
CTPS2	CALML3	FHIT	LTA4H	UBL4B	OR10G3	SNURF	GPR37L1
TSHB	F2RL2	SNAPC5	TXN	MID2	ADAT2	RAB8A	EID3
BATF	DCT	DTNA	ELN	CNOT2	CALCB	MAB21L2	GRIK2
ACP2	PLPPR2	BDKRB2	IFITM3	IDH3B	SYS1	IFNA21	ADPRS
SULT1C4	ASMTL	TANK	RPL13A	IL10	PSG1	TMIGD1	SLC23A3
CDC42	FBXL2	SEMA4G	ARSJ	WAS	DPH1	H2AC6	ADH4
ZNF830	RNF11	PIEZO1	APTX	ALKBH3	LRRC71	IGSF10	H3C10
MMP2	ZMYM3	CD1B	RIT2	GOSR2	CDK2	HMHB1	TRPV2
YPEL4	CAMKMT	SLC39A4	CPSF4	RNF114	DCLRE1B	PLA2G1B	HOXA6
EXOSC1	GPHB5	VRK2	ADAM2	HLF	UBE2D4	KCNJ12	NCR3
SPRR2B	NMS	ENHO	APEX2	SRP9	RORA	KLK2	KLK15
HOGA1	HAAO	SWSAP1	TMEM205	OR10W1	STK25	PPP1R8	WDFY1
LARS2	WDTC1	RALB	CAPNS2	AKAP7	SLC4A4	CSRP1	ZCRB1
EDA	RASGEF1C	POU2F2	NELFE	TMEM107	TRIM36	TIMM8B	EMP3

CCNE1	NFIC	NNAT	S100A9	TMEM134	CENPW	POU4F3	S1PR3
SPAG11A	CHMP2A	ECT2	IFRD2	PWP1	MS4A3	FANCC	TOR1AIP2
MRFAP1L1	HCFC2	C1D	CSF3	CLIC1	CDA	PCP2	MRPS12
SKAP1	GPATCH11	MORN4	GPNMB	C5orf24	PGS1	TRIM74	SSX3
ANXA9	DUPD1	DCUN1D3	XAGE3	RBIS	SH3RF3	PPP1R2B	HEPACAM2
CYP27A1	FCF1	TESC	RPP30	EVA1C	GLT1D1	KCNA4	CTRB1
MRPL50	HSD17B7	IL1RN	APBB1IP	USP24	LHFPL5	HSD11B2	SLC7A11
TRIM51	OR1N2	GPD1	CRHBP	SYNGR2	SERPINB4	RSKR	PEX12
SLC1A7	HHLA3	DOK6	AFTPH	DDIT4	STAU2	TBCCD1	TMED9
RPL30	MC3R	FAM216A	ZNF232	GGCX	EIF1AY	SYT10	C16orf70
PLSCR1	RASGEF1A	GALNT3	H2AC14	ITM2A	GPR3	ATP5MPL	SLC25A48
LIN37	PDP2	XIAP	SELENOH	SUN5	YIF1A	TBRG4	TGIF1
MASP2	MIF4GD	PATE1	S100A11	EDC3	OR6B2	ALDH1A3	MRPL17
ENPP1	GTF2B	ANGPT4	CDCP2	P2RY6	KLRD1	POFUT1	PCMTD1
MAPRE3	CTRB2	HAVCR2	BCL7A	SLC25A39	PRDX5	TEX35	SOSTDC1
REEP4	ANAPC16	MYL4	CERS4	RAP1A	ZNF689	DECR2	TNFAIP8
COPS8	DHRSX	H2BC21	OR3A2	DRAP1	RASSF1	S100A7	CABLES1
基因_符号							
TP53	CCL13	TUBB	IL31	GLYAT	TAAR5	LRRC25	GSK3B
ITIH1	CTSE	ASCL3	CSH1	IL23A	VGLL3	LAMTOR1	PODXL2
PPIC	LSM1	PTPN7	STPG2	ASB1	BRWD1	TPPP3	ACSM3
EXOSC4	PAGE5	MRPL18	HSPBAP1	TSPAN31	FUT10	DKC1	CGB2
TM2D2	AHCY	FAM71F2	RHBDD2	RRAGA	DPEP2	BANF2	FMO4
LYPD4	MGAT4D	NMU	CCBE1	SRGN	SDC4	CD244	TBC1D20
LDHC	HPCAL1	SNCB	BNIPL	OR52W1	MRPL51	DMAP1	RPL18
CISH	TRIM5	LRTM1	LAMP2	TMEM37	FAM180A	RSPO1	TWIST2
CGGBP1	PHF23	DEFB134	CHST4	DCK	MRPS21	THNSL1	RTL8C
GABRB1	IFNE	CD14	ESM1	TIRAP	ING3	PELI1	GDAP1
PACC1	CXCL12	SUMO3	PRG3	DAB1	SEC31A	CEP112	SAMSN1
PKIB	IQCD	PHPT1	LRRC8D	OR4K17	PSMB6	ENPP3	SNRK
NBR1	ETFA	UHRF2	OLFM1	RAB27B	TNFSF14	HEATR9	RNF5
MKNK1	SMAP1	BIN3	TAC1	SELENOW	NACA	PTCHD1	STX8
CPXM2	PTRH2	AGAP1	CA2	MATN1	PRR15L	WDR1	PELI2
IFTAP	PSMD4	CRIP1	C3AR1	DEFB132	VAMP2	GFAP	CRYBA1
HAUS1	SERAC1	SLC17A4	GUCA2A	ORM2	NAGK	SRSF12	OCEL1
WDR4	B3GAT3	TRAPPC6A	MRPL53	KRT14	OTX1	NEIL2	AK3
TMPRSS6	LAPTM5	GRPEL1	HMCES	GRID1	PRSS37	INSL5	EME1
SPINK9	WDR20	FOSB	GAK	NPY	SLC25A4	F11R	ABHD14B
AKR1C4	CKMT1A	SLC31A2	PPP2R5E	DEFB135	PAX9	CLEC3A	MOB3C
MLLT11	SLC14A1	WFDC3	DOK1	RNASEH2B	ROGDI	ATF6B	WDR62
TCEAL7	CRLF2	PLA2G12A	CDK1	GHITM	ARL11	POLR2C	KIF26B
UBQLN3	ZNF706	TMEM143	CTSW	CDC25C	C2orf73	FSCB	THEM4
PSMA2	LAD1	SPANXN5	FAM78A	TNIP1	MAPRE2	MMP16	HUWE1
IL12B	SIRT5	GALP	SMIM14	MTG1	NELFCD	LRAT	LCN10
COX7A2L	TTC9C	BOD1L1	KRTAP3-3	TMEM126A	WDR77	RPL21	ELF2

[0089]

[0090]

PYGB	HCST	NIT1	RALGPS2	HAPLN3	AMIGO3	DYNAP	HPRT1
OR10X1	YARS2	REEP3	ZDHHC5	DDIT3	TMEM189	UBE2M	PPP2R2B
ACBD4	BEX3	SLC35C2	MPDU1	TRIM47	CLDN14	UTP4	MRPL49
MIER2	PSMD3	PIFO	SLC39A11	OR13G1	INSIG2	OR2H1	BMPER
HP1BP3	QPRT	SGCA	CASTOR1	AGPAT4	ZDHHC6	C8orf37	C6orf141
CD3E	CA5B	TRMT44	PRB3	AK2	LMBRD1	EIF4E3	ADAP2
CNR2	PLD3	RNF182	STMN2	PCSK4	IRX6	ADA	SMCP
UPP2	LMAN2L	PDCD1	RACK1	PGLYRP1	GNB1L	DDX49	TMEM68
TRIP6	CA11	DBF4B	PFN4	BBS1	H2BC15	H6PD	R3HDM4
SNRPA	TRIM22	SUPT4H1	DIMT1	TEX38	CCDC127	SSMEM1	IRF4
OR2M4	MYL6	SHFL	SCG5	CORO2B	PPIG	RNF185	CEP20
SPINT4	MLX	BRD2	DERL1	TEX12	SLFN5	TNFSF18	PHKG1
PYCR2	CALML5	MDFI	CHGB	SPIB	C2CD4B	ARHGAP28	APCDD1
MRPL15	WNT7B	JAGN1	GPR17	LETM1	SLC26A5	REXO2	IL18RAP
EOLA2	DUS1L	TMEM182	SMU1	FXYD1	CCL17	STX1A	UBXN1
POLD3	TRPV5	KRT20	FAM32A	HOMER1			

[0091] 本文提供了包含编码融合蛋白的核酸序列的表达盒,所述融合蛋白至少包含一个或多个效应子增强基因的片段。在某些实施例中,基因包括上文表1中鉴定的基因中的任何基因或其片段或变体。在其它实施例中,基因包括下文表2中鉴定的基因中的任何基因或其片段或变体。在其它实施例中,基因包括下文表3中鉴定的基因中的任何基因或其片段或变体。期望的片段包含蛋白质结构域,如细胞内信号传导结构域、跨膜结构域或细胞外结构域。在某些实施例中,表达盒包含多于一个效应子增强基因片段。

[0092] 如本文所使用的,当提及表1、表2或表3的特定基因时,旨在使用全长蛋白、具有缺失或截短的片段、结构域或在氨基酸中具有一个或多个取代的变体的编码序列。例如,在某些实施例中,核酸编码在N末端中具有缺失的蛋白质序列。在某些实施例中,核酸编码在C末端中具有缺失的蛋白质序列。在一个实施例中,核酸编码具有至少5、至少10、至少15、至少20、至少25、至少30、至少35、至少40、至少45、至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少95、至少100、至少105、至少110、至少115、至少120或至少125个氨基酸的蛋白质。

[0093] 在一个实施例中,效应子增强基因是LTBR。由专业抗原呈递细胞而非淋巴细胞内源性表达的受体LTBR被鉴定为T细胞增殖和关键细胞因子:IL-2和IFN γ的分泌的强合成驱动因子。使用多模式单细胞测序方法,表明LTBR在T细胞中过表达时诱导深刻的转录变化,激活涉及抗原呈递和预防凋亡的细胞程序。如本文所描述的,开发了用于测试T细胞中的组合扰动的平台,通过将所关注基因(例如LTBR)与靶向其它基因的CRISPR sgRNA一起共表达,来绘制T细胞中的信号传导网络。本文还证明了LTBR的mRNA递送作为组成型慢病毒表达的替代方案,突出了筛选方法的翻译潜力。

[0094] 在某些实施例中,表达盒包括编码LTBR或其片段的核酸。编码肿瘤坏死因子受体超家族成员3的LTBR(淋巴毒素-β受体)对于次级淋巴组织的发育和组织以及趋化因子释放是必需的。LTBR的代表性核酸序列可以在登录ID NM_002342.3中找到。

[0095] SEQ ID NO:1

[0096] ATGCTCCTGCCTTGGGCCACCTCTGCCCCCGGCCTGGCCTGGGGGCCTCTGGTGCTG
GGCCTCTTCGGGCTCCTGGCAGCATCGCAGCCCCAGGCGGTGCCTCCATATGCGTCG
GAGAACCAGACCTGCAGGGACCAGGAAAAGGAATACTATGAGCCCCAGCACCGCA
TCTGCTGCTCCCGCTGCCCGCCAGGCACCTATGTCTCAGCTAAATGTAGCCGCATCC
GGGACACAGTTTGTGCCACATGTGCCGAGAATTCCTACAACGAGCACTGGAACTAC
CTGACCATCTGCCAGCTGTGCCGCCCCTGTGACCCAGTGATGGGCCTCGAGGAGAT
TGCCCCCTGCACAAGCAAACGGAAGACCCAGTGCCGCTGCCAGCCGGGAATGTTCT
GTGCTGCCTGGGCCCTCGAGTGTACACACTGCGAGCTACTTTCTGACTGCCCGCCTG
GCACTGAAGCCGAGCTCAAAGATGAAGTTGGGAAGGGTAACAACCACTGCGTCCC
CTGCAAGGCCGGGCACTTCCAGAATACCTCCTCCCCCAGCGCCCGCTGCCAGCCCC
ACACCAGGTGTGAGAACCAAGGTCTGGTGGAGGCAGCTCCAGGCACTGCCCAGTC
CGACACAACCTGCAAAAATCCATTAGAGCCACTGCCCCCAGAGATGTCAGGAACCA
TGCTGATGCTGGCCGTTCTGCTGCCACTGGCCTTCTTTCTGCTCCTTGCCACCGTCTT
CTCCTGCATCTGGAAGAGCCACCCTTCTCTCTGCAGGAAACTGGGATCGCTGCTCA
AGAGGCGTCCGCAGGGAGAGGGACCCAATCCTGTAGCTGGAAGCTGGGAGCCTCC
GAAGGCCCATCCATACTTCCCTGACTTGGTACAGCCACTGCTACCCATTTCTGGAGA
TGTTTCCCCAGTATCCACTGGGCTCCCCGCAGCCCCAGTTTTGGAGGCAGGGGTGC
CGCAACAGCAGAGTCCTCTGGACCTGACCAGGGAGCCGCAGTTGGAACCCGGGGA
GCAGAGCCAGGTGGCCCACGGTACCAATGGCATTCATGTCACCGGCGGGTCTATGA
CTATCACTGGCAACATCTACATCTACAATGGACCAGTACTGGGGGGACCACCGGGTC
CTGGAGACCTCCCAGCTACCCCCGAACCTCCATACCCCATTCCCGAAGAGGGGGAC
CCTGGCCCTCCCGGGCTCTCTACACCCCACCAGGAAGATGGCAAGGCTTGGCACCT
AGCGGAGACAGAGCACTGTGGTGCCACACCCTCTAACAGGGGCCCAAGGAACCAA
TTTATCACCCATGAC

[0097] LTBR的全长氨基酸序列为SEQ ID NO:2(Uniprot P36941):

[0098] MLLPWATSAPGLAWGPLVLGLFGLLAASQPQAVPPYASENQTCRDQEKEYYEPQHRIC
CSRCPPGTYVSAKCSRIRDTVCATCAENSYNEHWNYLTICQLCRPCDPVMGLEEIAPCT
SKRKTQCRCQPGMFCAAWALECTHCELLSDCPPGTEAELKDEVGKGNNHCVPCKAGH
FQNTSSPSARCQPHTRCENQGLVEAAPGTAQSDTTCKNPLEPLPPEMSGTMLMLAVLL

[0099] PLAFFLLLATVFSCIWKSHPSLCRKLGSLLKRRPQGEGPNPVAGSWEPPKAHPYFPDLV
QPLLPISGDVSPVSTGLPAAPVLEAGVPQQQSPLDLTREPQLEPGEQSQVAHGTNGIHVT
GGSMTITGNIYIYNGPVLGGPPGPGDLPATPEPPYPIPEEGDPGPPGLSTPHQEDGKAWH
LAETEHCGATPSNRGPRNQFITHD

[0100] LTBR蛋白可以分为三个区或结构域:细胞外结构域(SEQ ID NO:2的氨基酸31-227);跨膜(或螺旋)结构域(SEQ ID NO:2的氨基酸228-248);以及细胞质(或细胞内)结构域(SEQ ID NO:2的氨基酸249-435)。未成熟蛋白质的信号肽位于SEQ ID NO:2的氨基酸1-30处。当本文提及结构域时,意在包含变体,包含N末端或C末端截短的变体。

[0101] 在某些实施例中,表达盒包括编码LTBR的片段的核酸。在某些实施例中,核酸编码相较于天然蛋白质(SEQ ID NO:2)具有氨基酸2-31、32-41、32-151、32-180、393-435、377-

435、324-377、297-435或262-435的缺失的蛋白质序列。在某些实施例中,核酸编码在N末端中具有缺失的蛋白质序列。在某些实施例中,核酸编码在C末端中具有缺失的蛋白质序列。在一个实施例中,LTBR具有残基393-435的缺失。在某些实施例中,LTBR具有至少5、至少10、至少15、至少20、至少25、至少30、至少35、至少40、至少45、至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少95、至少100、至少105、至少110、至少115、至少120或至少125个氨基酸的缺失。

[0102] 在某些实施例中,表达盒包括编码作为LTBR的结构域的片段的核酸。在某些实施例中,核酸编码LTBR的细胞外结构域(SEQ ID NO:2的氨基酸31-227)。在某些实施例中,核酸编码LTBR的跨膜结构域(SEQ ID NO:2的氨基酸228-248)。在某些实施例中,核酸编码LTBR的细胞质(或细胞内)结构域(SEQ ID NO:2的氨基酸249-435)。在其它实施例中,结构域是LTBR结构域中的一个结构域的变体,包含具有缺失的变体。细胞质结构域的期望变体包含具有SEQ ID NO:2的全部氨基酸249-378、249-379、249-380、249-381、249-382、249-383、249-384、249-385、249-386、249-387、249-388、249-389、249-390、249-391或249-392的变体。其它期望的变体包含具有SEQ ID NO:2的全部氨基酸249-378、249-379、249-380、249-381、249-382、249-383、249-384、249-385、249-386、249-387、249-388、249-389、249-390、249-391或249-392的变体,与SEQ ID NO:2相比,这些变体具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸取代。在某些实施例中,LTBR片段包括SEQ ID NO:2的氨基酸249-396。在某些实施例中,LTBR片段包括SEQ ID NO:2的氨基酸249-393。在某些实施例中,LTBR片段包括SEQ ID NO:2的氨基酸249-387。在某些实施例中,LTBR片段包括SEQ ID NO:2的氨基酸249-377。在某些实施例中,LTBR片段包括SEQ ID NO:2的氨基酸262-435。在某些实施例中,LTBR片段包括SEQ ID NO:2的氨基酸297-435。在某些实施例中,LTBR片段包括SEQ ID NO:2的氨基酸324-435。在某些实施例中,LTBR片段包括SEQ ID NO:2的氨基酸345-435。在某些实施例中,LTBR片段包括SEQ ID NO:2的氨基酸358-435。

[0103] 在其它实施例中,表达盒包括编码LTBR的两个或更多个结构域的核酸。在一个实施例中,核酸编码LTBR的细胞质结构域(或其变体)和跨膜结构域。在另一个实施例中,核酸编码LTBR的细胞质结构域(或其变体)、跨膜结构域和细胞外结构域。

[0104] 本文所描述的融合蛋白还包含不同于第一蛋白的第二蛋白的至少一个片段,包含结构域。在某些实施例中,第二蛋白是作为T细胞受体的组分的蛋白质。在其它实施例中,第二蛋白是与T细胞受体相互作用的蛋白质。此类蛋白质包含CD4、CD8A、CD8B、CD3E、CD3D、CD3G和CD3Z。

[0105] 在一个实施例中,融合蛋白包含LTBR结构域或其变体和CD4。在另一个实施例中,融合蛋白包含LTBR结构域或其变体以及CD8A和/或CD8B。在另一个实施例中,融合蛋白包含LTBR结构域或其变体和CD3E。在另一个实施例中,融合蛋白包含LTBR结构域或其变体和CD3D。在另一个实施例中,融合蛋白包含LTBR结构域或其变体和CD3G。在另一个实施例中,融合蛋白包含LTBR结构域或其变体和CD3Z。在某些实施例中,所述LTBR结构域是细胞内结构域。在某些实施例中,所述LTBR细胞内结构域包括SEQ ID NO:2的氨基酸249至435或其变体。在某些实施例中,所述LTBR细胞内结构域在至少氨基酸393至435中具有缺失。

[0106] 表1中鉴定的基因的各种同种型是本领域已知的。一些在下表2中描述。在另一个实施例中,提供了一种表达盒,所述表达盒包含替代性同种型中的任何替代性同种型的编

码序列。本领域技术人员可以鉴定用于这些基因的解释遗传密码简并性的替代性编码序列,包含密码子优化的编码序列,并将其用作本文所描述的组合物和方法的替代性实施例。

[0107] 表2:

[0108]

基因 ID	符号	转录物	长度(nt)	蛋白质	长度(aa)	同种型	基因名称
100	ADA	NR_136160.2	1431				腺苷脱氨酶
100	ADA	NM_001322050.2	1380	NP_001308979.1	228	2	腺苷脱氨酶
100	ADA	NM_001322051.2	1424	NP_001308980.1	339	3	腺苷脱氨酶

[0109]

100	ADA	NM_000022.4	1496	NP_000013.2	363	1	腺苷脱氨酶
10538	BATF	NM_006399.5	913	NP_006390.1	125		碱性亮氨酸拉链 ATF 样转录因子
1109	AKR1C4	NM_001818.5	1192	NP_001809.4	323		醛酮还原酶家族 1 成员 C4
1388	ATF6B	NM_001136153.2	2617	NP_001129625.1	700	b	激活转录因子 6 β
1388	ATF6B	NM_004381.5	2626	NP_004372.3	703	a	激活转录因子 6 β
1622	DBI	NM_001282635.3	804	NP_001269564.1	104	1	地西泮（diazepam）结合抑制剂，酰基-CoA 结合蛋白
1622	DBI	NM_001282636.3	718	NP_001269565.1	63	7	地西泮结合抑制剂，酰基-CoA 结合蛋白
1622	DBI	NM_001282633.3	680	NP_001269562.1	104	1	地西泮结合抑制剂，酰基-CoA 结合蛋白
1622	DBI	NM_020548.9	675	NP_065438.1	104	1	地西泮结合抑制剂，酰基-CoA 结合蛋白
1622	DBI	NM_001178043.4	594	NP_001171514.1	97	6	地西泮结合抑制剂，酰基-CoA 结合蛋白
1622	DBI	NM_001178041.4	690	NP_001171512.1	129	5	地西泮结合抑制剂，酰基-CoA 结合蛋白
1622	DBI	NM_001282634.3	650	NP_001269563.1	104	1	地西泮结合抑制剂，酰基-CoA 结合蛋白
1622	DBI	NM_001178042.4	645	NP_001171513.1	104	1	地西泮结合抑制剂，酰基-CoA 结合蛋白
1622	DBI	NM_001079862.4	564	NP_001073331.1	87	3	地西泮结合抑制剂，酰基-CoA 结合蛋白
1622	DBI	NM_001352432.3	896	NP_001339361.1	63	7	地西泮结合抑制剂，酰基-CoA 结合蛋白
1622	DBI	NM_001178017.3	756	NP_001171488.1	148	4	地西泮结合抑制剂，酰基-CoA 结合蛋白
1622	DBI	NM_001079863.3	698	NP_001073332.1	88	2	地西泮结合抑制剂，酰基-CoA 结合蛋白
191	AHCY	XM_011528657.2	1436	XP_011526959.2	434	X1	腺苷高半胱氨酸酶
191	AHCY	XM_017027709.2	1801	XP_016883198.1	432	X2	腺苷高半胱氨酸酶
191	AHCY	XM_011528658.3	1798	XP_011526960.2	434	X1	腺苷高半胱氨酸酶
191	AHCY	XM_011528656.3	1803	XP_011526958.2	434	X1	腺苷高半胱氨酸酶
191	AHCY	XM_011528659.1	2196	XP_011526961.1	404	X3	腺苷高半胱氨酸酶
191	AHCY	NM_001161766.2	2368	NP_001155238.1	404	2	腺苷高半胱氨酸酶
191	AHCY	NM_001362750.2	1774	NP_001349679.1	432	1	腺苷高半胱氨酸酶
191	AHCY	NM_000687.4	2150	NP_000678.1	432	1	腺苷高半胱氨酸酶
191	AHCY	XM_017027710.2	2136	XP_016883199.1	306	X4	腺苷高半胱氨酸酶
191	AHCY	XM_005260317.2	2601	XP_005260374.1	404	X3	腺苷高半胱氨酸酶
191	AHCY	NM_001322085.2	3092	NP_001309014.1	404	2	腺苷高半胱氨酸酶

[0110]

191	AHCY	NM_001322084.2	3270	NP_001309013.1	404	2	腺苷高半胱氨酸酶
191	AHCY	NM_001322086.2	3281	NP_001309015.1	434	3	腺苷高半胱氨酸酶
2819	GPD1	NM_005276.4	2887	NP_005267.2	349	1	甘油-3-磷酸脱氢酶 1
2819	GPD1	NM_001257199.2	2818	NP_001244128.1	326	2	甘油-3-磷酸脱氢酶 1
282616	IFNL2	NM_172138.2	951	NP_742150.1	200		干扰素 λ 2
338599	DUSP29	XM_011539747.2	4872	XP_011538049.1	220	X1	双特异性磷酸酶 29
338599	DUSP29	NM_001003892.3	1135	NP_001003892.1	220		双特异性磷酸酶 29
338599	DUSP29	NM_001384909.1	1267	NP_001371838.1	220		双特异性磷酸酶 29
338599	DUSP29	XM_017016176.1	1284	XP_016871665.1	112	X2	双特异性磷酸酶 29
3593	IL12B	NM_002187.3	2364	NP_002178.2	328		白介素 12B
4055	LTBR	NM_001270987.2	2276	NP_001257916.1	416	2	淋巴毒素 β 受体
4055	LTBR	XM_005253688.2	2094	XP_005253745.1	399	X1	淋巴毒素 β 受体
4055	LTBR	XM_006718983.3	1127	XP_006719046.1	255	X2	淋巴毒素 β 受体
4055	LTBR	NM_002342.3	2134	NP_002333.1	435	1 前体	淋巴毒素 β 受体
51184	GPN3	NM_001164372.2	1605	NP_001157844.1	323	2	GPN-GTPase 3
51184	GPN3	NM_016301.4	1457	NP_057385.3	284	1	GPN-GTPase 3
51184	GPN3	NM_001164373.2	1487	NP_001157845.1	294	3	GPN-GTPase 3
51184	GPN3	XM_017019394.1	1357	XP_016874883.1	262	X1	GPN-GTPase 3
51258	MRPL51	NM_016497.4	898	NP_057581.2	128		线粒体核糖体蛋白 L51
79026	AHNAK	NM_024060.4	1036	NP_076965.2	149	2	AHNAK 核蛋白
79026	AHNAK	NM_001620.3	18761	NP_001611.1	5890	1	AHNAK 核蛋白
79026	AHNAK	XM_017018270.1	18556	XP_016873759.1	5823	X1	AHNAK 核蛋白
79026	AHNAK	NM_001346445.2	18697	NP_001333374.1	5890	1	AHNAK 核蛋白
79026	AHNAK	NM_001346446.2	18713	NP_001333375.1	5890	1	AHNAK 核蛋白
810	CALML3	NM_005185.4	1811	NP_005176.1	149		钙调蛋白样 3
9452	ITM2A	NM_001171581.2	1484	NP_001165052.1	219	2	整合膜蛋白 2A
9452	ITM2A	NM_004867.5	1616	NP_004858.1	263	1	整合膜蛋白 2A

[0111] 含有LTBR结构域的经工程化的T细胞受体

[0112] 本公开提供了编码经工程化的T细胞受体的核酸序列，例如，掺入LTBR结构域的T细胞受体(TCR)。还提供了掺入LTBR结构域或其变体的嵌合抗原受体(CAR)。本文进一步描述了TCR和CAR的组分。还提供了经工程化的TCR和CAR以及掺入它们的经修饰的T细胞。

[0113] 本文还提供了编码经工程化的T细胞受体的核酸序列，例如，T细胞受体(TCR)，其掺入了表3中基因之一的结构域或其变体。还提供了掺入了表3中基因之一的结构域的嵌合抗原受体(CAR)。在某些实施例中，所述结构域是选自表3中的基因的细胞内结构域。还提供了经工程化的TCR和CAR以及掺入它们的经修饰的T细胞。如下文所描述的，阐述了掺入LTBR结构域的实施例。然而，对于针对LTBR所描述的每个实施例，表3中的基因中的每一者都有一个实施例。

[0114] 表3

[0115]

ABCC5	CSF1R	GPR3	LYPD6B	OR6B2	SLC26A5	TSPAN31
ACE	CXCR1	GPR37L1	MAS1	OR8H2	SLC37A4	TSPAN9
ACP2	DCT	GRID1	MC3R	OXGR1	SLC39A4	VIPR1
ADAM2	DPEP2	GRIK2	MMP16	P2RX7	SLC41A2	VSTM1
AMIGO3	DYNAP	GRPR	MOG	P2RY6	SLC46A3	VTCN1
APCDD1	EDA	GSG1	MUC1	PDCD1	SLC4A4	ZDHHC5
ART4	EMP3	GYPC	NCR3	PIEZO1	SLC52A1	
BDKRB2	ENPP1	HAVCR2	OR10G3	PODXL2	SLC6A3	
C3AR1	EREG	HEPACAM2	OR10G6	PRND	SPPL2C	
CA12	ERMAP	HLA-DOA	OR10G9	PRPH2	STIM1	
CCR4	EVA1C	HLA-DPB1	OR10W1	PRSS8	SYNPR	
CD14	EVI2A	HTR1D	OR10X1	PTCHD1	TAAR5	
CD1B	F11R	IGF1R	OR13G1	PTCHD4	TAS2R3	
CD2	F2RL1	IL18RAP	OR1D5	RGR	TCIRG1	
CD244	F2RL2	KCNJ12	OR1N2	RHCG	TMEM132C	
CD300A	FAP	KCNMB1	OR1Q1	S1PR3	TMEM182	
CD4	FCGR2B	LAMP2	OR2G2	SCTR	TMEM255A	
CD48	FNDC4	LHFPL5	OR2H1	SDC1	TMEM37	
CD52	FOLR2	LMAN2L	OR2M4	SEMA4G	TMIGD1	
CD59	FZD10	LMBRD1	OR3A2	SGCA	TMPRSS11E	
CD79B	GABRA5	LRRC25	OR4D11	SLC10A6	TMPRSS6	
CLDN4	GABRB1	LRRTM3	OR4K17	SLC11A2	TNFSF18	
CNR2	GJB7	LRTM1	OR4X1	SLC14A1	TRPV2	
CRLF2	GPNMB	LTBR	OR51G1	SLC1A7	TRPV5	
CRTAM	GPR17	LYPD4	OR52W1	SLC26A1	TSPAN1	

[0116] 本文提供了核酸分子,其包括本文所描述的TCR中的任一者的编码序列,所述TCR被修饰以包含LTBR的结构域或表3中的基因。某些示例性TCR提供于SEQ ID NO:3-54中的序列列表中。然而,本文旨在涵盖编码所有所描述的TCR的核酸以及TCR蛋白。

[0117] TCR是T细胞淋巴细胞上存在的二硫键连接的膜锚定异二聚体,并且大多数T细胞是具有由α(alpha)链和β(beta)链组成的TCR的αβT细胞。每条链包括可变(V)和恒定(C)结构域,其中可变结构域识别抗原或MHC呈递的肽。使用本文所描述的方法,可以将对特定抗原,例如本文所描述的肿瘤抗原具有已知特异性或亲和力的TCRα和TCRβ链引入到T细胞中。使用本领域已知的标准分子克隆技术,可以分离对特定抗原具有期望的,例如增强的特异性或亲和力的TCRα和TCRβ链。普通技术人员可以容易地设想增加TCR或表达TCR的经工程化的T细胞的特异性、亲合力或功能的其它修饰,例如,用于调节表达的启动子选择、TCRα和TCRβ链的抗原结合区中的突变。任何分离的或经修饰的TCRα和TCRβ链可以与本文所描述的一个或多个细胞内信号传导结构域可操作地连接或可以与其缔合。信号传导可以通过抗原结合的αβ异二聚体与CD3链分子,例如CD3ζ(zeta)之间的相互作用来介导。

[0118] T细胞的较小亚群表达具有(gamma)γ链和δ(delta)链的TCR。γ-δ(γδ)T细胞占人的循环淋巴细胞的3%-10%,并且Vδ2+亚群可以占血液中的γδT细胞的至多95%。Vδ2+细胞识别非肽表位并且不需要主要组织相容性复合物("MHC")或人白细胞抗原("HLA")的抗原呈递。大多数Vδ2+T细胞也表达Vγ9链,并受到暴露于5-碳焦磷酸化合物的刺激,所述化合物是甲羟戊酸和非甲羟戊酸甾醇/类异戊二烯合成通路的中间体。对焦磷酸异戊烯酯

(5-碳)的应答在健康人类中是普遍的。γδT细胞的另一个亚群Vδ1+占血液循环中的T细胞的百分比小得多,但通常在上皮粘膜和皮肤中发现。γδT细胞具有多种功能,包含杀伤肿瘤细胞和病原体感染细胞。通过γδ TCR的刺激改进了细胞毒性、细胞因子分泌和其它效应子功能的能力。γδT细胞的TCR具有独特的特异性,并且细胞本身以高克隆频率出现,因此允许对肿瘤和病原体的快速先天样应答。参见例如,Park和Lee,《实验与分子医学(Exp Mol Med)》.2021年3月;53(3):318-327.,所述文献通过引用并入本文。

[0119] 在某些实施例中,T细胞包括编码包含LTBR结构域的TCR(例如,靶向肿瘤抗原的TCR)的核酸序列。在某些实施例中,TCR包含如本文所描述的LTBR细胞内结构域或其变体。在一个实施例中,所述变体在SEQ ID NO:2的至少氨基酸393至435中具有缺失。在一个实施例中,细胞内结构域的变体包含SEQ ID NO:2的氨基酸249-392。然而,可以缺失另外的残基。因此,细胞内结构域的期望变体包含具有包括SEQ ID NO:2的全部氨基酸249-378、249-379、249-380、249-381、249-382、249-383、249-384、249-385、249-386、249-387、249-388、249-389、249-390、249-391或249-392的序列的变体。其它期望的变体包含具有SEQ ID NO:2的全部氨基酸249-378、249-379、249-380、249-381、249-382、249-383、249-384、249-385、249-386、249-387、249-388、249-389、249-390、249-391或249-392的序列的变体,与SEQ ID NO:2相比,这些变体具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸取代。

[0120] 在某些实施例中,T细胞包括编码TCR,例如靶向本文所描述的肿瘤抗原的经修饰的TCR的核酸序列,所述核酸序列包含表3中的基因的结构域。在某些实施例中,TCR包含来自表3中的基因的细胞内结构域或其变体,如本文所描述。

[0121] 在一个实施例中,TCR包括与TCRα链的C末端融合的LTBR细胞内结构域。在另一个实施例中,TCR包括与TCRβ链的C末端融合的LTBR细胞内结构域。图25A、图29A。在一个实施例中,TCR包括与TCRδ链的C末端融合的LTBR细胞内结构域。在另一个实施例中,TCR包括与TCRγ链的C末端融合的LTBR细胞内结构域。在另一个实施例中,TCR包括与CD3γ的C末端融合的LTBR细胞内结构域。在另一个实施例中,TCR包括与CD3δ的C末端融合的LTBR细胞内结构域。在另一个实施例中,TCR包括与一个或两个CD3ε的C末端融合的LTBR细胞内结构域。在另一个实施例中,TCR包括与一个或两个CD3ζ的C末端融合的LTBR细胞内结构域。参见图25A和25B。

[0122] 在一个实施例中,TCR包括表3中的基因的与TCRα链的C末端融合的细胞内结构域。在另一个实施例中,TCR包括表3中的基因的与TCRβ链的C末端融合的细胞内结构域。图25A。在一个实施例中,TCR包括表3中的基因的与TCRδ链的C末端融合的细胞内结构域。在另一个实施例中,TCR包括表3中的基因的与TCRγ链的C末端融合的细胞内结构域。在另一个实施例中,TCR包括表3中的基因的与CD3γ的C末端融合的细胞内结构域。在另一个实施例中,TCR包括表3中的基因的与CD3δ的C末端融合的细胞内结构域。在另一个实施例中,TCR包括表3中的基因的与一个或两个CD3ε的C末端融合的细胞内结构域。在另一个实施例中,TCR包括表3中的基因的与一个或两个CD3ζ的C末端融合的细胞内结构域。

[0123] 在另一个实施例中,LTBR细胞内结构域与CD4的C末端细胞内尾融合。在另一个实施例中,LTBR细胞内结构域与CD8α和/或CD8β的C末端细胞内尾融合。参见图25C。

[0124] 在另一个实施例中,表3中的基因的细胞内结构域与CD4的C末端细胞内尾融合。在另一个实施例中,表3中的基因的细胞内结构域与CD8α和CD8β的C端细胞内尾融合。

[0125] 在其它实施例中,LTBR的至少一个结构域通过内源性基因组的直接修饰递送至淋巴细胞。用于内源性基因组的修饰的各种技术,包含CRISPR、锌指核酸酶、TALEN等,是本领域已知的。参见例如,Azangou-Khyavy等人,CRISPR/Cas:从肿瘤基因编辑到癌症T细胞免疫疗法(CRISPR/Cas:From Tumor Gene Editing to T Cell-Based Immunotherapy of Cancer),《免疫学前沿(Front.Immunol.)》,2020年9月29日https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02062,所述文献通过引用并入本文。在一个实施例中,LTBR细胞内结构域或其片段插入到淋巴细胞的基因组中。在其它实施例中,表3中的基因的至少一个结构域通过内源性基因组的直接修饰递送至淋巴细胞。

[0126] 在某些实施例中,TCR是已知的TCR,如图20中所鉴定的,如本文所描述进行修饰,以包含LTBR的结构域或表3中的基因(或其变体)。在某些实施例中,TCR靶向MART-1。Chodon T等人,MART-1T细胞受体转基因淋巴细胞的过继性转移和患有转移性黑色素瘤的患者的树突细胞接种(AdoptivetransferofMART-1T-cell receptortransgenic lymphocytes and dendritic cell vaccination in patients with metastatic melanoma).《临床癌症研究(Clin CancerRes)》.2014年5月1日;20(9):2457-65.doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-3017.电子版2014年3月14日.PMID:24634374;PMCID:PMC4070853。在其它实施例中,TCR靶向MAGE A4。Hong等人,评估ADP-A2M4 SPEAR T细胞在晚期实体瘤中的安全性和功效的I期剂量递增和扩增试验(Phase I dose escalation and expansion trial to assess the safety and efficacy of ADP-A2M4 SPEAR T cells in advanced solid tumors).ASCO会议图书馆(ASCO Meeting Library),2020 ASCO虚拟科学计划(2020 ASCO Virtual Scientific Program),《临床肿瘤学杂志(J Clin Oncol)》38:2020(增刊;摘要102)。在其它实施例中,TCR靶向WT1。Chapuis AG等人靶向WT1的T细胞受体基因疗法预防移植后急性髓性白血病复发(T cell receptor gene therapy targeting WT1 prevents acute myeloid leukemia relapse post-transplant).《自然医学(Nat Med)》.2019年7月;25(7):1064-1072.doi:10.1038/s41591-019-0472-9.电子版2019年6月24日.PMID:31235963;PMCID:PMC6982533。在其它实施例中,TCR靶向MR1。Crowther,M.D.,Dolton,G.,Legut,M.等人全基因组CRISPR-Cas9筛查揭示了通过单态MHC I类相关蛋白MR1靶向普遍存在的T细胞癌(Genome-wide CRISPR-Cas9 screening reveals ubiquitous T cell cancer targeting via the monomorphic MHC class I-related protein MR1).《自然免疫学(Nat Immunol)》21,178-185(2020).https://doi.org/10.1038/s41590-019-0578-8。在其它实施例中,TCR靶向E6。在其它实施例中,TCR靶向E7。在其它实施例中,TCR靶向KK-LC-1。在其它实施例中,TCR靶向NY-ESO-1。在其它实施例中,TCR靶向MAGE A3。在其它实施例中,TCR靶向GD-2。在其它实施例中,TCR靶向P53。在其它实施例中,TCR靶向LAGE-A1。在其它实施例中,TCR靶向GP100。

[0127] 在本文所描述的实施例中的任何实施例中,经修饰的TCR可以取代本文所描述的CAR来产生T细胞。本文所描述的经工程化的TCR可以取代本文所描述的实施例中的任何实施例中的CAR。

[0128] 含有LTBR结构域的嵌合抗原受体(CAR)

[0129] 术语“嵌合抗原受体”或可替代地“CAR”是指至少包括细胞外抗原结合结构域、柄/铰链、跨膜结构域和细胞质信号传导结构域(也被称为细胞内信号传导结构域)的重组多肽

构建体,所述细胞质信号传导结构域包括源自如下文所定义的刺激分子的功能性信号传导结构域。参见Jayaraman等人,CAR-T设计:元件及其协同作用(CAR-Tdesign:Elements and their synergistic function),《E生物医学(eBioMedicine)》,58:102931(2020年8月),所述文献通过引用并入本文。在一些实施例中,刺激分子是TCRζ、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD66d、4-1BB或CD3-ζ。在一特定实施例中,刺激分子是与T细胞受体复合物缔合的ζ链。如本文所使用的,为了便于参考,当指代刺激分子时,可以使用术语CD3ζ。然而,本发明旨在提供类似的实施例,其中CD3ζ被另一种合适的刺激分子所替代。在一个实施例中,刺激分子是4-1BB。在一个实施例中,刺激分子是CD28。在另一个实施例中,刺激分子是LTBR,并且刺激信号传导结构域包含LTBR细胞内结构域或其变体。在另一个实施例中,刺激分子是表3中的基因,并且刺激信号传导结构域包含表3中的基因的细胞内结构域。

[0130] 在一个实施例中,细胞质信号传导结构域进一步包括一个或多个源自至少一种如下文所定义的共刺激分子的功能性信号传导结构域(也被称为"共刺激信号传导结构域")。在一个实施例中,共刺激分子选自本文所描述的共刺激分子,例如OX40、CD27、CD28、CD30、CD40、PD-1、CD2、CD7、CD258、NKG2C、B7-H3、与CD83、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS和4-1BB(CD137)结合的配体或其任何组合。在某些实施例中,共刺激分子是LTBR,并且共刺激信号传导结构域包含LTBR细胞内结构域或其变体。在另一个实施例中,共刺激分子是表3中的基因,并且共刺激信号传导结构域包含表3中的基因的细胞内结构域。

[0131] 如本文所描述的,CAR本身包括一个或多个LTBR结构域。在一些实施例中,LTBR结构域可以替换来自现有CAR构建体的结构域,如图19所描述的那些。在其它实施例中,除了来自现有CAR构建体的结构域之外,还包含LTBR结构域,如图19所描述的那些。

[0132] 如本文所描述的,CAR本身包括来自表3中的基因的一个或多个结构域。在一些实施例中,来自表3中的基因的结构域可以替换现有CAR构建体中的结构域,如图19所描述的那些。在其它实施例中,除了来自现有CAR构建体的结构域之外,还包含来自表3中的基因的结构域,如图19所描述的那些。

[0133] 在某些实施例中,柄和跨膜来自同一分子,例如,LTBR、CD8或CD28。在其它实施例中,柄和跨膜来自不同的分子,例如,CD8柄和LTBR TM、CD28柄和LTBR TM等。

[0134] 在一个实施例中,CAR在CAR融合蛋白的氨基末端(N末端)处包括任选的前导序列。在一个实施例中,CAR进一步包括在细胞外抗原结合结构域的N末端处的前导序列,其中在细胞处理和CAR定位到细胞膜期间,前导序列任选地从scFv结构域切割。

[0135] 在一个实施例中,CAR包括嵌合融合蛋白,所述嵌合融合蛋白包括细胞外抗原识别结构域、跨膜结构域和细胞内信号传导结构域,所述细胞内信号传导结构域包括源自LTBR的功能信号传导结构域或其变体。不希望受理论的束缚,用缺少CD3ζ链的CAR工程化的T细胞在存在CD19+白血病细胞的情况下不会诱导特异性细胞因子分泌。然而,这些细胞诱导NFκB诱导的基因(如CD74表达所示(参见图24E)),并且在用CD3和CD28抗体刺激时诱导IFNγ和IL2分泌(图24C和24D)。

[0136] 在某些实施例中,除了LTBR信号传导结构域之外,跨膜结构域也源自LTBR。在某些实施例中,除了LTBR信号传导结构域和(任选地)跨膜结构域之外,柄也源自LTBR。

[0137] 在一个实施例中,CAR包括嵌合融合蛋白,所述嵌合融合蛋白包括细胞外抗原识别

结构域、跨膜结构域和细胞内信号传导结构域,所述细胞内信号传导结构域包括功能信号传导结构域来源的LTBR或其变体。

[0138] 在一个实施例中,CAR包括嵌合融合蛋白,所述嵌合融合蛋白包括细胞外抗原识别结构域、跨膜结构域、细胞内信号传导结构域和功能信号传导结构域,所述细胞内信号传导结构域包括源自LTBR的功能共信号传导结构域或其变体,所述功能信号传导结构域源自刺激分子(例如,CD3ζ链)。LTBR共信号传导结构域的放置可以根据CAR的期望功能而变化。在某些实施例中,LTBR共信号传导结构域或其变体放置在跨膜结构域与信号传导结构域(例如,CD3ζ)之间。在其它实施例中,CD3ζ放置在跨膜结构域与LTBR共信号传导结构域或其变体之间。

[0139] 在某些实施例中,除了信号传导结构域之外,跨膜结构域也源自表3中的基因。在某些实施例中,除了信号传导结构域和(任选地)跨膜结构域之外,柄也源自表3中的基因。

[0140] 在一个实施例中,CAR包括嵌合融合蛋白,所述嵌合融合蛋白包括细胞外抗原识别结构域、跨膜结构域和细胞内信号传导结构域,所述细胞内信号传导结构域包括源自表3中的基因的功能信号传导结构域或其变体。

[0141] 在一个实施例中,CAR包括嵌合融合蛋白,所述嵌合融合蛋白包括细胞外抗原识别结构域、跨膜结构域、细胞内信号传导结构域和功能信号传导结构域,所述细胞内信号传导结构域包括源自LTBR的功能共信号传导结构域或其变体、至少一个另外的功能共信号传导结构域,所述功能信号传导结构域源自刺激分子(例如,CD3ζ链)。LTBR共信号传导结构域的放置可以根据CAR的期望功能而变化。在某些实施例中,LTBR共信号传导结构域或其变体放置在跨膜结构域与其它共信号传导结构域(例如,CD28或4-1BB)之间。在某些实施例中,LTBR共信号传导结构域或其变体放置在其它共信号传导结构域与信号传导结构域(例如,CD3ζ)之间。在其它实施例中,LTBR共信号传导结构域或其变体放置在信号传导结构域(例如,CD3ζ)的下游。参见例如,图21A和图21B。

[0142] 在某些实施例中,除了LTBR信号传导结构域之外,跨膜结构域也源自LTBR。在某些实施例中,除了LTBR信号传导结构域和(任选地)跨膜结构域之外,柄也源自LTBR。

[0143] 在一个实施例中,CAR包括嵌合融合蛋白,所述嵌合融合蛋白包括细胞外抗原识别结构域、跨膜结构域、细胞内信号传导结构域和功能信号传导结构域,所述细胞内信号传导结构域包括源自表3中的基因的功能共信号传导结构域或其变体、至少一个另外的功能共信号传导结构域,所述功能信号传导结构域源自刺激分子(例如,CD3ζ链)。共信号传导结构域的放置可以根据CAR的期望功能而变化。在某些实施例中,表3中的基因的共信号传导结构域或其变体放置在跨膜结构域与其它共信号传导结构域(例如,CD28或4-1BB)之间。在某些实施例中,来自表3中的基因的共信号传导结构域或其变体放置在其它共信号传导结构域与信号传导结构域(例如,CD3ζ)之间。在其它实施例中,来自表3中的基因的共信号传导结构域或其变体放置在信号传导结构域(例如,CD3ζ)的下游。

[0144] 本公开提供了编码本文所描述的CAR中的任一者的核酸序列,例如,DNA或RNA构建体。这也指编码已知CAR的核酸序列,如图19所示的那些之一,但经修饰以包含LTBR结构域或其变体,如本文所描述。

[0145] 本公开提供了编码本文所描述的CAR中的任一者的核酸序列,例如,DNA或RNA构建体。这也指编码已知CAR的核酸序列,如图19所示的那些之一,但经修饰以包含表3中的基因

的结构域或其变体,如本文所描述。

[0146] 在某些实施例中,CAR靶向CD19。在某些实施例中,CAR是已知的CAR,如图19所示的那些之一,但经修饰以包含LTBR结构域(或表3中的基因)或其变体,如本文所描述。在一个实施例中,CAR是经修饰的阿基仑赛(axicabtagene ciloleucel)。在另一个实施例中,CAR是经修饰的布瑞基奥仑赛(Brexucabtagene autoleucel)。在另一个实施例中,CAR是经修饰的替沙仑赛(Tisagenlecleucel)。在另一个实施例中,CAR是经修饰的利基迈仑赛(Lisocabtagenemaraleucel)。在某些实施例中,CAR靶向B细胞成熟抗原(BCMA)。在另一个实施例中,CAR是经修饰的艾基维仑赛(Idecabtagene vicleucel)。在一个实施例中,CAR是经修饰的西达基奥仑赛(ciltacabtagene autoleucel)。在某些实施例中,CAR靶向间皮素。在某些实施例中,CAR靶向ROR1。在某些实施例中,CAR靶向B7-H3。在某些实施例中,CAR靶向CD33。在某些实施例中,CAR靶向EGFR806。在某些实施例中,CAR靶向IL13Rα2。在某些实施例中,CAR靶向GD2。在某些实施例中,CAR靶向HER2。在某些实施例中,CAR靶向磷脂酰肌醇聚糖3。在某些实施例中,CAR靶向CD7。在某些实施例中,CAR靶向NY-ESO-1。在某些实施例中,CAR靶向CD30。在某些实施例中,CAR靶向MAGE-A1。在某些实施例中,CAR靶向LMP2。在某些实施例中,CAR靶向PD1。在某些实施例中,CAR靶向突变体KRAS G12V。在某些实施例中,CAR靶向CD20。在某些实施例中,CAR靶向CD22。在某些实施例中,CAR靶向CD171。在某些实施例中,CAR靶向CD123。在某些实施例中,CAR靶向CD38。在某些实施例中,CAR靶向CD10。在某些实施例中,CAR靶向BAFFR。在某些实施例中,CAR靶向PSMA。在某些实施例中,CAR靶向粘蛋白(TnMUC1)。PoseyAD Jr等人,靶向膜粘蛋白MUC1控制腺癌的癌症相关Tn-糖型的经工程化的CAR T细胞(Engineered CAR T Cells Targeting the Cancer-Associated Tn-Glycoform of the MembraneMucinMUC1 ControlAdenocarcinoma).《免疫学(Immunity)》.2016年6月21日;44(6):1444-54.doi:10.1016/j.immuni.2016.05.014.PMID:27332733;PMCID:PMC5358667。在某些实施例中,CAR靶向CD70。参见Srinivasan等人,1972ALLO-316的研究:靶向CD70的抗自相残杀同种异体CAR T作为AML治疗的潜在疗法(1972Investigation of ALLO-316:A Fratricide-Resistant Allogeneic CAR T Targeting CD70 As aPotential Therapy for the Treatment of AML),第62届ASH年会和博览会(62nd ASH Annual Meeting and Exposition),2020年12月5-8日。在某些实施例中,CAR靶向TRIB1C。MaciociaPM等人,靶向T细胞受体β-链恒定区用于T细胞恶性肿瘤的免疫疗法(Targeting the T cell receptorβ-chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies).《自然医学》.2017年12月;23(12):1416-1423.doi:10.1038/nm.4444.电子版2017年11月13日.PMID:29131157。

[0147] 实例中使用的CAR和TCR的示例性序列提供于SEQ ID NO:3-54中的序列列表中。可用于抗原识别结构域的其它示例性抗体序列提供于SEQ ID NO:63-83中的序列列表中。

[0148]

SEQ ID NO	名称	类型
63	合成抗间皮素单克隆抗体 HN1 VH	DNA
64	合成抗间皮素单克隆抗体 HN1 VH	AA
65	合成抗间皮素单克隆抗体 HN1 VL	DNA
66	合成抗间皮素单克隆抗体 HN1 VL	AA
67	合成抗间皮素单克隆抗体 HN2 VH	DNA
68	合成抗间皮素单克隆抗体 HN2 VH	AA
69	合成抗间皮素单克隆抗体 HN2 VL	DNA
70	合成抗间皮素单克隆抗体 HN2 VL	AA
71	抗 CD19 VH（24）	DNA
72	抗 CD19 VL（26）	DNA
73	抗 CD19 VL（40）	DNA
74	抗 CD38 hScFv（5）	DNA
75	抗 CD38 hScFv（8）	AA
76	抗 CD38 hScFv（10）	AA
77	抗 CD20 VL（156）	DNA
78	抗 CD20 VH（145）	DNA
79	抗 CD22 VL（690）	AA
80	抗 CD22 VH（680）	AA
81	抗 CD33 VL（71）	AA
82	抗 CD33 VH（62）	AA
83	抗 CD33 scFv（44）	AA

[0149] 如本文所修饰的其它嵌合抗原受体包含用于治疗自身免疫性疾病的那些,如嵌合自身抗原受体(CAAR)。此类CAAR包含DSG3-CAART和MuSK-CAART。其它可以是本领域已知的或者可以由技术人员设计。

[0150] 本公开提供了编码本文所描述的TCR中的任一者的核酸序列,例如,DNA或RNA构建体。这也指编码已知TCR的核酸序列,如图20所示的那些之一,但经修饰以包含LTBR结构域(或表3中的基因)或其片段,如本文所描述。各种其它经工程化的T细胞受体是本领域已知的或者可以由技术人员设计。此类TCR包含目前正在进行临床测试的那些,如在图20中鉴定的那些。

[0151] 本文所指的表达盒包含编码一种或多种生物学上有用的核酸序列的核酸分子(例如,编码融合蛋白、CAR、TCR、mRNA等的基因cDNA)以及与其可操作地连接的调节序列,所述调节序列指导或调节核酸序列及其基因产物的转录、翻译和/或表达。可操作地连接的序列包含与核酸序列邻接的调节序列和以反式或远距离起作用以控制序列的调节序列。此类调节序列通常包含例如启动子、增强子、内含子、Kozak序列、聚腺苷酸化序列和TATA信号中的一者或多者。表达盒可以含有基因序列上游(5′处)的调节序列,例如,启动子、增强子、内含子等中的一者或多者以及增强子中的一个或多个,或基因序列下游(3′处)的调节序列,例如,包括聚腺苷酸化位点的3′非翻译区,以及其它元件。因此,除了融合蛋白、CAR或TCR的编码序列之外,表达盒还可以包含表达控制序列。

[0152] 表达控制序列包含启动子。在一些实施例中,期望利用具有高转录活性的启动子。某些强组成型启动子是本领域已知的,包含但不限于CMV启动子、EF-1α启动子、CBG启动子、

CB7启动子等。可替代地,可以利用其它启动子,如可调节(诱导型)启动子[参见例如WO 2011/126808和WO 2013/049493,所述文献通过引用并入本文],或对生理学线索作出应答的启动子。在某些实施例中,诱导型启动子对T细胞刺激作出应答而被激活。在某些实施例中,启动子是NFAT、AP1、NFκB或IRF4启动子。

[0153] 在某些实施例中,表达盒还可以包含一个或多个IRES或2A序列,以允许从同一表达盒中表达多个编码序列。如本文所例示的,在一个实施例中,提供了指向NY-ESO-1的TCR,其中LTBR细胞内结构域与TCRα(或TCRβ)链连续表达。参见图5A,在包含2A序列的慢病毒载体中。此类盒和载体的构建是本领域已知的,并在本文的实例中有所描述。参见例如,Sack等人增殖控制中深刻的组织特异性是癌症驱动因子和非整倍体模式的基础(Profound Tissue Specificity in Proliferation Control Underlies Cancer Drivers andAneuploidy Patterns).《细胞(Cell)》.2018年4月5日;173(2):499-514.e2以及Yang等人,人ORF的公共基因组规模的慢病毒表达文库(A public genome-scale lentiviral expression library ofhuman ORFs),《自然方法(Nat Methods)》.2011年8月;8(8):659-661,所述文献通过引用并入本文。

[0154] 在某些方面,本文提供了包含经修饰的淋巴细胞的组合物,所述经修饰的淋巴细胞包括本文所描述的核酸和/或表达盒。在一个实施例中,宿主淋巴细胞是T细胞。在另一个实施例中,宿主淋巴细胞是自然杀伤(NK)细胞。在某些实施例中,组合物包括细胞群体,所述细胞群体包含淋巴细胞的混合群体(例如,αβT细胞和NKT细胞)。在其它实施例中,组合物包括细胞,所述细胞包含富集特定淋巴细胞群体的群体。

[0155] 如本文所使用的,短语"T细胞"是指表达T细胞受体分子的淋巴细胞。T细胞包含人αβ(alpha beta)T细胞和人γδ(gamma delta)T细胞。T细胞包含但不限于原初T细胞、经刺激的T细胞、原代T细胞(例如,未经培养的)、经培养的T细胞、永生化T细胞、辅助T细胞、细胞毒性T细胞、记忆T细胞、调节T细胞、自然杀伤T细胞、其组合或其亚群体。T细胞可以是CD4+、CD8+或CD4+和CD8+。T细胞还可以是CD4-、CD8-或CD4-和CD8-。T细胞可以是辅助细胞,例如T_H1、T_H2、T_H3、T_H9、T_H17或T_{FH}型辅助细胞。T细胞可以是细胞毒性T细胞。T细胞还可以是调节T细胞。调节T细胞(Treg)可以是FOXP3+或FOXP3-。T细胞可以是α/βT细胞或γ/δT细胞。在一些情况下,T细胞是$CD4+CD25^{hi}CD127^{lo}$调节T细胞。在一些情况下,T细胞是选自由以下组成的组的调节T细胞:1型调节(Tr1)、T_H3、CD8+CD28-、Treg17和Qa-1限制性T细胞或其组合或亚群体。在一些情况下,T细胞是$FOXP3^+$T细胞。在一些情况下,T细胞是$CD4^+CD25^{lo}CD127^{hi}$效应子T细胞。在一些情况下,T细胞是$CD4^+CD25^{lo}CD127^{hi}CD45RA^{hi}$CD45RO-原初T细胞。在一些情况下,T细胞是Vγ9Vδ2T细胞。在一些实施例中,T细胞表达病毒抗原。在其它实施例中,T细胞表达癌症抗原。T细胞可以是经过基因操纵的重组T细胞。

[0156] 如本文所使用的,原代细胞的上下文中的短语"原代"是未被转化或永生化细胞。此类原代细胞可以培养、传代培养或传代有限次数(例如,培养0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20次)。在一些情况下,原代细胞适应体外培养条件。在一些情况下,原代细胞从生物体、系统、器官或组织中分离,任选地分选,并直接利用,无需培养或传代培养。在一些情况下,原代细胞被刺激、激活或分化。例如,可以通过与CD3、CD28激动剂、IL-2、IFN-γ或其组合接触(例如,在其存在下培养)来激活原代T细胞。

[0157] 方法

[0158] 制备经修饰的宿主细胞的方法

[0159] 本文还提供了制备如本文所描述的经修饰的细胞和含有经修饰的细胞的组合物的方法。修饰细胞,例如淋巴细胞以引入外源性序列的方法是本领域已知的,所述外源性序列如包括融合蛋白、CAR或TCR的编码序列或这些序列中的多于一种的表达盒或表达载体。例如,参见例如WO 2016/109410A2,所述文献通过引用并入本文。在某些实施例中,引入多于一个外源性序列。

[0160] 如本文所使用的术语“经修饰的”意指本发明的分子或细胞的改变的状态或结构。可以以许多方式,包含化学上、结构上、和/或功能上对分子进行修饰。可以通过引入核酸来修饰细胞。修饰可以是指改变基因在淋巴细胞中的表达,例如,通过引入编码基因的外源性核酸。

[0161] 本文所提供的淋巴细胞可以通过例如转染、转导或电穿孔进行遗传修饰,以表达编码融合蛋白、TCR或CAR的核酸序列,如本文所描述的。根据临床情况,例如患者的病状或要治疗的病状,基因的延长或永久表达和/或,例如,对于稳健和持久的CAR活性,例如抗肿瘤活性,可能是期望的。在此类实施例中,使用包括编码本文所公开的基因的核酸序列的载体对淋巴细胞进行遗传修饰,例如转导,例如病毒转导,以赋予期望的效应子功能。在其它实施例中,基因的瞬时表达是期望的。在此类实施例中,可以使用例如mRNA或可调节启动子来表达效应子增强基因。

[0162] 将基因引入到细胞中并进行表达的方法是本领域已知的。在表达载体的上下文中,可以通过本领域的任何将载体容易地引入到宿主细胞,例如,哺乳动物、细菌、酵母或昆虫细胞中。例如,表达载体可以通过物理、化学或生物手段转移到宿主细胞中。

[0163] 用于将多核苷酸引入到宿主细胞中的物理方法包含磷酸钙沉淀、脂质转染、颗粒轰击、微注射、电穿孔等。用于产生包括载体和/或外源核酸的细胞的方法在本领域是众所周知的。参见例如,Sambrook等人,2012,《分子克隆:实验室手册》,第1-4卷,冷泉港出版社,纽约)。将多核苷酸引入到宿主细胞中的合适的方法是磷酸钙转染。

[0164] 用于将所关注多核苷酸引入到宿主细胞中的生物方法包含使用DNA和RNA载体。病毒载体,以及尤其是逆转录病毒载体已成为用于将基因插入到哺乳动物,例如,人类细胞中的最广泛使用的方法。病毒载体可以源自慢病毒、痘病毒、单纯疱疹病毒I、腺病毒和腺相关病毒等。

[0165] 用于将多核苷酸引入到宿主细胞中的化学手段包含胶分散系统,如大分子复合物、纳米胶囊、微球、珠粒以及包含水包油乳剂、胶束、混合胶束和脂质体的基于脂质的系统。用作体外和体内递送媒剂的示例性胶体系统为脂质体(例如,人工膜囊泡)。靶向递送核酸的其它方法是可用的,如用靶向纳米颗粒或其它适合的亚微米大小的递送系统递送多核苷酸。在利用非病毒递送系统的情况下,示例性递送媒剂是脂质体。考虑使用脂质调配物将核酸引入宿主细胞(体外、离体或体内)。另一方面,核酸可以与脂质缔合。可以将与脂质缔合的核酸包封在脂质体的含水内部、散布在脂质体的脂质双层、经由与脂质体和寡核苷酸二者缔合的连接分子与脂质体连接、捕获在脂质体中、与脂质体复合、分散在含有脂质的溶液中、与脂质混合、与脂质合并、作为脂质中的悬浮液而含有、含有微团或与微团复合、或以其它方式与脂质缔合。与脂质、脂质/DNA或脂质/表达载体缔合的组合物不限于溶液中的任何具体结构。例如,所述组合物可以按以下存在:双层结构、微团、或“塌陷”结构。所述组合

物还可以简单地散布在溶液中,可能形成大小或性状并不均匀的聚集体。脂质是可以是天然存在的脂质或合成脂质的脂肪物质。例如,脂质包含在细胞质中天然存在的脂肪滴,以及含有长链脂肪烃的化合物以及其衍生物(例如脂肪酸、醇、胺、氨基醇、和醛)的类别。还考虑了脂质转染胺-核酸复合物。

[0166] 无论用于将外源性核酸引入到宿主细胞中或以其它方式将细胞暴露于本发明的抑制剂的方法如何,为了证实重组核酸序列存在于宿主细胞中,可以进行多种测定。此类测定包含例如Southern和Northern印迹、RT-PCR和PCR、生物化学测定,如例如通过免疫学方法(ELISA和蛋白质印迹)来检测特定肽的存在或不存在。

[0167] 在某些实施例中,提供了表达载体,其包含融合蛋白的编码序列,所述融合蛋白包括LTBR结构域和非LTBR的蛋白质的结构域。在其它实施例中,表达载体包含CAR或TCR的一个或多个组分的编码序列。在其它实施例中,表达载体包括包含一个或多个LTBR结构域的CAR或TCR的一个或多个组分的编码序列。在其它实施例中,表达载体包括包含表1中的基因的一个或多个结构域的CAR或TCR的一个或多个组分的编码序列。表达载体包含本领域已知的所有表达载体,包含掺入重组多核苷酸的粘粒、质粒(例如,裸的或包含在脂质体中)和病毒(例如,慢病毒、逆转录病毒、腺病毒和腺相关病毒)。在一个实施例中,表达载体是慢病毒。如果利用多于一个表达载体,则每个表达载体可以从本领域已知的载体中单独选择。

[0168] 本文提供了制备经修饰以表达本文所描述的融合蛋白、TCR或CAR的免疫效应细胞(例如,T细胞、NK细胞)群体的方法。用于制备此类免疫细胞的方法包含将编码LTBR结构域融合蛋白的外源性核酸引入到细胞中。本文还提供了制备经修饰以表达包含一个或多个LTBR结构域的CAR或TCR的免疫效应细胞(例如,T细胞、NK细胞)群体的方法。用于制备此类免疫细胞的方法包含将编码CAR或TCR的外源性核酸引入到细胞中。在某些实施例中,包括本文所描述的融合蛋白的免疫效应细胞寿命长和/或抗凋亡。

[0169] 在下文所描述的实例中,为了方便起见,描述了制备经修饰的T细胞的方法。然而,使用其它种类的免疫细胞,例如NK T细胞或NK细胞的替代性实施例是可设想的。合适的方法是本领域已知的。

[0170] 简而言之,示例性方法包含提供免疫效应细胞(例如,T细胞)群体,并且任选地,从群体中去除T调节细胞,例如,CD25+T细胞。在一个实施例中,免疫效应细胞群体与将施用细胞治疗的受试者是自体的。在一个实施例中,免疫效应细胞群体与将施用细胞治疗的受试者是同种异体的。在一个实施例中,使用抗CD25抗体或其片段或CD25结合配体,例如IL-2从群体中去除T调节细胞,例如CD25+T细胞。在一个实施例中,抗CD25抗体或其片段或CD25结合配体与底物,例如,珠粒缀合,或以其它方式涂覆在底物,例如,珠粒上。在一个实施例中,抗CD25抗体或其片段与如本文所描述的底物缀合。在一个实施例中,使用抗CD25抗体分子或其片段从群体中去除T调节细胞,例如CD25+T细胞。在另一个实施例中,不去除CD25+细胞。

[0171] 另一个示例性方法包含提供免疫效应细胞(例如,T细胞)群体,并富集CD8+细胞群体并且随后富集CD4+细胞群体。在一个实施例中,使用抗CD8和抗CD4抗体或其片段或CD8结合配体或CD4结合配体富集CD8+和CD4+T细胞群体。在一个实施例中,抗CD4或抗CD8抗体或其片段或CD4或抗CD8结合配体与底物(例如,珠粒)缀合,或以其它方式涂覆在底物(例如,珠粒)上。在一个实施例中,抗CD4抗体或抗CD8或其片段与如本文所描述的底物缀合。

[0172] 在一个实施例中,所述方法进一步包括用一种或多种载体转导来自群体的细胞,所述载体包括编码如本文所描述的融合蛋白、CAR或TCR的核酸。在一个实施例中,载体选自由以下组成的组:DNA、RNA、质粒、慢病毒载体、腺病毒载体或逆转录病毒载体。在一个实施例中,用载体转导来自T细胞群体的细胞一次,例如,在从受试者的血液样品中获得免疫效应细胞群体之后的一天内,所述血液样品例如通过单采血液成分术获得。在一个实施例中,所述方法进一步包括从T细胞群体中产生瞬时表达外源性RNA的RNA工程化细胞群体。所述方法包括将体外转录的RNA或合成RNA引入到来自群体的细胞中,其中RNA包括编码含有LTBR结构域的融合蛋白、TCR或CAR的核酸。

[0173] 在另一个实施例中,所述方法进一步包括用一种或多种载体转导来自群体的细胞,所述载体包括编码包含如本文所描述的一个或多个LTBR结构域的CAR或TCR的核酸。在一个实施例中,载体选自由以下组成的组:DNA、RNA、质粒、慢病毒载体、腺病毒载体或逆转录病毒载体。在一个实施例中,用载体转导来自T细胞群体的细胞一次,例如,在从受试者的血液样品中获得免疫效应细胞群体之后的一天内,所述血液样品例如通过单采血液成分术获得。在一个实施例中,所述方法进一步包括从T细胞群体中产生瞬时表达外源性RNA的RNA工程化细胞群体。所述方法包括将体外转录的RNA或合成RNA引入到来自群体的细胞中,其中RNA包括编码包含如本文所描述的一个或多个LTBR结构域的CAR或TCR的核酸。

[0174] 在一个实施例中,本文所描述的经修饰的细胞被扩增。在一个实施例中,细胞在培养物中扩增几小时(例如,约2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、18、21小时)至约14天(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天)的时间段。在一个实施例中,细胞在培养下扩增3或4天,并且所得细胞比在相同培养条件下在培养下扩增9天的相同细胞更有效力。效力可以通过例如各种T细胞功能,例如增殖、靶细胞杀伤、细胞因子产生、激活、迁移或其组合来定义。

[0175] 治疗方法

[0176] 在某些方面,本文还提供了治疗受试者的癌症的方法。在某些实施例中,所述方法包含向受试者施用表达如本文所描述的融合蛋白的细胞,使得治疗受试者的癌症。在某些实施例中,细胞进一步表达CAR。在其它实施例中,细胞进一步表达TCR。如本文在描述治疗方法时所使用的,为了方便起见,LTBR用作示例性效应子增强基因。然而,在替代性实施例中,表3中的其它基因也在方法中用于经修饰的含有CAR或TCR的细胞。在一个实施例中,所述方法包含从患者获得细胞,如本文所描述地修饰细胞,并将细胞施用于患者。

[0177] 在某些实施例中,所述方法包含向受试者施用表达包含如本文所描述的一个或多个LTBR结构域的CAR或TCR的细胞,使得受试者的癌症得到治疗。在一个实施例中,所述方法包含从患者获得细胞,如本文所描述地修饰细胞,并将细胞施用于患者。

[0178] 在某些实施例中,所述方法包含向受试者施用表达包含来自如本文所描述的表3中的基因的一个或多个结构域的CAR或TCR的细胞,使得受试者的癌症得到治疗。在一个实施例中,所述方法包含从患者获得细胞,如本文所描述地修饰细胞,并将细胞施用于患者。

[0179] 如本文所使用的术语“癌症”是指以不受调节的细胞生长或复制为特征的任何疾病、病状、性状、基因型或表型。在某些实施例中,施用本文所公开的组合物,例如根据本文所公开的方法,治疗癌症。在某些实施例中,癌症选自由以下组成的组:肾上腺皮质癌、晚期癌症、肛门癌、再生障碍性贫血、胆道癌、膀胱癌、骨癌、骨转移瘤、脑瘤、脑癌、乳腺癌、儿童癌症、原发原因不明的癌症、卡斯特曼病(Castleman disease)、宫颈癌、结肠/直肠癌、子宫

内膜癌、食道癌、尤文氏肿瘤家族、眼癌、胆囊癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤、妊娠滋养细胞疾病、霍奇金病、卡波西肉瘤、肾细胞癌、喉癌和下咽癌、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、慢性粒单核细胞白血病、肝癌、肝细胞癌(HCC)、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺类癌肿瘤、皮肤淋巴瘤、恶性间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、口腔和口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、阴茎癌、垂体肿瘤、前列腺癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、成人软组织肉瘤、基底和鳞状细胞皮肤癌、黑色素瘤、小肠癌、胃癌、睾丸癌、喉癌、胸腺癌、甲状腺癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrommacroglobulinemia)、肾母细胞瘤、由癌症治疗引起的继发性癌症和其任何组合。可由经修饰的细胞(例如,LTBR CART或LTBR TCR-T细胞,或含LTBR的CART或TCR-T细胞)治疗的癌症的实例是血液学癌症。一方面,血液癌症包含但不限于白血病(如急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病和骨髓增生异常综合征)和恶性淋巴增生性病状,包含淋巴瘤(如多发性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin′s lymphoma)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt′s lymphoma)和小细胞和大细胞滤泡性淋巴瘤)。在其它实施例中,血液癌症可以包含例如白血病,例如AML或MDS的微小残留疾病(MRD)。其它癌症包含乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结直肠癌、食道癌、胃癌、膀胱癌、胰腺癌、肾癌、宫颈癌、肝癌、卵巢癌和睾丸癌。在其它实施例中,癌症是实体瘤癌症。在某些实施例中,癌症是图19或图20中列出的那些癌症之一。

[0180] 在某些实施例中,CAR选自阿基仑赛(**Yescarta®**)、布瑞基奥仑赛(Tecartus™)、艾基维仑赛(Abecma™)、利基迈仑赛(**Breyanzi®**)、替沙仑赛(**Kyrmriah®**)。

[0181] 自身免疫性疾病是由对身体的异常免疫攻击引起的病状,并且其大大增加了世界范围内的发病率、死亡率和医疗费用。由于T细胞在自身免疫性疾病的过程中发挥关键作用,因此出现了经工程化的T细胞疗法,并且所述疗法也被认为是克服当前自身免疫性疾病治疗中的障碍的潜在方法。自身反应或自身抗体在自身免疫性疾病的过程中发挥关键作用。因此,对T细胞进行工程化以表达嵌合自身抗体受体(CAAR)是治疗自身免疫性疾病的策略。在一个实施例中,CAR包括CAAR。参见例如,Zhang等人,超越癌症的嵌合抗原受体T细胞疗法:当前实践与未来展望(Chimeric antigen receptor T-cell therapy beyond cancer:current practice and future prospects),《免疫疗法(Immunotherapy)》,2020年9月;12(13):1021-1034.doi:10.2217/imt-2020-0009.电子版2020年7月30日,所述文献通过引用并入本文。自身免疫性疾病包含寻常性天疱疮(PV)(例如,DSG3-CAAR-T)和狼疮(例如,MuSK-CAAR-T)。其它自身免疫性疾病包含1型糖尿病、自身免疫性甲状腺疾病、类风湿性关节炎(RA)、炎症性肠病、结肠炎、系统性红斑狼疮和多发性硬化(MS)。参见例如,Chen等人,源自自身免疫性疾病中的CAR-T细胞治疗的免疫疗法(Immunotherapy Deriving from CAR-T Cell Treatment in Autoimmune Diseases),《免疫学研究杂志(Journal ofImmunology Research)》第2019卷,2019年12月31日,所述文献通过引用并入本文。可用本文所描述的组合物治疗的其它病状包含移植物抗宿主病(GVHD)和移植排斥。

[0182] 在另一个实施例中,受试者患有病毒驱动的癌症。在某些实施例中,所述病毒驱动的癌症选自以下:

[0183]

病毒	病状
爱泼斯坦巴尔病毒（Epstein-Barr Virus，EBV）	伯基特氏淋巴瘤

[0184]

乙型肝炎病毒（HBV）	肝癌
丙型肝炎病毒（HCV）	肝癌
人疱疹病毒 8（HH8）	卡波西氏肉瘤（Kaposi's Sarcoma）
人乳头瘤病毒（HPV）	宫颈癌、头颈癌、肛门癌、口腔癌、咽喉癌和阴茎癌
人 T 细胞嗜淋巴细胞病毒 1（HTLV）	成人 T 细胞白血病
梅克尔细胞多瘤病毒（Merkel Cell Polyomavirus）	皮肤癌（梅克尔细胞癌）

[0185] 一方面，所述方法包括将有效量的本文所描述的表达效应子增强基因的细胞（例如，LTBR CART或LTBR TCR-T细胞）或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞（含有LTBR的CART或TCR-T细胞）与有效量的另一种疗法组合施用于有需要的受试者。如本文所使用的，“组合”施用意味着在受试者患有病症的过程期间向受试者递送两种（或更多种）不同的治疗，例如，在受试者已经被诊断为患有所述病症之后并且在所述病症已经治愈或消除或治疗由于其它原因已经停止之前递送所述两种或更多种治疗。在一些实施例中，对一种治疗的递送在对第二治疗的递送开始时仍然发生，使得在施用方面存在重叠。这在本文中有时被称为“同时”或“同时递送”。在其它实施例中，对一种治疗的递送在对另一种治疗的递送开始之前结束。在任一情况的一些实施例中，治疗由于组合施用而更有效。例如，第二治疗更有效，例如，在较少的第二治疗的情况下看到相当的效果，或者相比于在不存在第一治疗的情况下施用第二治疗的情形下将看到的程度，第二治疗在更大程度上减少症状，或者在第一治疗的情况下看到类似情形。在一些实施例中，递送使得症状或与病症相关的其它参数的减少大于在不存在另一种治疗的情况下递送的一种治疗将观察到的减少。两种治疗的作用可以是部分加性的、完全加性的或大于加性的。递送可以使得在递送第二治疗时仍然可检测到所递送的第一治疗的效果。

[0186] 本文所描述的表达效应子增强基因的细胞（例如，LTBR CART或LTBR TCR-T细胞）或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞（含有LTBR的CART或TCR-T细胞）和所述至少一种另外的治疗剂可以在相同或单独的组合物中同时施用或顺序施用。对于顺序施用，可以首先施用本文所描述的表达效应子增强基因的细胞（例如，LTBR CART或LTBRTCR-T细胞）细胞，并且可以其次施用另外的药剂，或者施用顺序可以颠倒。

[0187] 表达效应子增强基因的细胞（例如，LTBR CART或LTBR TCR-T细胞）或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞（含有LTBR的CART或TCR-T细胞）和/或其它治疗剂、手术或模态可以在病症活跃的时间段期间，或在疾病缓解或疾病不太活跃的时间段期间施用。表达效应子增强基因的细胞（例如，LTBR CART或LTBR TCR-T细胞）或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞（含有LTBR的CART或TCR-T细胞）可以在其它治疗之前、与治疗同时、在治疗之后或在病症缓解期间施用。

[0188] 在组合施用时，表达效应子增强基因的细胞（例如，LTBRCART或LTBRTCR-T细胞）或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞（含有LTBR的CART或TCR-T细胞）和另外的药剂（例如，第二

药剂或第三药剂)或全部均可以以比单独使用的每种药剂,例如作为单一疗法的量或剂量更高、更低或相同的量或剂量施用。在某些实施例中,表达效应子增强基因的细胞(例如,LTBR CART或LTBR TCR-T细胞)或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞(含有LTBR的CART或TCR-T细胞)、另外的药剂(例如,第二药剂或第三药剂)或全部的施用量或剂量比单独使用的每种药剂,例如作为单一疗法的量或剂量低(例如,至少20%、至少30%、至少40%或至少50%)。在其它实施例中,表达效应子增强基因的细胞(例如,LTBRCART或LTBRTCR-T细胞)或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞(含有LTBR的CART或TCR-T细胞)、另外的药剂(例如,第二药剂或第三药剂)或全部的量或剂量比用于实现相同的治疗作用所需的单独使用的每种药剂,例如作为单一疗法的量或剂量低(例如,低至少20%、至少30%、至少40%或至少50%)。

[0189] 在另外的方面,本文所描述的表达效应子增强基因的细胞(例如,LTBR CART或LTBR TCR-T细胞)或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞(含有LTBR的CART或TCR-T细胞)可以与外科手术、化疗、辐射、如环孢霉素(cyclosporin)、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤(methotrexate)、麦考酚酯(mycophenolate)和FK506等免疫抑制剂、抗体或如CAMPATH等其它免疫清除剂、抗CD3抗体或其它抗体疗法、cytoxan、氟达拉滨(fludarabine)、环孢菌素、FK506、雷帕霉素(rapamycin)、麦考酚酸(mycophenolic acid)、类固醇、FR901228、细胞因子、辐照或肽疫苗,如Izumoto等人2008《神经外科杂志(J Neurosurg)》108:963-971中所描述的在治疗方案中组合使用。

[0190] 在某些情况下,如本文所描述的表达效应子增强基因的细胞(例如,LTBRCART或LTBR TCR-T细胞)或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞(含有LTBR的CART或TCR-T细胞)与其它治疗剂组合,如其它抗癌剂、抗过敏剂、止吐剂(或镇吐药)、止痛药、细胞保护剂和其组合。

[0191] 在一个实施例中,如本文所描述的表达效应子增强基因的细胞(例如,LTBRCART或LTBR TCR-T细胞)或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞(含有LTBR的CART或TCR-T细胞)可以与化学治疗剂组合使用。示例性化学治疗剂包含蒽环类(例如,多柔比星(doxorubicin)(例如,脂质体多柔比星))、长春花生物碱(例如,长春花碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine))、烷基化剂(例如,环磷酰胺、达卡巴嗪(decarbazine)、美法仑(melphalan)、异环磷酰胺(ifosfamide)、替莫唑胺(temozolomide))、免疫细胞抗体(例如,阿伦单抗(Alemtuzamab)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、利妥昔单抗(rituximab)、奥法木单抗(ofatumumab)、托西莫单抗(tositumomab)、本妥昔单抗(Brentuximab))、抗代谢物(包含,例如,叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂(例如,氟达拉滨))、mTOR抑制剂、TNFR糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白(GITR)激动剂、蛋白酶体抑制剂(例如,阿克拉霉素A(aclacinomycinA)、胶霉毒素(gliotoxin)或硼替佐米(bortezomib))、免疫调节剂,如沙利度胺(thalidomide)或沙利度胺衍生物(例如,来那度胺(lenalidomide))或检查点抑制剂(例如,PD-1或PD-L1抑制剂,例如,派姆单抗(Pembrolizumab)(可瑞达(Keytruda))、纳武单抗(Nivolumab)(欧狄沃(Opdivo))、西米普利单抗(Cemiplimab)(利伯塔约(Libtayo))、阿特朱单抗(Atezolizumab)(特森特里克(Tecentriq))、阿维鲁单抗(Avelumab)(巴文西亚(Bavencio))、德瓦鲁单抗(Durvalumab)(因芬齐(Imfinzi)))。

[0192] 考虑用于组合疗法的一般化学治疗剂包含阿那曲唑(anastrozole)(**Arimidex®**)、比卡鲁胺(bicalutamide)(**Casodex®**)、硫酸博来霉素(bleomycin sulfate)

(Blenoxane®)、白消安(busulfan)(Myleran®)、白消安注射剂(Busulfex®)、卡培他滨(capecitabine)(Xeloda®)、N4-戊氧基羰基-5-脱氧-5-氟胞嘧啶、卡铂(carboplatin)(Paraplatin®)、卡莫司汀(carmustine)(BiCNU®)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)(Leukeran®)、顺铂(cisplatin)(Platinol®)、克拉屈滨(Leustatin®)、环磷酰胺(Cytoxan®或Neosar®)、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯苷(Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂质体注射剂(DepoCyt®)、达卡巴嗪(dacarbazine)(DTIC-Dome®)、放线菌素(dactinomycin)(放线菌素D,Cosmegan)、盐酸柔红霉素(Cerubidine®)、柠檬酸柔红霉素脂质体注射剂(DaunoXome®)、地塞米松(dexamethasone)、多西他赛(docetaxel)(Taxotere®)、盐酸多柔比星(Adriamycin®、Rubex®)、依托泊苷(etoposide)(Vepesid®)、磷酸氟达拉滨(Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®, Efudex®)、氟他胺(Eulexin®)、替扎西滨(tezacitibine)、吉西他滨(Gemcitabine)(二氟脱氧西替丁)、羟基脲(Hydrea®)、伊达比星(Idarubicin)(Idamycin®)、异环磷酰胺(IFEX®)、伊立替康(irinotecan)(Camptosar®)、L-天冬酰胺酶(ELSPAR®)、亚叶酸钙、美法仑(Alkeran®)、6-巯基嘌呤(Purinethol®)、甲氨蝶呤(Folex®)、米托蒽醌(mitoxantrone)(Novantrone®)、麦塔罗(mylotarg)、紫杉醇(Taxol®)、菲尼克斯(phoenix)(钇90/MX-DTPA)、喷司他汀(pentostatin)、具有卡莫司汀植入物的聚苯丙生20(Gliadel®)、柠檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate)(Nolvadex®)、替尼泊苷(teniposide)(Vumon®)、6-硫鸟嘌呤、噻替哌(thiotepa)、替拉扎明(tirapazamine)(Tirazone®)、注射用盐酸拓扑替康(topotecan hydrochloride for injection)(Hycamptin®)、长春花碱(Velban®)、长春新碱(Oncovin®)和长春瑞滨(Navelbine®)。

[0193] 用本文所描述的化学治疗剂和表达效应子增强基因的细胞(例如,LTBR CART或LTBR TCR-T细胞)或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞(含有LTBR的CART或TCR-T细胞)的组合进行的治疗可以用于治疗本文所描述的血液学癌症,例如AML。在实施例中,化学治疗剂和表达效应子增强基因的细胞(例如,LTBR CART或LTBRTCR-T细胞)或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞(含有LTBR的CART或TCR-T细胞)的组合可用于靶向,例如杀伤癌症干细胞,例如白血病干细胞,例如在患有AML的受试者体内靶向。在实施例中,化学治疗剂和表达效应子增强基因的细胞(例如,LTBRCART或LTBR TCR-T细胞)或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞(含有LTBR的CART或TCR-T细胞)的组合可用于治疗微小残留疾病(MRD)。MRD是指在治疗,例如化疗期间或在治疗之后,在受试者体内残留的少量癌细胞。MRD通常是复发的主要原因。本发明提供了用于治疗癌症,例如MRD的方法,所述方法包括组合施用化学治疗剂和表达效应子增强基因的细胞(例如,LTBRCART或LTBRTCR-T细胞)或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞(含有LTBR的CART或TCR-T细胞),例如,如本文所描述的。

[0194] 在一实施例中,在施用表达效应子增强基因的细胞(例如,LTBR CART或LTBR TCR-T细胞)或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞(含有LTBR的CART或TCR-T细胞)之前施用化学治疗剂。在期望多于一次施用化学治疗剂的化疗方案中,化疗方案在施用表达效应子增强基因的细胞(例如,LTBR CART或LTBR TCR-T细胞)或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞(含有LTBR的CART或TCR-T细胞)之前开始或完成。在实施例中,在施用表达效应子增强基因的细胞(例如,LTBRCART或LTBRTCR-T细胞)或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞(含有LTBR的CART

或TCR-T细胞)之前至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、20天、25天或30天施用化学治疗剂。在实施例中,在施用表达效应子增强基因的细胞(例如,LTBR CART或LTBR TCR-T细胞)或表达含有LTBR的CAR/TCR的细胞(含有LTBR的CART或TCR-T细胞)之前至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、20天、25天或30天开始或完成化疗方案。

[0195] 当指示“免疫有效量”、“抗肿瘤有效量”、“肿瘤抑制有效量”或“有效量”时,要施用的本发明组合物的精确量可以由医师考虑年龄、体重、肿瘤大小、感染或转移程度方面的个体差异以及患者(受试者)的病状来确定。通常可以说,包括本文所描述的T细胞的药物组合物可以以10^4至10^9个细胞/kg体重,在一些实例中10^5至10^6个细胞/kg体重,包含那些范围内的所有整数值的剂量施用。还可以按这些剂量多次施用T细胞组合物。细胞可以通过使用免疫疗法中已知的输注技术来施用(参见例如,Rosenberg等人,《新英格兰医学杂志(New Eng.J.of Med.)》319:1676,1988)。如本文所使用的,术语药剂的“有效量”是足以产生有益或期望的结果例如临床结果的量,并且因此,“有效量”取决于其应用的环境。例如,在施用治疗肿瘤的药剂的情况下,与未施用药剂获得的应答相比,药剂的有效量是例如足以减小或降低肿瘤大小或抑制肿瘤生长的量。术语“有效量”可以与“有效剂量”、“治疗有效量”或“治疗有效剂量”互换使用。

[0196] 本文还提供了用组合疫苗对受试者进行疫苗接种的方法,所述组合疫苗包含编码至少一种效应子增强基因和至少一种病毒蛋白的至少两种核酸序列。在一个实施例中,效应子增强基因是LTBR。在另一个实施例中,病毒蛋白是冠状病毒刺突蛋白。一些实施例提供了疫苗,所述疫苗包括在阳离子脂质纳米颗粒(LNP)内调配的具有编码效应子增强基因的开放阅读框的RNA多核苷酸、具有编码效应子增强基因的开放阅读框的RNA多核苷酸、病毒蛋白和药学上可接受的载体或赋形剂。本文所描述的疫苗(例如LNP包封的mRNA疫苗)在接种疫苗的受试者的血液或血清中产生抗原特异性抗体的预防和/或治疗有效水平、浓度和/或滴度。参见例如US2018/0311336A1,所述文献通过引用整体并入本文。

[0197] 如本文所使用的,术语“治疗(treatment)”和其变体,如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”是指试图改变正被治疗的个体的自然进程的临床干预,并且可以被执行以用于预防或者在临床病理学进程期间执行。治疗的期望的效果包含但不限于预防或减少疾病发生或复发、减轻症状、减少疾病的任何直接或间接病理性后果、降低疾病进展速率、改善或缓和疾病状态以及缓解或改进预后。在某些实施例中,本文所描述的组合物用于延缓疾病的发展或减缓疾病的进展。

[0198] 同样,如本文所使用的,术语“癌症的治疗”或“治疗癌症”可以用许多不同的参数来描述,包含但不限于,与对照相比,患有癌症的动物中的肿瘤大小的减小、患有癌症的动物中的肿瘤生长或增殖的减少、预防转移或减少转移的程度和/或延长患有癌症的动物的存活期。在某些实施例中,治疗引起远处复发或转移的风险降低。

[0199] 关于本文所提供的本发明的描述,在另一个实施例中,预期本文所描述的组合物中的每种组合物在本发明的方法中是有用的。另外,还预期在另一个实施例中,本文所描述的可用于所述方法的组合物中的每种组合物本身也是本发明的实施例。

[0200] 提供以下实例仅为了说明目的,并且本发明绝不应理解为限制于此实例,而是应理解为涵盖由于本文所提供的教导而变得明显的任何和所有变化。

[0201] 实例

[0202] 实例1:材料和方法

[0203] 原代人T细胞的分离和培养

[0204] 根据IRB豁免方案,由纽约血液中心(New York Blood Center)收集并从纽约血液中心购买含有未经鉴定的健康供体的外周血的标准血沉棕黄层。所有供体提供了知情同意书。使用Lymphoprep(干细胞公司(Stemcell))梯度离心从血沉棕黄层中分离外周血单核细胞(PBMC)。对于大多数测定,$CD8^+$和$CD4^+$是从同一供体中依次分离的。首先,使用EasySep人CD8阳性选择试剂盒II(干细胞公司)通过磁性阳性选择分离$CD8^+$T细胞。然后,使用EasySep人$CD4^+$T细胞分离试剂盒(干细胞公司)通过阴性磁性选择从所得流过液中分离$CD4^+$T细胞。使用EasySep人γ/δT细胞分离试剂盒(干细胞公司)通过磁性阴性选择分离γδT细胞。在分离之后,立即将T细胞重悬于T细胞培养基中,所述培养基由补充有10ng ml^{-1}重组人IL-2(干细胞公司)的Immunocult-XF T细胞扩增培养基(干细胞公司)组成。

[0205] 用Immunocult人CD3/CD28 T细胞激活剂(干细胞公司)激活T细胞,使用25μl/10^6个细胞/ml。通常,在分离之后24小时用浓缩的慢病毒转导T细胞。对于一些实验,T细胞在分离之后24小时用体外转录的mRNA电穿孔或者在分离之后48小时用Cas9蛋白电穿孔。在分离之后72小时,用2μg·ml^{-1}嘌呤霉素选择慢病毒转导的T细胞。

[0206] 每2-3天,分裂T细胞或更换培养基,以维持1×10^6-2×10^6个细胞/ml的细胞密度。在培养期间,将慢病毒转导的T细胞维持在含有2μg·ml^{-1}嘌呤霉素的培养基中。T细胞在分离之后14至21天之间用于表型或功能测定,或冷冻保存在Bambanker细胞冷冻培养基(Bulldog生物公司(Bulldog Bio))中。γδT细胞在功能测定之前根据制造商的建议使用抗Vγ9 PE抗体(百进生物公司(Biolegend))和抗PE微珠(美天旎生物技术公司(Miltenyi Biotec))在存在蛋白激酶抑制剂达沙替尼(dasatinib)的情况下进一步纯化,以预防TCR交联导致的激活诱导的细胞死亡[42]。根据Perlmutter癌症中心机构审查委员会批准的方案,从Perlmutter癌症中心获得患有弥漫性大B细胞淋巴瘤的患者的PBMC(S14-02164)。

[0207] 载体设计和分子克隆

[0208] 使用Gibson组装(NEB)克隆所有使用的载体。对于图1A至图1D所示的实验,使用了来自pHAGE质粒的慢病毒主链[14]。对于所有其它实验,使用来自lentiCRISPRv2(Addgene 52961)的主链。对ORF进行PCR扩增,用于从用于筛选的基因组规模的文库中克隆。

[0209] 在通过PCR添加Gibson突出端之后,将ORF和P2A-puro插入到XbaI-和EcoRI切割的lentiCRISPRv2中。使用PacI和NheI消化从lentiCRISPRv2中去除sgRNA盒。对于LTBR过表达和敲除实验,没有去除sgRNA盒。CAR被合成为gBlock(IDT)。对于CAR-ORF克隆,首先将CAR-P2A-puro-T2A(部分)插入到XbaI-和EcoRI切割的lentiCRISPRv2中。对于后续ORF插入,用位于部分T2A和EcoRI内的HpaI切割质粒。以下载体保藏到Addgene:pOT_01(lenti-EFS-LTBR-2A-puro,Addgene 181970)、pOT_02(lenti-EFS-tNGFR-2A-puro,Addgene 181971)、pOT_03(lenti-EFS-FMC6.3-28z-2A-puro-2A-LTBR,Addgene 181972)、pOT_04(lenti-EFS-FMC6.3-BBz-2A-puro-2A-LTBR,Addgene 181973)、pOT_05(lenti-EFS-FMC6.3-28z-2A-puro-2A-tNGFR,Addgene 181974)和pOT_06(lenti-EFS-FMC6.3-BBz-2A-puro-2A-tNGFR,Addgene 181975)。

[0210] 核酸酶和CRISPR向导RNA设计

[0211] 所有sgRNA是使用向导(GUIDES)网络工具设计的[43]。选择了靶向初始蛋白质编码外显子的向导(在向导(GUIDES)中启用了靶向蛋白质家族结构域的偏好)以及最大限度地减少脱靶评分和最大限度地提高在靶评分。对于Cas9核酸酶核转染,使用经纯化的sNLS-SpCas9-sNLS核酸酶(Aldevron公司(Aldevron))。

[0212] 用于配对末端测序的ORF文库质粒的制备

[0213] 使用Endura电感受态细胞(卢西根公司(Lucigen))重新扩增了先前描述的基因组规模的ORF文库[14]。通过配对末端测序确认ORF和匹配条形码的同一性。简而言之,首先用I-SceI大核酸酶将质粒线性化,所述大核酸酶在条形码的下游切割。然后,使用TnY转座酶标记线性化的质粒[44]。然后,使用与由TnY引入的柄(handle)结合的正向引物和与条形码下游的序列结合的反向引物,在PCR反应中扩增片段化的质粒。所有转座子和PCR引物寡核苷酸由IDT合成。在NextSeq 500上对所得扩增子进行测序。使用STARv.2.7.3a将正向读段(含有ORF)映射至GRCh38.101 CDS转录组注释(映射质量≥10)[45]。使用配对末端读段,还捕获了恒定质粒序列下游的24个核苷酸条形码。将ORF-条形码组合制成表格,并通过排除任何可能由测序或PCR错误引起的虚假配对来进一步整理此表格。具体地,进行排列测试以鉴定随机机会预期的ORF-条形码组合的最大数量,之后仅保留计数超过此最大数量的ORF-条形码组合。从参考中排除了所有非编码元素,并且然后折叠莱文斯坦(Levenshtein)距离小于2的条形码。

[0214] 细胞培养

[0215] HEK293FT细胞从赛默飞世尔科技公司(ThermoFisherScientific)获得并在补充有10%血清Plus-II(赛默飞世尔科技公司)的杜尔贝科改良伊格尔培养基(Dulbecco′smodified Eagle′s medium,DMEM)中培养。Nalm6、Jurkat和BxPC3细胞从ATCC获得并在补充有10%血清Plus-II的RPMI-1640中培养。Capan-2细胞从ATCC获得并在补充有10%血清Plus-II的McCoy的培养基中培养。对于γδ共温育实验,将细胞系用50μM唑来膦酸(西格玛公司(Sigma))预处理24小时。使用MycoAlert PLUS(龙沙公司(Lonza))对细胞系进行支原体常规检测并且结果为阴性。在这项研究中没有鉴定细胞系。

[0216] 慢病毒产生

[0217] 通过使用聚乙烯亚胺线性MW25000(波利塞斯公司(Polysciences))将第三代慢病毒转移质粒与包装质粒psPAX2(Addgene 12260)和包膜质粒pMD2.G(Addgene 12259)一起共转染到HEK293FT细胞中来产生慢病毒。在72小时之后,收集上清液,通过0.45-μm Steriflip-HV过滤器(密理博公司(Millipore))过滤,并使用慢病毒沉淀溶液(Alstem公司(Alstem))浓缩病毒。将浓缩的慢病毒重悬于含有IL-2的T细胞培养基中并在-80℃下储存。

[0218] 汇集的ORF文库筛选

[0219] 对于汇集的ORF文库筛选,$CD4^+$和$CD8^+$T细胞从来自3个健康供体的至少500×10^6个PBMC中分离。用于转导的慢病毒的量被滴定以产生20%-30%的转导效率,以最小化多个ORF被引入到单细胞中的概率。将细胞维持在含有2μg·ml-1嘌呤霉素的T细胞培养基中,并且每2-3天计数一次,以维持1×10^6-2×10^6细胞/ml的细胞密度。在分离之后的第14天,收集T细胞,计数,用5μM CFSE(百进生物公司)标记,并用CD3/CD28激活剂(干细胞公司)以1.56μl/1×10^6个细胞刺激。在此步骤中,将表示1,000倍文库覆盖范围的细胞等分试样冷冻以用作预刺激对照。在刺激4天之后,收集细胞并将表示1,000倍文库覆盖范围的细胞等分试样

冷冻以用作预分选对照。将剩余的细胞用LIVE/DEAD Violet细胞活力染料(赛默飞世尔科技公司)染色,并使用Sony SH800S细胞分选仪分选CFSE^{低}细胞(与分布的底部15%相对应)。分离基因组DNA,并且进行两轮PCR以扩增ORF条形码并添加Illumina衔接子[46]。

[0220] 汇集的ORF筛选分析

[0221] 对于大多数分析,在修剪和比对之前,将来自所有三个供体的相同数量的读段合并到每个箱中。在用Cutadapt v.1.13(-m 24-e 0.1-丢弃-未修剪)使用Bowtie v.1.1.2(-v1-m 1-最佳-层)进行衔接子修剪之后,将条形码映射到参考文库[47],48。所有后续分析在RStudio v.1.1.419中与R 4.0.0.2一起进行。为了计算单独地条形码富集,将条形码计数相对于每个样品的总读段数量(添加了假计数)归一化并进行$\log_2$转化。为了计算ORF富集,在归一化和$\log_2$转化之前,原始条形码计数首先被基因折叠。

[0222] 在条形码和基因水平两者下进行了富集分析。使用MAGeCK[49]对条形码富集进行统计分析,将CFSE^{低}样品与对应的输入(预刺激)进行比较,使用$CD4^+$和$CD8^+$作为复制品。使用DESeq2[50]对ORF富集进行统计分析。通过将条形码折叠成对应的基因来获得原始基因计数。将CFSE^{低}样品与对应的输入(预刺激和预分选两者)进行比较,使用$CD4^+$和$CD8^+$作为复制品。使用topGO包[51]对通过DESeq2标准($\log_2$转化的变化倍数>0.5,P_{adj}<0.05)的基因进行GO富集(生物过程)。对于在CFSE^{低}筛选中富集的基因(DESeq2分析),在CD3/CD28刺激之后,使用来自免疫细胞eQTL、表达、表观基因组的数据库的数据将这些基因与差异表达的基因重叠(DICE;https://dice-database.org/)[41]。对于差异表达的基因,使用以下DICE数据集:'T细胞,CD4,原初'相对于'T细胞,CD4,原初[激活的]'、'T细胞,CD8,原初'相对于'T细胞,CD8,原初[激活的]'。DICE数据集中给出了显著的差异表达(P_{adj}<0.05)。

[0223] 增殖测定

[0224] 在分离之后的第14天收集经转导的T细胞,计数并以2.5×10^4个细胞/孔铺板在圆底96孔板中,每次转导2组一式三份的孔。将一组一式三份的孔在补充有10ng ml^{-1}IL-2的Immunocult-XF T细胞扩增培养基中培养,并且另一组一式三份的孔进一步补充有1.56μl CD3/CD28激活剂/1 ml的培养基。将细胞培养4天,并且然后收集并用LIVE/DEAD Violet细胞活力染料染色。在流式细胞术采集之前,将细胞重悬于含有10%v/v精确计数珠粒(百进生物公司)的D-PBS中。为了定量,将活细胞事件的数量相对于每个样品的珠粒事件的数量归一化。然后,对于每个ORF,用补充有CD3/CD28激活剂的孔中活细胞的归一化数量除以对照孔中活细胞的平均数量,以定量T细胞增殖。为了能够在供体与$CD4^+$/$CD8^+$T细胞之间进行比较,用给定ORF转导的T细胞的增殖最终相对于匹配的tNGFR对照的增殖归一化。

[0225] 除了计数珠粒测定之外,还使用染料稀释测定来测量增殖。对于此测定,在分离之后第14天收集经转导的T细胞,用D-PBS洗涤,并且然后在室温下用D-PBS中的5μM CellTrace Yellow(CTY)标记20分钟。通过用五倍过量的补充有10%血清Plus-II的RPMI-1640洗涤来去除过量的染料。然后将标记的细胞以2.5×10^4个细胞/孔铺板在圆底96孔板中。在补充的Immunocult-XF T细胞扩增培养基(也就是说,不含IL-2)中培养一组一式三份的孔,并且另一组一式三份的孔补充有10ng ml^{-1}IL-2和1.56μlCD3/CD28激活剂/1ml的培养基。将细胞培养4天,并且然后收集并用LIVE/DEAD Violet细胞活力染料染色。为了对增殖指数进行定量,首先在FlowJo(Treestar公司(Treestar))中的活T细胞上对事件进行门控,并使用flowFit和flowCore包将其导出用于R/RStudio中的进一步分析[52]。未经刺激的细胞

用于确定亲代群体大小和定位,以说明不同样品之间染色强度的差异。然后将这些拟合的亲代群体参数用于拟合匹配的受刺激样品的CTY图谱,建模为高斯分布(Gaussian distribution),假设细胞分裂和染料稀释引起的$\log_2$距离峰。目测检查拟合的CTY图谱与原始CTY图谱的一致性,并用于计算增殖指数。增殖指数被定义为所有代中细胞的总和除以在测定开始时存在的亲代细胞的计算数量。

[0226] 细胞表面和细胞内标志物的流式细胞术

[0227] 对于CD25(IL2RA)和CD1 54(CD40L)定量,将T细胞在染色之前用CD3/CD28激活剂(6.25μl/10^6个细胞)再刺激6小时(CD8$^+$中的CD154染色)或24小时(CD4$^+$和CD8$^+$两者中的CD25染色,以及CD4$^+$中的CD154染色)。对于Ki-67和7-氨基-放线菌素D(7-AAD)染色,将T细胞在不含IL-2的Immunocult-XFT细胞扩增培养基中静置过夜,并且然后用CD3/CD28激活剂(25μl/10^6个细胞)激活24小时。在其它情况下,T细胞在没有刺激的情况下进行染色。为了检测分泌的蛋白质,用CD3/CD28激活剂(25μl/10^6个细胞)(LTA、LIGHT)刺激T细胞24小时,并且在刺激的最后6小时(IL12B、LTA、LIGHT)包含蛋白质转运抑制剂布雷菲德菌素A(brefeldinA)(5μgml^{-1})和莫能菌素(monensin)(2μM)。

[0228] 首先,收集细胞,用D-PBS洗涤并用LIVE/DEAD Violet细胞活力染料在室温下黑暗中染色5分钟,随后在冰上进行表面抗体染色,持续20分钟。在表面抗体染色(在适用的情况下)之后,将细胞用PBS洗涤,并在索尼(Sony)SH800S细胞分选仪上采集或进行细胞内染色。对于细胞内染色,将细胞重悬于适当的固定缓冲液中。以下固定缓冲液用于特定蛋白质检测:用于IL12B和MS4A3染色的固定缓冲液(百进生物公司);用于BATF、TCF1和FLAG染色的真核转录因子固定(百进生物公司);以及用于Ki-67的FoxP3/转录因子固定试剂(eBioscience公司(eBioscience))。在重悬于固定缓冲液中之后,将细胞在室温下在黑暗中温育1小时。在温育之后,将细胞在适当的透化缓冲液中洗涤两次。使用以下透化缓冲液:用于IL12B和MS4A3染色的细胞内染色透化洗涤缓冲液(百进生物公司);用于BATF、TCF1和FLAG染色的真核Perm缓冲液(百进生物公司);以及用于Ki-67的FoxP3/转录因子透化缓冲液(eBioscience公司)。在透化之后,将细胞用特异性抗体或同种型对照在黑暗中在室温下染色30分钟。最后,将细胞在适当的透化缓冲液中洗涤两次,并在索尼SH800S流式细胞仪上采集。对于细胞周期分析,将细胞在采集之前立即用0.5μg ml^{-1}7-AAD进一步染色5分钟。使用适当的同种型、荧光减一和生物对照进行门控。通常,每个样品记录5,000-10,000个实时事件。

[0229] 磷酸化蛋白质的流式细胞术检测

[0230] 在检测磷酸化蛋白质之前,将T细胞在不含IL-2的Immunocult-XF T细胞扩增培养基中静置24小时。用CD3/CD28激活剂(25μl/10^6个)刺激静息的细胞,刺激时间在对应的图中指示。在刺激时间段之后,将细胞立即用1:1体积比率的预热固定缓冲液(百进生物公司)在37℃下固定15分钟,并用细胞染色缓冲液(D-PBS+2%FBS)洗涤两次。按照制造商的方案,将细胞重悬于剩余体积中,并在1ml的预冷的True-Phos Perm缓冲液(百进生物公司)中透化,同时涡旋。将细胞在-20℃下在True-Phos Perm缓冲液中温育60分钟。在透化之后,将细胞用细胞染色缓冲液洗涤两次,并用抗CD4、抗CD8、抗RELA和抗磷酸-RELA抗体(或同种型对照)在室温下染色30分钟。染色后,将细胞在细胞染色缓冲液中洗涤两次,并在索尼SH800S细胞分选仪上采集。对CD4$^+$或CD8$^+$细胞进行门控,并使用适当的同种型和生物对照确定RELA

和磷酸-RELA的水平。

[0231] 蛋白质和磷酸化蛋白质的蛋白质印迹检测

[0232] 收集表达tNGFR或LTBR的T细胞,用CD3/CD28激活剂(25μl/10^6个细胞)静息或刺激15分钟,用1倍D-PBS洗涤,并在存在蛋白酶抑制剂混合物(Bimake公司(Bimake)B14001)和磷酸酶抑制剂混合物(细胞信号传导技术公司(Cell Signaling Technologies)5872S)的情况下用TNE缓冲液(10mMTris-HCl,pH 7.4,150mM NaCl,1mM EDTA,1%Nonidet P-40)在冰上裂解1小时。将细胞裂解物以10,000g离心10分钟,并且用BCA测定(赛默飞世尔科技公司)确定蛋白质浓度。将等量的细胞裂解物(25mg)在Tris-甘氨酸SDS样品缓冲液(赛默飞世尔科技公司)中变性,并装载到Novex4-12或4%-20%Tris-甘氨酸凝胶(赛默飞世尔科技公司)上。PageRuler预染色蛋白质阶梯(赛默飞世尔科技公司)用于确定蛋白质大小。将凝胶在120V下在1倍Tris-甘氨酸-SDS缓冲液(IBI科技公司(IBI Scientific))中运行约120分钟。在存在补充有20%甲醇的预冷的1倍Tris-甘氨酸转移缓冲液(赛默飞世尔科技公司)的情况下,将蛋白质以100V转移到硝酸纤维素膜(伯乐公司)上,持续100分钟。

[0233] 用溶解于含1%吐温-20的1倍PBS(PBST)中的5%脱脂乳阻断免疫印迹,并分别与以下初级抗体在4℃下温育过夜:兔抗GAPDH(0.1mgml^{-1},细胞信号传导公司(Cell Signaling),2118S)、小鼠抗IKKα(1:1,000稀释度,细胞信号传导公司,3G12)、兔抗IKKβ(1:1,000稀释度,细胞信号传导公司,D30C6)、兔抗NF-κB p65(1:1,000稀释度,细胞信号传导公司,D14E12)、兔抗磷酸-NF-κB p65 Ser536(1:1,000稀释度,细胞信号传导公司,93H1)、小鼠抗-IκBα(1:1,000稀释度,细胞信号传导公司,L35A5)、兔抗磷酸-IκBαSer32(1:1,000稀释度,细胞信号传导公司,14D4)、兔抗NF-κB p100/p52(1:1,000稀释度,细胞信号传导公司,4882)和兔抗RELB(1:1,000稀释度,细胞信号传导公司,C1E4)。在初级抗体之后,将印迹与IRDye 680RD驴抗兔(0.2mg ml^{-1},LI-COR 926-68073)或IRDye 800CW驴抗鼠(0.2mgml^{-1},LI-COR926-32212)一起温育。使用Odyssey CLx(LI-COR)对印迹进行成像,并使用ImageJ v.1.52进行定量。

[0234] 细胞因子分泌的定量

[0235] 为了测量分泌的IFNγ和IL-2,首先收集T细胞并在不含IL-2的培养基中静置24小时。然后,对其进行计数,以2.5×10^4个细胞/孔铺在圆底96孔板中,并在不含IL-2、含或不含CD3/CD28激活剂(25μl/10^6个细胞)的培养基中温育24小时。然后,收集、稀释细胞上清液,并使用Infinite F200 Pro(Tecan公司(Tecan))读板器,通过酶联免疫吸附测定(人IL-2或IFNγDuoSet,R&D系统公司(R&D Systems))用于细胞因子定量。使用人细胞因子/趋化因子48-Plex发现测定阵列(Eve技术公司(Eve Technologies))对静息或经刺激的T细胞中分泌的细胞因子和趋化因子进行多重定量。

[0236] T细胞杀伤测定

[0237] 首先用编码EGFPd2PEST-NLS和嘌呤霉素抗性基因的慢病毒载体转导$CD19^+$Nalm6细胞[53]。在整个培养过程中,将经转导的细胞保持在嘌呤霉素选择中,以维持稳定的EGFP表达,并且嘌呤霉素仅在杀伤测定之前从培养基中去除。使用CD28柄、CD28跨膜和CD28信号传导结构域或具有4-1BB信号传导结构域和CD3ζ信号传导结构域的CD8柄和CD8跨膜结构域,用编码对CD19具有特异性的CAR的载体转导T细胞[54]。在转导之后十四天,将经转导的T细胞与5×10^4个Nalm6 GFP^+细胞以指定的效应子:靶比率一式三份组合在平坦96孔板中,所述板

在不含IL-2的Immunocult培养基中预涂有0.01％聚-1-鸟氨酸(EMD密理博公司(EMD Millipore))。然后使用Incucyte SX1对孔进行成像,使用20倍放大率并且每2小时采集4个图像,持续120小时。对于每个孔,整合的GFP强度相对于2小时时间点归一化,以允许细胞在铺板之后完全沉降。

[0238] 体外mRNA制备

[0239] 用于体外转录的模板由编码LTBR或tNGFR的质粒通过PCR产生,所得扩增子包含ORF上游的T7启动子。然后使用带有加帽的HiScribeT7ARCAmRNA试剂盒(NEB)将纯化的模板用于带有加帽和poly-A加尾的体外转录。

[0240] 原代T细胞核转染

[0241] 在激活之后24小时用体外转录的mRNA或在激活之后48小时用Cas9蛋白对经激活的T细胞进行核转染。收集细胞,在PBS中洗涤两次,并以5×10^5个细胞/20μl重悬于P3原代细胞Nucleofector溶液(龙沙公司)中。在重悬浮之后,立即添加1μg mRNA或10μgCas9(Aldevron公司)(不超过反应的10％v/v)并在4D-Nucleofector(龙沙公司)上使用EO-11 5程序对细胞进行核转染。在核转染之后,将细胞重悬于含有IL-2的预热的Immunocult培养基中,并在37℃下用5％CO2回收20分钟。在回收之后,将细胞以1×10^6个细胞/ml铺板,用于下游测定。

[0242] OverCITE-seq样品制备和测序

[0243] 对于单细胞测序,将$CD8^+$T细胞单独地用ORF转导,并分别在嘌呤霉素选择下保持14天。然后,将经转导的细胞组合并分成两种条件:一种仅在存在IL-2的情况下培养24小时;另一种进一步补充有6.25μl CD3/CD28激活剂/10^6个细胞。在刺激之后,收集细胞,计数并以2×10^7个细胞/ml重悬于染色缓冲液(含2％BSA+0.01％吐温-20的PBS)中。然后,添加10％(v/v)人TruStainFcXFc受体阻断溶液(百进生物公司)并将细胞在4℃下温育10分钟。在Fc受体阻断之后,将细胞浓度调节至5×10^6个细胞/ml,并将经刺激和未经刺激的细胞各自分成4种条件。每种条件接受不同的寡核苷酸缀合(条形码编码的)细胞哈希抗体,以允许在相同的10x Genomics Chromium泳道中汇集不同的条件[23]。在冰上共温育20分钟之后,将细胞用染色缓冲液洗涤3次,并使用台盼蓝排除法(Trypan blue exclusion)计数。细胞活力通常为约95％。

[0244] 然后,将用不同哈希抗体染色的细胞以相等的数量汇集在一起,并用以下寡核苷酸缀合的(条形码编码的)抗体染色,用于细胞表面抗原的定量:CD11c(0.1μg)、CD14(0.2μg)、CD16(0.1μg)、CD19(0.1μg)、CD56(0.2μg)、CD3(0.2μg)、CD45(0.01μg)、CD45RA(0.2μg)、CD45RO(0.2μg)、CD4(0.1μg)、CD8(0.1μg)、CD25(0.25μg)、CD69(0.25μg)和NGFR(0.25μg)(TotalSeq-C,百进生物公司)。将细胞在冰上染色30分钟,用染色缓冲液洗涤3次,重悬于PBS中,并通过40-μm细胞过滤器过滤。然后对细胞进行计数并将浓度调整至$1\times10^6ml^{-1}$。为了装载到10x Genomics Chromium中,将3×10^4个细胞与Chromium Next GEM单细胞5′v2主混合物(10x Genomics)组合,所述主混合物补充有与嘌呤霉素抗性盒结合的定制反向引物,用于在逆转录阶段增强ORF转录物捕获。将定制的反向引物以1:3比率添加到包含在主混合物中的poly-dT引物中。

[0245] 对于cDNA扩增,包含用于扩增样品哈希和表面抗原条形码的附加引物[23],以及与ORF下游的嘌呤霉素抗性盒结合的嵌套反向引物。在cDNA扩增之后,SPRI珠粒用于所得PCR

产物的大小选择:小尺寸(小于300bp)样品哈希和表面抗原条形码被物理地从较大的cDNA和ORF扩增子中分离出来用于下游处理。还处理了样品哈希和表面抗原条形码[22]。然后将扩增的cDNA分成三个条件,用于构建基因表达文库、αβTCR文库和ORF文库。使用与ORF下游结合的嵌套反向引物,对ORF文库进行类似于αβTCR文库的处理。使用高灵敏度DNA试剂盒(安捷伦公司(Agilent))在生物分析仪上验证产生的文库的质量。在NextSeq 500上对文库进行测序。对于基因表达文库,每个细胞产生了超过25,000个读段。对于其它文库,每个细胞产生了超过5,000个读段。

[0246] OverCITE-seq数据分析

[0247] 使用10x Genomics Cell Ranger 3.1.0获得基因表达唯一分子标识符(UMI)计数矩阵和TCR克隆型。使用kallisto v.0.46.0[55]和bustools v.0.39.3[56]产生哈希标签寡核苷酸(HTO)和抗体UMI计数矩阵。首先使用Bowtie2 v.2.2.8[57]将ORF读段与质粒参考进行比对,并索引到相关的ORF,之后使用kallisto和bustools产生UMI计数矩阵。使用中心对数比率(CLR)转化对所有模态进行归一化。使用HTODemux[58]功能鉴定细胞双重态和阴性,并且然后从下游分析中排除。HTODemux的UMI截止分位数经过优化,以使用值在0与1之间的网格搜索来最大化单重态回收率。ORF单重态使用MULTIseqDemux[59]进行鉴定。然后,排除了低质量基因表达指标的细胞,并去除了具有少于200个独特RNA特征或多于5%的映射到线粒体转录组的读段的细胞。

[0248] 然后将计数矩阵加载到Seurat v.4.0.1[60]中并用其进行分析。使用具有默认基因的CellCycleScoring函数进行细胞周期校正和基因表达数据的缩放,随后使用ScaleData函数缩放数据。然后使用JackStraw[61]对缩放和校正的数据进行主组分(PC)优化,其中选择所有PC,直到第一不显著PC用于聚类。使用基于共享最近邻(SNN)的聚类算法进行细胞的聚类,并使用UMAP维数降低[62]将簇PC投影到2D空间中进行可视化。使用FindAllMarkers函数进行簇标志物分析,假设集定义为至少25%的簇细胞中存在阳性和阴性标志物,并且与非簇细胞相比,$\log_2$转化变化倍数阈值为0.25。使用DESeq2[50]进行ORF的差异表达分析,以鉴定与NGFR(对照)细胞相比,表达ORF的细胞中的上调和下调的基因,其中差异表达被定义为使用Storey方法[63]计算的q<0.1的差异表达。

[0249] 整体RNA-seq和分析

[0250] 用CD3/CD28激活剂(25μl/10^6个细胞)刺激$CD4^+$和$CD8^+$LTBR或tNGFR转导的T细胞24小时,或者不受刺激(n=3个生物复制品)。使用Direct-zolRNA纯化试剂盒(Zymo公司(Zymo))提取总RNA。制备3′富集的RNA-seq文库,如之前所描述的[64]。简而言之,使用SMARTScribe逆转录酶(塔卡拉生物公司(Takara Bio))和含有部分Nextera柄的poly(dT)寡核苷酸逆转录RNA。然后使用OneTaq聚合酶(NEB)将所得cDNAPCR扩增3个周期,并使用自制转座酶TnY[44]在55℃下标记5分钟。之后,立即在MinElute柱(凯杰公司(Qiagen))上纯化标记的DNA,并使用OneTaq聚合酶和条形码编码的引物进行12个周期的PCR扩增。使用双重(0.5倍-0.8倍)SPRI净化(Agencourt公司(Agencourt))纯化PCR产物,并使用Tapestation(安捷伦公司)确定大小分布。使用v2.575周期试剂盒(配对末端)在NextSeq 500(因美纳公司(Illumina))上对样品进行测序。使用kallisto v.0.46.0[55]将配对末端读段与转录组(人Ensembl v.96参考[65])进行比对,并使用tximport包[66]加载到具有R4.0.0.2的RStudio 1.1.419中。使用DESeq2[50]进行差异基因表达分析。使用topGO包[51]对通过DESeq2标准($\log_2$转

化变化倍数＞1,Padj<0.05)的基因进行GO富集(生物过程)。

[0251] ATAC-seq文库制备

[0252] 用CD3/CD28激活剂(25μl/10^6个细胞)刺激$CD8^+$LTBR和tNGFR T细胞24小时,或者不受刺激(n＝2个生物复制品)。进行了整体ATAC-seq,如先前所描述的[44]。简而言之,在新鲜添加0.1％IGEPAL的RSB缓冲液(10mM Tris-HCL pH 7.4,3mM $MgCl_2$,10mM NaCl)中裂解细胞膜。在上下移液之后,通过在4℃下以500g离心5分钟来分离核。在弃去上清液之后,将核重悬于含有自制转座酶TnY蛋白[44]的标记DNA(TD)缓冲液[44]中,并在37℃下温育30分钟。在MinElute柱(凯杰公司)上纯化之后,使用自制Pfu X7 DNA聚合酶[44]和条形码编码的引物对标记的DNA进行12个周期的PCR扩增。将PCR产物通过1.5倍SPRI净化(Agencourt公司)纯化,并使用TapeStation(安捷伦公司)检查特性核小体条带模式。使用v2.575周期试剂盒(单末端)在NextSeq500(因美纳公司)上对样品进行测序。

[0253] ATAC-seq分析

[0254] 使用Bowtie2 v.2.4.4[57]将单末端读段与Gencode hg38主要组装[67]进行比对。然后,使用SAMtools v.1.9[68]过滤掉低映射质量(MAPQ<30)的比对,并且随后对过滤后的BAM文件[68]进行分选和索引。使用Picard v.4.1.8.1[69]去除了读段复制品。使用MACS3v.3.0.0[70]和默认参数(-g 2.7e9-q 0.05)调用峰。

[0255] 为了构建用于大部分下游分析的联合特征空间('联合峰'),开始使用BEDTools v.2.29.0(使用bedtools intersect)对生物复制品窄峰文件对进行交叉,仅保留在两个复制品中发现的峰[71]。在标记复制品之间的共享峰之后,使用bedtools merge合并每个共享峰处的生物复制品(至少1 bp重叠)。在这个新的峰BED文件中,每个共享峰包含在任何一个生物复制品中的峰下发现的所有序列。接下来,取这些峰文件(LTBR静息、LTBR刺激的、tNGFR静息、tNGFR刺激的)中每一个的联合;合并了具有至少1bp重叠的任何峰。使用联合峰,产生了峰读段计数矩阵(联合峰×ATAC样品),其中矩阵中的每个条目与指定样品中与此峰重叠的读段数量相对应,称之为每峰ATAC矩阵。重叠读段直接取自为每个样品提供比对的BAM文件(转换为BED)。因此,矩阵包含用于每个生物复制品的列。尽管样品在比对读段上差异极小,但通过每个样品中与TSS区重叠的读段数量来归一化矩阵中的每个条目。以这种方式,样品之间的任何读段或比对深度的差异将被适当地归一化。除了每峰ATAC矩阵之外,还如下构建了每基因ATAC矩阵:将基因的总ATAC读段指定为基因的起始或终止坐标的3kb内所有峰的每峰ATAC矩阵的归一化读段之和。

[0256] 将这两个ATAC矩阵(每峰和每基因)导入到Rv.4.1.1中,用于使用DESeq2 v.1.32.0进行基因和峰富集分析。为了在ATAC-seq与RNA-seq之间进行比较,使用经调整的P值＜0.05的统计阈值,并且log_2转化变化倍数＞0(用于ATAC或RNA的增加)或log_2转化变化倍数＜0(用于ATAC或RNA的减少)。对于转录因子基序分析,使用Chrom-VARv.1.14.072,如下所示:对于每个测试与对照条件,使用每峰矩阵的列和样品亚群以及联合特征空间来构建总结的实验对象。使用matchMotifs函数来注释转录因子基序。使用computeDeviations函数计算了测试与对照条件之间的富集偏差。

[0257] 为了在特定的基因组基因座处产生读段堆积轨迹,使用samtools merge汇集了来自生物复制品的去复制读段(BAM)。通过使用来自deeptools v.3.4.2的bamCoverage函数,并将scaleFactor设置为与所有其它样品聚集体73相比,在汇集的生物复制品中发现的TSS

的相对数量,从而将这些汇集的复制品BAM文件转换为bigWig文件。使用bigWig文件,用pyGenomeTracks v.3.6[74]绘制读段堆积。

[0258] 最后,对染色质可及性增加的基因附近的ATAC峰进行了k平均值聚类。首先,在ATAC每基因矩阵上使用DEseq2,在两个比较中的任何一个中鉴定了$\log_2$转化变化倍数>1并且经调整的P值<0.05的基因(也就是说,染色质可及性增加的基因):(1)经刺激的LTBR相对于经刺激的tNGFR;(2)LTBR静息相对于tNGFR静息。在鉴定这些基因之后,分离了3kb的基因体内的每峰ATAC矩阵中的所有可及性峰;来自每峰ATAC矩阵的这个峰亚群用作聚类的输入。然后,使用deeptools(computeMatrix和plotHeatmap函数)对ATAC峰的这个亚群进行k平均值聚类,其中k=4个簇并且读段窗口为6kb。

[0259] 统计学分析

[0260] 根据数据类型(取决于分布的正态性),使用双尾未配对斯图登氏t测试(Student′st-test)或曼-惠特尼测试(Mann-Whitneytest)对两个组之间的数据进行比较。除非另有说明,否则小于或等于0.05的P值被认为在所有分析中具有统计学意义,并且在多重比较中不进行校正。在需要多重比较校正的情况下,使用Benjamini-Hochberg方法调整P值。除非另有说明,否则所有组的结果都表示为平均值±s.e.m.。在Prism(GraphPad)和RStudio(Rstudio PBC)中进行统计分析。使用FlowJo v.10.7.1(Treestar公司(Treestar))分析流式细胞术数据。

[0261] 实例2:T细胞增殖的合成驱动因子的基因组规模筛选

[0262] 使用条形码编码的人ORF的慢病毒文库,在原代人$CD4^+$和$CD8^+$T细胞中进行了基因组规模的功能获得筛选。表明具有最强增殖表型的T细胞富含已知和未知的免疫应答调节剂两者,其中许多通常不由外周T细胞表达。验证了来自筛选非依赖性供体的细胞中的排序靠前的ORF,并进一步证明这些ORF不仅驱动T细胞增殖,而且增加激活标志物的表达和关键促炎细胞因子的分泌。为了获取对这些基因的作用机制的更全面了解,开发了与直接ORF捕获偶联的单细胞测序方法。鉴定出LTBR,即淋巴细胞不表达的排序靠前的ORF之一是通过增加NF-κB信号传导的深刻的转录和表观遗传重塑的关键驱动因子,这导致促炎细胞因子的分泌和对凋亡的抗性显著增加。最后,表明在CD19引导的CAR T细胞和来自健康供体和患有血癌的患者的广泛肿瘤反应性γδT细胞的背景下,排序靠前的ORF增强抗原特异性T细胞功能。

[0263] T细胞中基因组规模的ORF筛选

[0264] 为了避免依赖大型细菌蛋白质的组成型表达或靶基因附近的染色质可及性[13],决定使用人ORF的慢病毒文库;此文库含有近12,000个全长基因,每个基因有约6个条形码[14](图1A、图6A-图6G)。先前,人T细胞的基因组规模的功能丧失筛选集中在$CD4^+$或$CD8^+$T细胞上。然而,$CD4^+$和$CD8^+$T细胞两者是在过继性疗法中持久控制肿瘤所必需的[15],16,如FDA批准$CD4^+$和$CD8^+$比率为1:1的抗CD19 CART细胞进一步证明了这一点[1]。因此,决定使用ORF文库来发现对T细胞受体(TCR)刺激作出应答而促进$CD4^+$和CD8+T细胞两者增殖的基因(图1A、图6H-图6J)。

[0265] 将慢病毒ORF文库转导到来自三名健康供体的$CD4^+$和$CD8^+$T细胞中,并且在短暂的培养时间段(14天)之后,重新刺激细胞以鉴定对TCR刺激作出应答的增殖驱动因子。能够捕获大多数单独的ORF条形码,以及几乎所有ORF,包含最大的ORF(图6K、图6L)。比较最高度增

殖的细胞与未分选细胞中基因的相对频率,发现已知参与免疫过程的基因在排序靠前的ORF中富集(图6M、图6N)。鉴定了MAPK3(编码ERK1),T细胞功能的关键介体[17],共刺激分子CD59[18],转录因子BATF,以及已知促进T细胞增殖的细胞因子,如IL12B和IL23A[19]。事实上,最近的两项研究表明,IL12B和BATF的过表达促进了CAR T细胞的增殖、细胞毒性和细胞因子分泌[19],20。

[0266] 文库中的每个ORF平均与六个DNA条形码连接(图6B)。为了增加在汇集的筛选中的排序靠前的ORF的置信度,评估了增殖的$CD4^+$和$CD8^+$细胞中与给定ORF相对应的单独的条形码的富集(图6B、图6C、图6O)。对于大多数ORF,每个基因的多个单独的条形码在高度增殖的群体中富集,因此表明观察到的富集不是源于假克隆生长或PCR偏差。令人惊讶的是,最显著富集的基因是淋巴毒素-β受体(LTBR),广泛表达于基质细胞和骨髓细胞但在淋巴细胞中完全不存在的基因。

[0267] 总的来说,富集的ORF跨越了一系列不同的生物过程。顶部富集的基因本体(GO)生物过程包括淋巴细胞增殖、干扰素-γ(IFNγ)产生和NF-κB信号传导(图6P)。观察到,在用CD3和CD28(CD3/CD28)刺激时,富集的ORF仅示出对T细胞的内源性上调基因的轻微偏好,并且事实上在所有类别的差异表达中有表达(图6Q)。这一结果强调了汇集的ORF筛选发现能够使T细胞增殖但在CD3/CD28介导的激活和增殖期间不正常表达的基因的能力。为了后续验证,决定测试广泛范围的ORF,其在与T细胞适应性相关的多种通路中发挥作用,并显示出不同的内源性调节模式(图1E)。

[0268] 靠前的ORF增强T细胞功能

[0269] 为了验证排序靠前的ORF并了解其对T细胞功能的其它相关方面的效应,将来自文库的33个ORF亚克隆到载体中,所述载体共表达来自同一启动子的P2A连接的嘌呤霉素抗性基因。选择截短的神经生长因子受体(tNGFR),缺乏其细胞内结构域,作为对T细胞表型没有效应的对照[21]。$CD4^+$和$CD8^+$群体分别从几个筛选非依赖性健康供体中分离,并用单独的ORF转导(图2A)。对代表性ORF使用流式细胞术,证实了在实验期间其在T细胞的两个亚群中稳定而均匀地表达(图7A、图7B)。

[0270] 在分离之后十四天,再刺激细胞并测量细胞数量的相对增加。发现与tNGFR相比,16个测试的ORF显著改进了细胞增殖,并且增殖在$CD4^+$与$CD8^+$细胞之间具有良好相关性(斯皮尔曼(Spearman′s)$r=0.61$,$P=0.002$)(图2B、图2C、图7C-图7H)。已经确定靠前的ORF促进T细胞增殖,接下来测试是否在其它T细胞表型和功能上也有变化,如增加细胞周期进入,激活标志物IL2RA(CD25)和CD40L(CD154)的表达,以及细胞因子分泌。大多数测试的ORF在循环中没有示出差异(图2I、图2J),但是在刺激之后示出T细胞中的CD25和CD154两者的更高表达(图2D、图8A),进一步证实了其在改进T细胞应答的幅度中的效应。

[0271] 最后,在CD3/CD28再刺激之后测量了细胞因子白介素-2(IL-2)和IFNγ的分泌(图2E、图8B-图8E)。虽然筛选不是为了鉴定调节细胞因子分泌的基因,但几个ORF既能改进T细胞增殖,又能促进IL-2或IFNγ分泌(图2F)。观察到最强的效应是LTBR,其将$CD4^+$和$CD8^+$T细胞中这两种细胞因子的分泌增加了五倍以上。

[0272] ORF表型的单细胞分析

[0273] 基于对每个ORF如何影响增殖、激活和细胞因子释放的定量,接下来试图更好地理解驱动细胞状态的这些变化的潜在机制。为了获取对单独的ORF的作用机制的更全面了解,

并提供其诱导的表型变化的多维特性,开发了具有直接ORF捕获的单细胞测序策略。这种方法OverCITE-seq(通过测序对转录组和表位进行过表达兼容细胞索引)扩展了先前开发的用于定量表面抗原[22]和CRISPR扰动[23]的方法,并允许对具有不同ORF的T细胞池进行高通量单细胞分析。简而言之,在模板切换期间,来自慢病毒整合的ORF的mRNA通过与ORF下游转录物的恒定序列结合的引物特异性逆转录,并与细胞转录组一起被条形码编码。然后将所得cDNA池分开以分别构建基因表达和ORF表达文(图3A、图3B、图9A)。

[0274] 优化了OverCITE-seq并将其应用于从健康供体转导到$CD8^+$T细胞中的约30个ORF的池。细胞池不受刺激('静息')或者用CD3/CD28抗体刺激以模拟TCR激活。为了获取ORF如何被分配到每个单细胞的置信度,利用了由对照基因tNGFR产生的蛋白质在细胞表面表达,并且因此可以被DNA条形码编码的抗体捕获的事实[23]。当通过CITE-seq或流式细胞术测量时,指定为tNGFR阳性的细胞比例是一致的(图3C)。对整个ORF池的分析显示,分配有给定ORF的单细胞总体上具有对应基因的最强表达(图9B-图9D),指示ORF捕获策略可靠地将基因扰动分配给每个单细胞。

[0275] 无监督聚类示出了经刺激的和静息T细胞的清晰分离。在这些激活驱动的超簇中,可以观察到与特定细胞状态或功能相关的单独的簇,如细胞周期(簇1和9)、大分子生物合成(簇2)、I型IFN信号传导(簇3)、细胞毒性(簇6)、T细胞激活和增殖(簇10)以及应激应答和凋亡(簇11)(图3D)。尽管在许多情况下,几个ORF有助于给定的簇表型(图9E),但观察到簇1中的CDK1和CLIC1这两个ORF的显著富集,其特征在于负责细胞周期准备中的染色体浓缩的基因的表达增加(图3E)。对于簇10观察到甚至更强的富集,其几乎完全由表达LTBR的细胞组成。

[0276] 为了研究具有最强转录变化的基因扰动的机制,观察了CD3/CD28刺激的ORFT细胞与未经刺激的对照T细胞相比的转录图谱(图9F-图9I)。这种方法允许鉴定不同扰动之间共享的基因模块,或者是特定扰动的基因模块。例如,LTBR和CDK1示出了涉及RNA代谢和细胞周期(CDK4、HSPA8和BTG3)以及肿瘤坏死因子(TNF)信号传导通路(TNFAIP3、TRAF1和CD70)的基因的最强富集。在涉及TCR信号传导(CD3D、CD3E、LAPTM5和LAT)、细胞因子应答(GATA3和TNFRSF4)和NF-κB通路(NFKB2、NFKBIA和UBE2N)的基因方面,FOSB似乎驱动了与LTBR相对的程序。最后,确定观察到的表型是基因扰动的结果,而不是单克隆的结果,因为实际上每个单细胞表达独特的TCR克隆型(图9J)。这一结果突出了OverCITE-seq的多模式捕获方法的效用,产生了每个T细胞的转录组、克隆型、细胞表面蛋白质组、细胞哈希(用于治疗或刺激条件)和慢病毒ORF身份。

[0277] LTBR改进多种T细胞功能

[0278] 已经鉴定LTBR是促炎细胞因子分泌(图2E)和深刻的转录重塑(图3D、图3E)的强驱动因子,决定更详细地研究其作用机制。LTBR属于肿瘤坏死因子受体超家族(TNFRSF)并且在多种非免疫细胞类型和骨髓来源的免疫细胞上表达,但在淋巴细胞中不存在(图10A、图10B)。使用整体RNA测序(RNA-seq),比较了有或没有TCR刺激的LTBR与tNGFR转导的细胞之间的整体基因表达(图4A、图4B、图10C)。除了MHC-I和II基因(HLA-C、HLA-B、HLA-DPB1、HLA-DPA1和HLA-DRB6)和MHC-II表达必需的转录因子(RFX5和CIITA)的上调之外,LTBR细胞也表达MHC-II不变链(由CD74编码)。值得注意的是,CD74已在B细胞中示出激活促存活的NF-κB通路,具体地通过上调抗凋亡基因TRAF1和BIRC3(两者在过表达LTBR的细胞中也上调)24。

类似地,LTBR细胞强上调已被证明促进$CD8^+$T细胞[25]的存活的BATF3。还观察到涉及IL-2产生[26]的转录因子JUNB和负责T细胞自我更新[27]的关键转录因子TCF7(编码TCF1)的上调。在蛋白质水平上证实了RNA-seq结果(图10D-图10I)。LTBR细胞也对激活诱导的细胞死亡更具有抗性,并在反复刺激之后保留更强的功能(图4C、图4D、图10J-图10M)。

[0279] LTBR信号传导在其内源性环境中(在骨髓细胞中)由淋巴毒素-α(LTA)和淋巴毒素-β(LTB)的异源三聚体或由LIGHT(由TNFSF14基因编码)触发。由于LTA、LTB和LIGHT由激活的T细胞表达,试图阐明外源性LTA或LIGHT的添加是否可以调节过表达CD3/CD28刺激的LTBR的T细胞的细胞因子分泌、分化或增殖;然而,没有发现外源性配体对LTBRT细胞功能的效应(图11A-图11E)。因此,尽管LTBR可以加强TCR驱动的T细胞应答,但其本身并不驱动激活,这将是潜在的安全问题,并导致经工程化的T细胞应答的抗原特异性的丧失。还确定了LTBR的组成型表达对于维持其表型是必需的,但是在可检测的LTBR表达的丧失与表型的丧失之间存在相当大的滞后时间(图11F-图11I),指示了LTBR的瞬时表达可能是进入治疗应用的安全途径。

[0280] 最后,为了鉴定驱动LTBR蛋白在T细胞中的活性的关键结构域,设计了一系列LTBR的点或缺失突变(图4E、图11J)。通常,发现LTBR的N末端对缺失的灵敏度低于C末端对缺失的灵敏度。类似地,通过在LTA和LTB结合[28]的关键残基中引入三个丙氨酸点突变,或者通过去除信号肽来实现LTBR表型的部分减少。使用C末端缺失,发现缺乏残基393-435的LTBR的突变体版本与全长LTBR相比没有差异,而残基377-435的缺失完全消除了LTBR表型,尽管表达水平相当(如果不是更高的话)(图I1K),这可能是由于TRAF2、TRAF3或TRAF5[29]的结合位点的丧失。此外,自身缔合结构域30(324-377)的缺失也完全消除了表型。

[0281] LTBR通过T细胞中的典型NF-κB发挥作用

[0282] LTBR过表达被示出诱导T细胞的广泛转录组变化,伴随着T细胞功能的变化(图4A、图4B)。因此,试图通过测序(ATAC-seq)利用转座酶可及染色质的测定来确定LTBR细胞中的基因表达的扰动是否伴有表观遗传改变(图12A-图12G)。比较特异性转录因子基序在差异可及的染色质区的富集,鉴定NF-κB p65(RELA)是LTBR细胞中最富集的转录因子(图12H、图12I)。值得注意的是,NF-κB p65和NFAT-AP-1是经刺激对静息T细胞(LTBR和tNGFR两者)中的开放染色质中最富集的两种转录因子,这与其在T细胞激活[31]中的公认的作用一致,但只有NF-κB p65在LTBR细胞中显示出强富集,无论有无刺激(图4F)。这一结果表明,LTBR诱导部分T细胞激活状态,但仍需要信号1(TCR刺激)进行完全激活。

[0283] 然后决定研究NF-κB信号传导通路的成员的蛋白表达和/或磷酸化的变化。观察到p65(RELA)的更快速的磷酸化和NF-κB抑制剂IκBα的磷酸化的强增加,靶向IκBα用于降解;这两种效应增强了NF-κB的激活或转录(图4G、图4H、图13A-图13C)。除了典型NF-κB通路的变化之外,还检测到非典型NF-κB通路的关键介体RELB和NF-κB p52的上调(图4I、图13B、图13C)。

[0284] 已经确定LTBR激活典型和非典型NF-κB通路两者,试图通过干扰LTBR和NF-κB通路中的关键基因来确定这一现象的分子基础,这是通过共同递送LTBR或tNGFR和CRISPR构建体来实现的,所述构建体靶向涉及LTBR信号传导通路的11个基因[32](图4J、图13D-图13O)。敲除LTB、TRAF2和NIK(也被称为MAP3K14)显著减少来自LTBR细胞的IFNγ的分泌,但不(或在较小程度上)减少来自对照(tNGFR)细胞的IFNγ的分泌,而LIGHT(也被称为TNFSF14)、ASK1

(也被称为MAP3K5)和RELA的扰动对对照细胞的效应比对LTBR细胞的效应更强。LTB丧失对LTBR细胞中的T细胞激活的效应支持了这样的观察,即涉及LTA或LTB结合的关键残基的丙氨酸诱变(图4E)部分降低了LTBR表型。值得注意的是,观察到TRAF2或TRAF3的丧失仅在tNGFR细胞中促进IFNγ分泌,这与先前的发现一致,即来自显性阴性小鼠TRAF2的T细胞对TCR刺激反应过度[33]。

[0285] 为了研究LTBR T细胞中的典型对非典型NF-κB信号传导的潜在作用,决定分析RELA或RELB丧失对LTBR驱动的基因表达图谱的整体效应。使用过表达LTBR或tNGFR的T细胞上的整体RNA-seq,发现仅RELA的丧失显著下调'核心'LTBR基因的表达,而RELB的丧失没有效应(图4K、图13P)。

[0286] ORF增强抗原特异性应答

[0287] 到目前为止,已经表明,使用非特异性的泛TCR刺激,来自ORF筛选的排序靠前的基因改进T细胞功能。接下来,试图确定使用抗原特异性刺激是否可以观察到类似的改进(图5A)。为此,用两种FDA批准的靶向B细胞标志物CD1 9的CAR共表达了几个排序靠前的基因(图14A-图14D)。使用LTBR作为实例,证明了用这种三顺反子载体可以实现ORF表达(图14E-图14I)。

[0288] 由于两个CAR使用不同的共刺激结构域,从CD28或4-1BB,想确定使用CD28共刺激选择的排序靠前的基因是否也可以在4-1BB共刺激的情况下工作。除了AKR1C4之外,几乎所有测试的排序靠前的基因改进了CD25和抗原特异性细胞因子分泌的上调,在分化或衰竭表型上没有显著差异(图5B、图5C、图14J-图14P、图15A-图15D)。

[0289] 尽管IL-2和IFNγ的产生对T细胞的克隆扩增和抗肿瘤活性至关重要,但肿瘤免疫监视的另一个重要组分是直接细胞毒性。排序靠前的基因对CD28 CART细胞的细胞毒性比4-1BB CAR T细胞对CD28 CAR T细胞的细胞毒性具有总体上更强的效应(图5D-图5F、图15E、图15F)。值得注意的是,观察到共表达LTBR的CAR T细胞倾向于形成大细胞簇;这些簇通常在具有对照细胞的孔中不存在,但与如表达LTBR的细胞中的ICAM-1等粘附分子的总体高表达一致(图15G)。有效的抗肿瘤T细胞的另一个重要特征是尽管长期暴露于抗原下仍能保持功能的能力。与先前在单独LTBR的情况下的发现一致(图4D),在用靶细胞重复激发之后,表达LTBR的CART细胞显示出比匹配的表达tNGFR的CAR T细胞更好的功能性(图5G、图15H-图15J)。

[0290] 来自健康供体的T细胞相对容易工程化并且在培养中很少表现出功能障碍的迹象,而患有癌症的患者的自体T细胞通常功能障碍,表现出有限的增殖和效应子功能[34]。为了研究排序靠前的基因是否可以改进健康T细胞和源自患者的潜在功能障碍T细胞中的CAR T细胞应答,将与LTBR或对照基因共表达的CD19 CAR转导到来自患有弥漫性大B细胞淋巴瘤的患者的外周血单核细胞(PBMC)中。在与$CD19^{+}$靶细胞共温育之后,观察到来自LTBR CAR T细胞的IL-2和IFNγ的分泌增加与健康供体类似,这表明已鉴定的ORF可以成功地用于离体对来自患有淋巴瘤的患者的T细胞进行工程化(图5H、图15K)。值得注意的是,不存在对CD19-细胞作出应答的细胞因子的分泌,这指示LTBR的过表达不会诱导虚假的、抗原非依赖性应答。

[0291] 在人外周血中的T细胞的主要亚群αβT细胞中进行筛选和后续验证。虽然基于αβT细胞的免疫疗法在临床上显示出相当大的潜力,但γδT细胞呈现了有吸引力的替代方案,

因为其缺乏MHC限制,能够以癌症类型不可知的方式靶向广泛表达的应激标志物并且具有更多先天样特性[5]。因此,试图确定在αβT细胞中验证的靠前的基因是否翻译为γδT细胞。在与白血病或胰腺导管腺癌细胞共温育之后,观察到来自用排序靠前的基因转导的γδT细胞的IL-2和IFNγ分泌增加(图5I、图15L-图15P)。因此,筛选出的排序靠前的基因可以作用于信号传导通路,所述信号传导通路甚至在高度分化的T细胞亚群之间也是保守的,这突出了其在癌症免疫疗法中的广泛适用性。

[0292] 讨论

[0293] 总之,在原代人T细胞中开发了基因组规模的功能获得筛选,其中以大规模平行的方式检测了近12,000个全长基因对TCR驱动的增殖的效应。据了解,先前公开的最大规模的原代T细胞的功能获得研究涉及36个构建体,包含全长基因和合成受体[35]。此方法依赖于通过供体DNA和Cas9介导的靶向插入物进行构建体递送。虽然使用供体DNA进行靶基因递送允许在构建体设计方面具有更大的灵活性,具体地对于工程化合成受体,但所述方法在成本和复杂性方面比在此使用的慢病毒文库更难扩展和获得。因此,基于ORF的功能获得筛选很容易应用于过多的T细胞表型和环境,并且其提供了临床翻译的机会。事实上,所有FDA批准的CAR疗法已经依赖于CAR转基因的慢病毒或逆转录病毒整合,并且因此在此系统中添加ORF不会对制造或调节造成重大挑战。使用在输注之前递送至CAR T细胞的编码ORF的mRNA是另一种翻译途径,具体地如果对特定ORF的作用模式存在安全顾虑。

[0294] 功能获得筛选有可能揭示被严格控制、被限制在特定发育阶段或仅在某些情况下表达的调节因子。如本文所示,LTBR通常不存在于淋巴来源的细胞中,但是,由于完整的信号传导通路,当引入T细胞时可以发挥合成作用。虽然其它TNFRSF成员的组成型激活可能导致类似的表型,但区别LTBR的特征之一(并且似乎导致其富集,但不是筛选中的其它TNFRSF成员的富集)是自分泌环的形成,由此受体和其配体存在于同一细胞中。特别值得注意的是,LTBR的表达促进了IL-2的分泌,因为这种细胞因子仅由T细胞产生,并且不是由内源性表达LTBR的细胞类型产生。除了促进细胞因子分泌之外,LTBR的过表达促进了干性(TCF1的表达)和减少了激活诱导的细胞凋亡,以及提供了一定程度的保护来对抗T细胞耗竭的表型和功能标志,所有这些是内源性表达LTBR的细胞类型无法概括的特征。先前在细胞系中过表达LTBR的工作表明,LTBR具有促凋亡作用[36],与在原代T细胞中观察到的表型形成直接对比。转录和蛋白质水平的分析揭示,LTBR驱动典型和非典型NF-κB通路两者的组成型激活。然而,使用表观基因组分析和基于CRISPR的功能扰动,显示出LTBR表达导致的表型和功能变化主要是通过典型NF-κB通路的激活来介导的,而非典型通路的变化对于观察到的表型可能不是必需的,这与内源性表达LTBR37的细胞中的非典型NF-κB激活的公认的作用形成对比。

[0295] 在许多研究中,基因过表达已用于CART细胞疗法的临床前增强。例如,用如IL-12或IL-18等细胞因子武装CAR T细胞,所述细胞因子通常不由T细胞产生,但已知当由其它类型的细胞分泌时改进T细胞的功能,显示出改进其抗肿瘤活性[38],39。值得注意的是,先前的研究发现,CART细胞耗竭可以通过由RNA-seq鉴定为在耗竭的细胞[40]中特异性地耗竭的转录因子的c-JUN的过表达来缓解。使全基因组功能获得筛选适应相关免疫疗法模型的未来研究将导致用于对合成细胞疗法进行工程化的高级靶标选择,所述合成细胞疗法可以克服免疫抑制肿瘤微环境并根除既定的癌症。

[0296] 实例3:改进CAR实体瘤应答

[0297] 已经显示,在B细胞白血病的背景下,LTBR和在筛选中鉴定的其它几个排序靠前的基因(ORF,开放阅读框)增强了抗CD19 CAR的抗肿瘤应答。本文中测试了在胰腺癌的情况下,结合两种经临床测试的抗间皮素CAR(使用4-1BB或CD28共刺激结构域)是否可以看到类似的活性改进。测试了共表达CAR和ORF的T细胞对抗Capan-2和BxPC3,所述Capan-2是表达高水平间皮素CAR靶标的胰腺癌细胞系,所述BxPC3是表达低水平间皮素的胰腺癌细胞系(图16A)。

[0298] 在过夜共温育之后,确定当与任一CAR(41BB或CD28)一起用于抗间皮素高细胞系Capan-2时,除了一个测试的ORF(即,AHNAK、BATF、IFNL2、IL12B和LTBR)之外,所有测试的ORF促进了IFNγ的抗原特异性分泌(图16B)。在促进IL-2分泌方面,观察到当使用LTBR并且在较小程度上使用AHNAK时,与阴性(tNGFR)对照相比有显著的改进(图16C)。在针对间皮素低系BxPC3的反应性方面,主要在过表达IL12B或LTBR的T细胞中观察到相对于阴性对照的改进(图16D)。

[0299] 细胞因子分泌是产生抗肿瘤应答的方面中的一个方面,另一个方面是直接细胞毒性。因此,测试了共表达靠前的基因的CART细胞杀伤GFP+Capan2或BxPC3细胞的能力(图16E、图16F)。鉴于细胞因子分泌的改进,过表达测试的前六个基因(包含GPD1)中任何一个基因的CAR T细胞所表现出的针对间皮素高Capan-2的细胞毒性增加,也观察到针对BxPC3细胞的细胞毒性增加。因此,得出结论,在筛选中鉴定的排序靠前的基因(包含但不限于AHNAK、BATF、GPD1、IFNL2、IL12B和LTBR)可以在不同的癌症类型(包含如B细胞白血病等液体肿瘤和如胰腺癌等实体瘤)中以及在不同的靶抗原密度(间皮素高和间皮素低细胞系)下使用不同的共刺激结构域(CD28或4-1BB)增强不同CAR(先前显示的抗CD19,此处显示的抗间皮素)的反应性。

[0300] 实例4:改进TCR在实体瘤中的活性

[0301] T细胞疗法可以依赖于使用CAR或TCR将细胞重定向到给定的肿瘤靶标。前者的优点是能够靶向不同患者的肿瘤,而不考虑其HLA单体型,而后者也可以靶向细胞内的抗原(因为来自所有细胞蛋白质的表位由HLA分子取样并展示在其上)。本文中使用了针对来自NY-ESO-1的表位的临床上测试的TCR,所述表位通常在许多癌症组织学中表达,包含但不限于黑色素瘤、多发性骨髓瘤、肉瘤、肺癌。由于大小限制,将TCR和基因(ORF,开放阅读框)递送至两个单独的慢病毒上,用于共转导T细胞(图17A)。然后,使用嘌呤霉素(仅用ORF慢病毒转导的T细胞将存活)并使用基于抗体的NY-ESO-1TCR阳性细胞的选择(在存在达沙替尼以预防T细胞激活并且因此在选择期间预防激活诱导的细胞死亡)来选择双转导的T细胞。

[0302] 然后,测试了针对HLA-A2+NY-ESO-1+黑色素瘤细胞系A375的经工程化的CD8+T细胞。大多数测试的基因增加细胞因子IFNγ和IL2中的一者或两者的分泌(图17B、图17C)。还测量了针对A375细胞的直接细胞毒性,并证明所有测试的基因显示的细胞毒性比共表达阴性对照基因tNGFR的TCR转导的T细胞显示的细胞毒性优越(图17D)。因此,得出结论,在筛选中鉴定的排序靠前的基因(包含但不限于AHNAK、BATF、GPD1、IFNL2、IL12B和LTBR)可以增强用癌症特异性TCR工程化的T细胞的反应性。

[0303] 实例5:来自LTBR的细胞内信号传导结构域增强CAR T细胞活性

[0304] 已经证明,T细胞中的LTBR过表达与除了CD3z信号传导结构域之外还利用CD28或

4-1BB共刺激结构域的抗CD19 CAR结合,增加了细胞因子(IFNγ和IL-2)分泌和靶细胞杀伤(B细胞白血病细胞系Nalm6)。还证明了共表达LTBR的CAR T细胞具有由LTBR激活的核心基因的表达增加,例如作为MHC-II复合物的不变部分并且具有所提出的抗凋亡作用的粘附分子ICAM-1(也被称为CD54)和CD74。最后,已经证明,过表达LTBR的T细胞,无论是否有CAR,都表现出分化程度较低的"更年轻"表型(主要是中枢记忆[CM],其中终末分化效应细胞的频率降低),这在细胞疗法的背景下是有益的。

[0305] 在这里,将LTBR的细胞内部分(https://www.uniprot.org/uniprot/P36941,氨基酸249-435)插入最常用的CAR构建体的细胞内结构域内,以观察是否:1)这种插入不会破坏CAR;2)这种插入赋予了与在多顺反子构建体中表达全长LTBR作为单独基因类似的表型和功能益处;以及3)这种插入将CAR活性提高到高于CAR和LTBR一起递送但作为单独蛋白质的活性。为此,首先对3个构建体进行工程化,由此将LTBR的细胞内结构域插入到CAR构建体中的不同位置中,所述CAR构建体与FDA批准的阿基仑赛(此处表示为19-28-z)中使用的CAR构建体相同,具体地:1)位于CD28柄和跨膜结构域的下游,但位于CD28信号传导和CD3z信号传导结构域的上游;2)位于CD28信号传导结构域的下游但位于CD3z信号传导结构域的上游;以及3)位于CD28和CD3z信号传导结构域两者的下游(图21A)。然后,将这三种构建体转导到来自健康供体的CD4+和CD8+T细胞中,并且与分别用对照基因tNGFR(19-28-z+tNGFR)或LTBR(19-28-z+LTBR)表达的全长CAR进行比较。还对两个另外的构建体进行工程化,由此将LTBR的细胞内结构域插入到CAR构建体中的不同位置中,所述CAR构建体与FDA批准的替沙仑赛(此处表示为19-BB-z)中使用的CAR构建体相同,具体地:1)位于4-1BB信号传导结构域的下游但位于CD3z信号传导结构域的上游;以及2)位于4-1BB和CD3z信号传导结构域两者的下游(图21B)。然后,将这两种构建体转导到来自健康供体的CD4+和CD8+T细胞中,并且与分别用对照基因tNGFR(19-BB-z+tNGFR)或LTBR(19-BB-z+LTBR)表达的全长CAR进行比较。

[0306]

SEQ ID NO	名称	类型
3	19-28-z + LTBR 蛋白	AA
4	19-28-z + LTBR 蛋白	DNA
5	19-28-z + NGFR 蛋白	AA
6	19-28-z + NGFR 蛋白	DNA
7	19-BB-z + LTBR	AA
8	19-BB-z + LTBR	DNA
9	19-BB-z + tNGFR	AA
10	19-BB-z + tNGFR	DNA
11	19-LTBR-28-z 蛋白	AA
12	19-LTBR-28-z 蛋白	DNA
13	19-28-LTBR-z	AA
14	19-28-LTBR-z	DNA
15	19-28-z-LTBR	AA
16	19-28-z-LTBR	DNA

[0307]

17	19-BB-LTBR-z	AA
18	19-BB-LTBR-z	DNA
19	19-BB-z-LTBR	AA
20	19-BB-z-LTBR	DNA

[0308] 首先验证了这些构建体之间的表面CAR表达类似,因此指示插入LTBR细胞内结构域对CAR的表达或蛋白质稳定性没有显著影响,并且观察到的功能效应不是由于CAR的表达水平造成的(图21C、图21D)。由于全长LTBR诱导了多种有益于细胞疗法的基因(包含CD54和CD74)的更高表达,因此测试了CAR中包含细胞内LTBR结构域是否对全长LTBR的效果进行了表型复制。事实上,观察到在表达LTBR作为细胞内CAR结构域中的第二或第三组分的细胞中,这两种标志物的上调幅度更高,即19-28-LTBR-z、19-28-z-LTBR、19-BB-LTBR-z和19-BB-z-LTBR(图21E、图21F)。这表明,仅将LTBR的信号传导结构域包含在CAR中可能比表达整个蛋白质对T细胞状态产生更深远的影响。还观察到,与在表达全长LTBR的细胞中相比,表达LTBR作为细胞内CAR结构域中的第二或第三组分的细胞中的中央记忆(CM)增加并且效应子表型减少(图21G、图21H)。

[0309] 在确定一些经测试的构建体不仅在表型上复制全长LTBR的效应,而且事实上更优越后,试图确定它们是否也改进CAR T细胞对CD19+癌细胞的抗原特异性应答。在细胞因子分泌方面,观察到19-LTBR-28-z构建体的表现通常不如对照("常规"CART细胞,即19-28-z+tNGFR),而19-28-LTBR-z的表现与对照类似。最重要的是,19-28-zLTBR在IFNg分泌方面优于(分别)表达CAR和全长LTBR的T细胞,并且在IL2分泌方面优于对照CART细胞(图21I、图21J)。在利用4-1BB结构域的CAR的情况下,在第二位置中含有LTBR的构建体(19-BBLTBR-z)总体上比对照CAR T细胞有所改进,并且性能与共表达全长LTBR的CART细胞类似,而在所有测试的情况下,在第三位置中含有LTBR的构建体甚至优于CAR+全长LTBR(图21K、图21K)。

[0310] 尽管细胞因子分泌(IFNg、IL2)对T细胞重塑肿瘤微环境和刺激T细胞增殖至关重要,但抗癌活性的另一个关键方面是主要由CD8+T细胞执行的直接细胞毒性。因此,测试了经工程化的T细胞杀伤CD19+癌细胞的能力。有趣的是,所有CD28 LTBR构建体在高T细胞剂量下均显示出优于对照CAR的改进。更重要的是,19-28-z-LTBR构建体还能够在低T细胞剂量下有效杀伤肿瘤细胞,其中表达19-28-z CAR和全长LTBR的T细胞仅提供略微优于常规CAR的益处(图21M)。在4-1BB CAR的情况下也是如此:测试的两种构建体在高T细胞剂量下都相对于常规CAR有所改进,但仅19-BB-z-LTBR构建体在低T细胞剂量下具有更强的细胞毒性(图21N)。这一点尤为重要,原因有三个:1)临床效力:除了注入更多的T细胞外,临床上不可能控制遇到肿瘤细胞的CAR T细胞的数量,因此它们应该能够以尽可能大的效力摧毁癌细胞;2)安全性:如果疾病的大部分迅速消除,则可以降低严重不良事件的发生率,尤其是细胞因子释放综合征,尤其是如果这种疾病可以在较低的T细胞数量下减轻;以及3)制造:由于疲劳/功能障碍,一些患者的T细胞在重新输注之前未能在体外充分扩增以达到推荐的细胞剂量—如果推荐的细胞剂量因效力优越而可以减少,这可能会使更多患者有资格接受这种治疗。

[0311] 实例6:细胞内LTBR作为第2代CAR中CD28或4-1BB的替代品

[0312] 第1代CAR构建体仅含有与靶识别模态连接的CD3z信号传导结构域。由于缺少共刺激信号,这些第1代受体在体外并且尤其是在体内效率不高,因此需要通过在第2代CAR(目前已获得FDA批准)中包含CD28或4-1BB信号传导结构域来提供共刺激。希望评估LTBR的存在是否可以改进第1代CAR的应答。

[0313] 因此,设计了仅具有靶识别结构域和CAR的跨膜部分的构建体(第0代)以及也含有细胞内CD3z信号传导结构域的构建体(第1代),并且将其与利用4-1BB共刺激结构域的第2

代CAR进行了比较(图22A)。每一代CAR与tNGFR(阴性对照)或全长LTBR共表达。

[0314]

SEQ ID NO	名称	类型
21	19+tNGFR	AA
22	19+tNGFR	DNA
23	19+LTBR	AA
24	19+LTBR	DNA
25	19-z+tNGFR	AA
26	19-z+tNGFR	DNA
27	19-z+LTBR	AA
28	19-z+LTBR	DNA

[0315] 当与CD19+白血病细胞系Nalm6共温育时,第0代CAR在细胞因子(IFNγ、IL2)分泌方面没有应答(图22B、图22C)。如所预期的,表达第1代CAR和tNGFR的T细胞表现出比第2代CAR更弱的应答。有趣的是,当第1代CAR与LTBR共表达时,与常规的第2代CAR(19-BB-z+tNGFR)相比,在所有情况下,应答都更强,并且在一些情况下,与第2代CAR和LTBR的共表达类似。因此,含有CD3z和LTBR信号传导结构域的CAR可以为常规的第2代CAR(即含有CD28或4-1BB来源的共刺激结构域)提供有吸引力的替代方案。实例5中描述的结果进一步支持了这一点。

[0316]

SEQ ID NO	名称	类型
29	LTBR-28-z	AA
30	LTBR-28-z	DNA
31	NGFR-28-z	AA
32	NGFR-28-z	DNA
33	LTBR-28TM-28-z	AA
34	LTBR-28TM-28-z	DNA
35	NGFR-28TM-28-z	AA
36	NGFR-28TM-28-z	DNA

[0317] 实例7:LTBR的细胞外结构域的使用

[0318] 先前已经显示,LTBR过表达通过配体依赖性和非依赖性机制改进T细胞表型和功能。希望评估当LTBR的细胞外结构域与源自第2代CAR T细胞的信号传导结构域连接时,是否可以通过相同的机制(配体结合或强直性信号传导)提供另外的T细胞激活。

[0319] 为此,生成了表达LTBR的全长细胞外结构域(包含跨膜部分)的构建体(LTBR:https://www.uniprot.org/uniprot/P36941,氨基酸1-248),或利用来自FDA批准的CAR的柄和跨膜部分,即CD28柄和跨膜或CD8柄和跨膜的构建体(LTBR:https://www.uniprot.org/uniprot/P36941,氨基酸1-227)。在一些情况下,LTBR的细胞外结构域与CD28和CD3z或4-1BB和CD3z信号传导结构域连接,如在FDA批准的CAR中。在构建体的所有迭代中,使用匹配的NGFR片段作为阴性对照(图23A)。

[0320]

SEQ ID NO	名称	类型
37	LTBR-CD8-BB-z	AA

38	LTBR-CD8-BB-z	DNA
39	NGFR-CD8-BB-z	AA
40	NGFR-CD8-BB-z	DNA
41	19-CD8-LTBR	AA
42	19-CD8-LTBR	DNA
43	19-CD8-LTBR(TM)	AA
44	19-CD8-LTBR(TM)	DNA
45	19-28-LTBR	AA
46	19-28-LTBR	DNA
47	19-28-LTBR(TM)	AA
48	19-28-LTBR(TM)	DNA

[0321] 当T细胞单独温育时,没有观察到细胞因子(IFNγ、IL2)分泌,这指示配体可用性或由LTBR介导的强直性信号传导不足以激活细胞。然而,当T细胞通过其T细胞受体(CD3和CD28抗体)激活时,观察到表达构建体的T细胞分泌IFNg和IL2两者的强烈增加,所述构建体含有与CD8柄和跨膜结构域以及4-1BB和CD3z信号传导结构域(LTBR-CD8-BB-z)融合的LTBR的细胞外部分(图23B、图23C)。此结果指示,LTBR的细胞外结构域与CAR融合代替靶向部分(通常源自scFv抗体片段)或除靶向部分之外,可能是增强T细胞功能的有用方法。

[0322] 实例8:LTBR的细胞外结构域的使用

[0323] 先前已经显示,LTBR过表达通过配体依赖性和非依赖性机制改进T细胞表型和功能。希望评估当LTBR的细胞外结构域与源自第2代CAR T细胞的信号传导结构域连接时,是否可以通过相同的机制(配体结合或强直性信号传导)提供另外的T细胞激活。

[0324] 为此,生成了表达LTBR的全长细胞外结构域(包含跨膜部分)的构建体(LTBR:https://www.uniprot.org/uniprot/P36941,氨基酸1-248),或利用来自FDA批准的CAR的柄和跨膜部分,即CD28柄和跨膜或CD8柄和跨膜的构建体(LTBR:https://www.uniprot.org/uniprot/P36941,氨基酸1-227)。在一些情况下,LTBR的细胞外结构域与CD28和CD3z或4-1BB和CD3z信号传导结构域连接,如在FDA批准的CAR中。在构建体的所有迭代中,使用匹配的NGFR片段作为阴性对照(图24A)。

[0325] 当T细胞单独温育时,没有观察到细胞因子(IFNg、IL2)分泌,这指示配体可用性或由LTBR介导的强直性信号传导不足以激活细胞。然而,当T细胞通过其T细胞受体(CD3和CD28抗体)激活时,观察到表达构建体的T细胞分泌IFNg和IL2两者的强烈增加,所述构建体含有与CD8柄和跨膜结构域以及4-1BB和CD3z信号传导结构域(LTBR-CD8-BB-z)融合的LTBR的细胞外部分(图24B、图24C)。此结果指示,LTBR的细胞外结构域与CAR融合代替靶向部分(通常源自scFv抗体片段)或除靶向部分之外,可能是增强T细胞功能的有用方法。

[0326] 实例9:经修饰的TCR复合物

[0327] LTBR的细胞内信号传导结构域(https://www.uniprot.org/uniprot/P36941,氨基酸249-435*)与TCR复合物的不同组分融合。图25A示出了现有设计,此设计改进了T细胞功能(即NY-ESO-1TCR和LTBR分别表达,参见实例4),并将LTBR信号传导结构域与TCR-CD3复合物的不同组分融合,尤其是在CD3ε(https://www.uniprot.org/uniprot/P07766)、CD3γ(https://www.uniprot.org/uniprot/P09693)、CD3δ(https://www.uniprot.org/

uniprot/P04234)和CD247(也被称为CD3ζ,https://www.uniprot.org/uniprot/P20963)的细胞内结构域的C末端处。LTBR信号传导结构域也可以与TCR-α或TCR-β链的C末端融合。

[0328] 与使用LTBR细胞内结构域修饰αβTCR复合物的方式类似,也可以修饰γδTCR复合体(图25B)。如图5I所示,全长LTBR的表达增强了γδT细胞功能。

[0329] αβT细胞使用CD4共同接收由MHC-II(HLA-DR、HLA-DP、HLA-DQ)呈递的抗原,或使用CD8(由CD8a和CD8b链构成)共同接收MHC-I(HLA-A、HLA-B、HLA-C)呈递的抗原。因此,细胞内LTBR可以与CD4的C末端细胞内尾或者CD8a或CD8b的C末端细胞内尾融合,以改进T细胞功能(图25C)。

[0330] 实例10:LTBR共同递送增强靶向B7-H3的CAR的抗肿瘤功能

[0331] 先前已经显示,将LTBR与抗CD19 CAR共同递送到原代T细胞中可以提高其对抗血液学癌症的活性。参见例如,Legut等人,《自然》,(2022)。在将LTBR与抗间皮素CAR共同递送以提高T细胞对抗一系列实体瘤的活性的情况下显示了类似的结果。现在已将LTBR共同递送的应用扩展到正在针对一系列实体瘤(包含但不限于儿科癌症、脑瘤、肉瘤和黑色素瘤)进行临床测试的抗B7-H3 CAR。参见例如,Theruvath等人,《自然医学(Nature Medicine)》(2020)。

[0332] 当LTBR与抗B7-H3 CAR(MGA271-28-z)共同递送至原代人T细胞时,观察到(与之前CD19和间皮素CAR的情况一样)LTBR对CART细胞表型有积极影响。具体地,与共表达对照基因tNGFR的CAR T细胞相比,LTBR CAR T细胞显示出主要的中央记忆表型,并且几乎没有终末分化的效应细胞(图26A)。LTBRCART细胞也强烈上调了LTBR活性的标志物CD54和CD74(图26B、图26C)。

[0333] 在抗肿瘤效力方面,LTBR CAR T细胞,CD4和CD8两者,对表达B7-H3的癌细胞(包含两个非典型畸胎样横纹肌样肿瘤系BT12和BT16,以及黑色素瘤系A375)表现出比对照CAR T细胞更强的应答,同时对B7-H3阴性白血病系Nalm6保持惰性(图26D-图26G)。在所有测试的T细胞功能中都观察到抗肿瘤应答的改进,包含关键细胞因子IFNγ和IL2的分泌以及直接细胞杀伤。

[0334] 最后,评估了LTBR CAR T细胞在小鼠异种移植模型中的效力和安全性。将A375肿瘤植入到NSG小鼠的胁腹中,并使其生长两周,以让人联想到人类晚期实体瘤(图26H)。当监测体重时,观察到用CART细胞(无论是否含有LTBR)处理的小鼠没有明显的体重减轻,这指示LTBR没有引起任何明显的毒性(图26I)。当测量肿瘤大小时,观察到在两种测试剂量下,LTBR CAR T细胞引起的总体肿瘤负荷均低于用对照CAR T细胞或未经转导的T细胞处理的小鼠的总体肿瘤负荷,这指示LTBR改进了此模型中CART细胞效力(图26J、图26K)。由于这种先进的实体瘤模型进展迅速,此研究在T细胞注射后12天终止,使得无法监测LTBR T细胞对肿瘤消退和存活率的长期影响。

[0335] 实例11:LTBR的驱动其在T细胞中的功能的最小细胞内结构域的鉴定

[0336] 先前已经显示,利用CD28或4-1BB设计(FMC6.3-28-z-LTBR或FMC6.3-BB-z-LTBR)将LTBR的细胞内尾与靶向CD19的CAR的C末端融合,产生了比全长CAR和全长LTBR作为单独分子共表达时显示出更优的抗肿瘤效力和LTBR驱动表型的CAR T细胞。在这里,希望确定LTBR信号传导尾的截短(N末端或C末端)是否会导致比掺入全长LTBR信号传导尾的CAR构建体更小但同样有效或更有效的CAR构建体。

[0337]

构建体	LTBR氨基酸(Uniprot:P36941)	所包含于的SEQ ID NO
全长	249:435	84、85
V1	249:396	86、87
V2	249:393	88、89
V3	249:387	90、91
V4	249:377	92、93
V5	262:435	94、95
V6	297:435	96、97
V7	324:435	98、99
V8	345:435	100、101
V9	358:435	102、103

[0338] 首先基于文献注释LTBR细胞内尾,以确定关键功能结构域(图27A)。然后,设计一系列LTBR尾的4个N末端截短和5个C末端截短,用于逐步去除未注释的部分(认为这些部分不起任何生物学作用),并且扩展到先前注释的关键信号传导结构域中(图27B)。然后,将所得截短突变体与基于CD28的CD19 CAR的C末端融合,并且将其与掺入全长LTBR信号传导尾(19-28-z-LTBR)的基于CD28的CAR或与LTBR或对照基因tNGFR共表达的常规CAR(19-28-z)进行比较。序列示出于SEQ ID NO:84-103中。每个序列包含19-28-z(SEQ ID NO:134、135)、如上所指示的LTBR变体、P2A、嘌呤霉素。

[0339] 所有CAR-LTBR融合均引起类似水平的CAR表面表达(图27C)。

[0340] 在T细胞的分化状态方面,LTBR截短融合显示出一系列表型,其中某些变体(例如,V7)与全长LTBR非常类似,而某些其它变体(例如,V4)更使人联想到不表达LTBR的常规CAR T细胞(图27D)。类似地,全长LTBR融合以及除V3和V4外的大多数截短突变体引起作为控制T细胞干性和自我更新的关键转录因子的TCF1的表达增强(图27E)。LTBR程序的成功诱导的另一个指示是CD54和CD74标志物的表面表达,此程序涉及数百个对免疫应答至关重要的基因的差异表达(参见例如,Legut等人,《自然》(2022))。尽管某些截短变体,如V3、V4和V9,未能上调CD54和CD74,但其余变体显示出与全长LTBR融合类似的活性(图27F)。

[0341] 除了表型测量外,还通过将表达抗CD19 CAR的T细胞(由有或没有LTBR融合)与CD19+白血病细胞共温育来测定抗原特异性抗肿瘤应答。为了量化这种应答,测量了关键抗肿瘤细胞因子IFNγ和IL2的分泌(图27G)。与CD54和CD74定量一致,观察到“常规”CAR(19-28-z+tNGFR)和V5-V7变体具有与全长LTBR融合类似的提高。尽管CD54和CD74水平升高,但V1和V2的细胞因子分泌没有改进,而V3和V4几乎没有显示出任何细胞因子分泌,这表明这些设计干扰了CAR本身。有趣的是,V8变体引起CD54和CD74的最大上调,但细胞因子分泌较差,而V9显示出CD54和CD74的轻度上调,但抗肿瘤活性显著提高。这表明LTBR的表型效应(CD54、CD74)可以与功能效应(IL2、IFNγ)解耦。

[0342] 实例12:LTBR信号传导尾与靶向间皮素的CAR的融合

[0343] 先前已经显示,利用4-1BB和CD28设计两者,全长LTBR与靶向间皮素的CAR共表达提高了CAR T细胞的抗肿瘤反应性,并且利用4-1BB和CD28设计两者将LTBR的细胞内尾与靶向CD19的CAR融合,实现比作为两个独立分子的常规靶向CD19的CAR和LTBR的共表达更好的表型和功能。

[0344] 为了扩展此观察,将LTBR的细胞内尾与靶向间皮素的CAR融合(关于CAR-LTBR融合设计的示意性图示参见图28A)。具体地,基于CD19系统中确定的CAR构建体内的最佳LTBR定位,选择了meso-28-zCAR的C末端用于LTBR融合。还研究了用LTBR替换CD28共刺激结构域,将其放置在CD3z的上游或下游,测试LTBR是否可以代替CD28提供共刺激。

[0345]

SEQ ID NO	名称	类型
104	Meso-28-z-LTBR-P2A-puroR	DNA
105	Meso-28-z-LTBR-P2A-puroR	AA
106	Meso-BB-z-LTBR-P2A-puroR	DNA
107	Meso-BB-z-LTBR-P2A-puroR	AA
108	Meso-LTBR-z-P2A-puroR(CD28柄)	DNA
109	Meso-LTBR-z-P2A-puroR(CD28柄)	AA
110	Meso-LTBR-z-P2A-puroR(CD8柄)	DNA
111	Meso-LTBR-z-P2A-puroR(CD8柄)	AA
112	Meso-z-LTBR-P2A-puroR(CD28柄)	DNA
113	Meso-z-LTBR-P2A-puroR(CD28柄)	AA
114	Meso-z-LTBR-P2A-puroR(CD8柄)	DNA
115	Meso-z-LTBR-P2A-puroR(CD8柄)	AA

[0346] 当观察CAR的表面表达时,与在CD19系统中的数据相反,观察到将LTBR尾与间皮素CAR内的任何位置融合都会导致CAR的表面表达显著减少(图28B)。

[0347] 为了评估CAR表达减少对与LTBR融合的功能影响,测量了CAR驱动的对间皮素阳性癌细胞的应答的关键功能输出:T细胞增殖、直接癌细胞杀伤以及关键细胞因子的分泌。在抗原驱动的增殖方面,全长LTBR的共表达引起最强的扩增,但CAR-LTBR融合仍优于常规未经修饰的CAR(图28C)。在癌细胞杀伤方面,缺少CD28但含有位于CD3z下游的LTBR尾的CAR设计(Meso-z-LTBR)显示出与和全长LTBR共表达的常规CAR类似的杀伤(图28D)。令人惊讶的是,尽管间皮素CAR-LTBR融合在增殖和杀伤方面具有更好或相当的功能活性,但在测量细胞因子分泌时,所测试的三个构建体中有两个(Meso-28-z-LTBR和Meso-LTBR-z)几乎没有显示出任何活性(图28E)。Meso-z-LTBRT细胞能够在与间皮素+癌细胞共温育时产生细胞因子,但其程度低于常规Meso-28-z CAR T细胞。

[0348] 鉴于CAR特异性功能在与LTBR尾融合后减少,希望了解这些构建体的LTBR特异性功能。当观察LTBR活性的关键标志物,即CD54和CD74的表面表达(图28F),以及转录因子TCF1的细胞内/核表达(图28G)时,观察到所有三种CAR-LTBR融合构建体都比CAR和全长LTBR的共表达驱动更强的LTBR程序。在CD28和4-1BB设计两者中都观察到了这种现象。因此,假设间皮素CAR-LTBR融合可能不是作为CAR的最佳选择,但却是LTBR的优越的非天然版本。为了进一步测试这一点,通过内源性T细胞受体刺激经工程化的T细胞,作为向它们提供信号1的替代方案而不是使用CAR-间皮素结合。支持假设的是,观察到在CAR-LTBR融合仅需要提供LTBR样信号2共刺激而不需要提供CAR样信号1刺激的情况下,CAR-LTBR融合T细胞功能应答优于表达CAR和LTBR作为两个独立分子的T细胞中的应答(图28H)。

[0349] 为了证明使用CAR-LTBR融合作为与独立抗原受体结合使用的优越的LTBR样分子的实用性,将天然LTBR或Meso-z-LTBR与Meso-28-zCART共同递送至T细胞(图28I)。所有测

试的构建体在表面上显示出相同的CAR表达(图28J);同样,CAR和LTBR在不同病毒上的共同递送引起LTBR的强表面表达,类似于仅用LTBR病毒而不是CAR病毒转导的T细胞中的表达,这突显了LTBR在单独慢病毒上的递送作为从同一慢病毒盒共表达为抗原受体的替代方案的潜力(图28K)。

[0350] 在这种共同递送环境中,CAR+Meso-z-LTBR T细胞上调LTBR标志物基因CD54和CD74的程度与CAR+LTBR T细胞类似(图28L)。CAR+Meso-z-LTBR T细胞显示出对间皮素+癌细胞的抗原特异性应答也优于仅CAR T细胞对间皮素+癌细胞的抗原特异性应答,并且甚至在IFNγ分泌方面优于CAR+天然LTBRT细胞(图28M、图28N)。综上所述,已经显示了Meso-z-LTBR合成融合受体作为天然存在的全长LTBR的替代品的实用性。

[0351] 实例13:LTBR信号传导尾与TCR-CD3复合物的成员的融合。

[0352] 先前已经显示,全长LTBR与靶向αβTCR的NY-ESO-1共表达提高了经工程化的T细胞的抗肿瘤反应性,并且利用4-1BB和CD28设计两者将LTBR的细胞内尾与靶向CD19的CAR融合,实现比作为两个独立分子的常规靶向CD19的CAR和LTBR的共表达更好的表型和功能。

[0353] 为了扩展这一观察,将LTBR的细胞内尾与TCR异二聚体的α或β链或CD3复合物的δ、ε、γ或ζ链融合。CD3与TCR组成地缔合并且是其表面表达和下游信号传导所需的(https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1420936111)。

[0354] 为了首先测试LTBR信号传导尾是否可以作为直接融合来提高TCR活性,生成了包含与TCRα或TCRβ的短细胞内尾的C末端连接的LTBR细胞内尾的构建体(图29A),并且将其与和全长LTBR或无关基因tNGFR共表达的未经修饰的TCR一起测试。

[0355]

SEQ ID NO	名称	类型
116	TCRa:LTBR-P2A-TCRb	DNA
117	TCRa:LTBR-P2A-TCRb	AA
118	TCRa-P2A-TCRb:LTBR	DNA
119	TCRa-P2A-TCRb:LTBR	AA
120	CD3D:LTBR-P2A-puroR	DNA
121	CD3D:LTBR-P2A-puroR	AA
122	CD3E:LTBR-P2A-puroR	DNA
123	CD3E:LTBR-P2A-puroR	AA
124	CD3G:LTBR-P2A-puroR	DNA
125	CD3G:LTBR-P2A-puroR	AA
126	CD3Z:LTBR-P2A-puroR	DNA
127	CD3Z:LTBR-P2A-puroR	AA

[0356] 首先研究了LTBR融合是否影响TCR的表面表达。注意到,LTBR与TCR-β而非TCR-α的融合显著减少了其表面表达(图29B)。然后检查了LTBR活性的关键表型标志,即CD54和CD74的表面表达。仅LTBR-TCR-β引起CD54和CD74的表达增加,但LTBR-TCR-α没有引起这种增加,尽管程度低于全长LTBR(图29C)。在抗原特异性活性方面,LTBR-TCR-α和LTBR-TCR-β融合都被证明是不起作用的,在与NY-ESO-1+黑色素瘤细胞系A375共温育后,引起与未经转导的细胞类似的细胞因子分泌水平(图29D)。因此得出结论,LTBR尾直接与TCR链融合会引起TCR的表达和/或功能的破坏。

[0357] CD3分子是介导TCR信号传导所必需的。因此,对所有四种CD3多肽与LTBR信号传导尾的融合进行了工程化(图29E),并且将CD3-LTBR融合或未经修饰的CD3基因与NY-ESO-1TCR一起依次转导到T细胞中(图29F)。在TCR表面表达方面,如所预期的,不同条件之间没有重大差异,因为T细胞已经表达了所有CD3基因(图29G)。在LTBR活性的表型标志方面,观察到CD3-LTBR融合引起CD54和CD74的总体表达高于匹配的未经修饰的CD3构建体(图29H)。在与NY-ESO-1+黑色素瘤系A375共温育后的抗原特异性应答方面,CD3-LTBR融合未能将TCR工程化的T细胞的活性提高至高于对照水平(图29I)。有趣的是,未经修饰的CD3ε或CD3ζ的过表达引起抗原特异性应答的小幅但显著增加,尽管程度低于全长LTBR的过表达。总体而言,LTBR-CD3融合在表型测定和功能检测中未能超越天然的全长LTBR,这可能是由于与CD3复合物的内源性高表达组分的竞争。

[0358] 实例14:LTBR信号传导尾与CD8复合物的成员的融合。

[0359] 已经显示,全长LTBR与靶向αβTCR的NY-ESO-1共表达提高了经工程化的T细胞的抗肿瘤反应性(WO 2023/279049),并且利用4-1BB和CD28设计两者将LTBR的细胞内尾与靶向CD19的CAR融合,实现比作为两个独立分子的常规靶向CD19的CAR和LTBR的共表达更好的表型和功能。

[0360] 为了扩展这一观察,将LTBR的细胞内尾与CD8α或CD8β分子融合(图30A)。CD8α-CD8β异二聚体对于TCR(如此处使用的靶向αβTCR的NY-ESO-1)与由MHC-I分子(此处为HLA-A2)呈递的肽抗原(此处为NY-ESO-1衍生肽SLLMWITQC)的有效接合至关重要。

[0361]

SEQ ID NN	名称	类型
128	CD8a:LTBR-P2A-puroR	DNA
129	CD8a:LTBR-P2A-puroR	AA
130	CD8b:LTBR-P2A-puroR	DNA
131	CD8b:LTBR-P2A-puroR	AA

[0362] 在此实验中,将表达内源性CD8α-CD8β异二聚体的CD8 T细胞依次用靶向TCR的NY-ESO-1以及要过表达的修饰基因转导:对照基因tNGFR、全长LTBR、CD8α(野生型或与LTBR信号传导尾融合)或CD8β(野生型或与LTBR信号传导尾融合)(图30B)。

[0363] 首先测量了LTBR活性的标志物CD54和CD74的表面表达,以及关键转录因子TCF1的细胞内表达。如所预期的,与对照基因tNGFR相比,共表达LTBR的NY-ESO-1TCR转导的T细胞显示出显著增加的表面标志物和转录因子两者的表达(图30C-图30E)。与野生型对应物相比,用CD8-LTBR融合转导的T细胞显示出CD54和CD74表达略有增加,但TCF1没有,这指示LTBR信号传导在这些构建体中至少部分活跃。

[0364] 最后,测试了CD8-LTBR融合对经工程化的T细胞的功能应答的影响。NY-ESO-1抗原在各种肿瘤类型上表达(Thomas等人,基于NY-ESO-1的癌症免疫疗法:当前展望(NY-ESO-1 Based Immunotherapy of Cancer:Current Perspectives),《免疫学前沿(Front.Immunol.)》,2018年5月1日,癌症免疫和免疫疗法(Cancer Immunity and Immunotherapy)部分,第9卷-2018)。为了测试LTBR工程化T细胞对此抗原的敏感性和应答幅度,使用不同浓度的源自NY-ESO-1蛋白的免疫显性肽表位SLLMWITQC对HLA-A2+细胞系进行脉冲。在T细胞与肽呈递细胞系共温育24小时后,根据两种关键细胞因子IFNγ和IL2的分泌来测量T细胞应答(图30F、图30G)。如所预期的,全长LTBR的共表达诱导的T细胞对抗原的

应答比匹配的对照tNGFR诱导的T细胞对抗原的应答强得多,即使在低至10^{-7}M的肽浓度下也是如此。LTBR转导的T细胞还显示出对肽浓度的敏感性增加了＞3倍(LTBR的IFNγ分泌的IC_{50}为6x 10^{-7}M,tNGFR为2x10^{-6}M)。重要的是,与匹配的对照相比,CD8-LTBR融合也增加了测量的两种细胞因子的应答幅度。因此,证明了合成的CD8-LTBR融合作为全长天然LTBR的替代品的功能和实用性。

[0365] 实例15:ORF文库载体工程化以改进转导效率

[0366] 先前已经证明,含有＞12,000个人类基因的汇集的条形码编码的慢病毒文库可以用于发现关键T细胞功能的新调节剂(参见例如,Legut等人,《自然》2022)。在这里显示出慢病毒载体主链的工程化大大提高了文库病毒的功能滴度,改进了此方法的可扩展性。在转导效率方面,改进的ORF文库载体(SEQ ID NO:132)显示出相对于原始载体的＞5倍的增加,使得用少至50ul慢病毒实现约30％的转导率成为可能(这对于汇集筛选是理想的)(图31)。如所预期的,由于其较小的大小,没有ORF文库的经工程化的载体主链显示出更高的转导效率。

[0367] 参考文献

[0368] 1.Abramson,J.S.等人Transcend NHL 001:用CD19导向的CAR T细胞产物JCAR017进行免疫疗法导致复发性或难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤的高完全应答率(Transcend NHL 001:immunotherapy with the CD 19-directed CAR T-cell product JCAR017results in high complete response rates in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma).《血液学(Blood)》128,4192-4192(2016)。

[0369] 2.Shifrut,E.等人原代人T细胞的全基因组CRISPR筛选揭示了免疫功能的关键调节因子(Genome-wide CRISPR screens in primary human T cells reveal key regulators of immune function).《细胞》175,1958-1971(2018)。

[0370] 3.Dong,M.B.等人在CD8 T细胞中使用基因组规模的体内CRISPR筛选的系统性免疫疗法靶标发现(Systematic immunotherapy target discovery using genome-scale in vivo CRISPR screens in CD8 T cells).《细胞》178,1189-1204(2019)。

[0371] 4.Chen,Z.等人体内CD8+T细胞CRISPR筛选揭示了Fli1在感染和癌症中的控制(In vivo CD8+T cell CRISPR screening reveals control by Flil in infection and cancer.)《细胞》184,1262-1280(2021)。

[0372] 5.Kabelitz,D.,Serrano,R.,Kouakanou,L.,Peters,C.和Kalyan,S.用γδT细胞进行癌症免疫疗法:还有许多路要走(Cancer immunotherapy withγδT cells:many paths ahead of us).《细胞与分子免疫(Cell.Mol.Immunol.)》17,925-939(2020)。

[0373] 6.Munshi,N.C.等人艾基维仑赛治疗复发性和难治性多发性骨髓瘤(Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma).《新英格兰医学期刊(N.Engl.J.Med.)》384,705-716(2021)。

[0374] 7.Fraietta,J.A.等人慢性淋巴细胞白血病对CD1 9嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法的应答和抗性的决定簇(Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor(CAR)T cell therapy ofchronic lymphocytic leukemia).《自然医学(Nat.Med.)》24,563-571(2018)。

[0375] 8.Singer,M.等人肿瘤浸润性T细胞中未与激活偶联的功能障碍的独特基因模块

(A distinct gene module for dysfunction uncoupled from activation in tumor-infiltrating Tcells).《细胞》166,1500-1511(2016)。

[0376] 9.Gurusamy,D.等人多表型CRISPR-Cas9筛选鉴定p38激酶为过继性免疫疗法的靶标(Multi-phenotype CRISPR-Cas9 screen identifies p38 kinase as a target for adoptive immunotherapies).《癌细胞(Cancer Cell)》37,818-833(2020)。

[0377] 10.Legut,M.,Dolton,G.,Mian,A.A.,Ottmann,O.G.和Sewell,A.K.CRISPR介导的TCR替代产生优越的抗癌转基因T细胞(CRISPR-mediated TCR replacement generates superior anticancer transgenic T cells).《血液学》131,311-322(2018)。

[0378] 11.Ren,J.等人多重基因组编辑以产生对PD1抑制具有抗性的通用CAR T细胞(Multiplex genome editing to generate universal CAR T cells resistant to PD 1inhibition).《临床癌症研究(Clin.Cancer Res.)》23,2255-2266(2017)。

[0379] 12.Wagner,D.L.等人成年人群体中酿脓链球菌Cas9反应性T细胞的高患病率(High prevalence of Streptococcus pyogenes Cas9-reactive T cells within the adult human population).《自然医学》25,242-248(2019)。

[0380] 13.Wu,X.等人哺乳动物细胞中CRISPR核酸内切酶Cas9的全基因组结合(Genome-wide binding of the CRISPR endonuclease Cas9 in mammalian cells).《自然生物技术(Nat.Biotechnol.)》32,670-676(2014)。

[0381] 14.Sack,L.M.等人增殖控制中深刻的组织特异性是癌症驱动因子和非整倍体模式的基础(Profound tissue specificity in proliferation control underlies cancer drivers and aneuploidy patterns).《细胞》173,499-514(2018)。

[0382] 15.Yuan,J.等人CTLA-4阻断增强转移性黑色素瘤患者的多功能NY-ESO-1特异性T细胞应答,具有临床益处(CTLA-4 blockade enhances polyfunctional NY-ESO-1 specific T cell responses in metastatic melanoma patients with clinical benefit).《美国国家科学院院刊(Proc.NatlAcad.Sci.USA)》105,20410-20415(2008)。

[0383] 16.Sommermeyer,D.等人源自定义的CD8+和CD4+亚群的嵌合抗原受体修饰的T细胞赋予了体内优越的抗肿瘤反应性(Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8+and CD4+subsets confer superior antitumor reactivity in vivo).《白血病(Leukemia)》30,492-500(2016)。

[0384] 17.Fischer,A.M.,Katayama,C.D.,Pagès,G.,Pouysségur,J.和Hedrick,S.M.Erk1和Erk2在T细胞发育的多个阶段中的作用(The role ofErkl and Erk2 in multiple stages ofT cell development).《免疫学(Immunity)》23,431-443(2005)。

[0385] 18.Lipp,A.M.等人Lck介导Jurkat T细胞中从CD59到TCR/CD3通路的信号传输(Lck mediates signal transmission from CD59 to the TCR/CD3 pathway in Jurkat T cells).《公共科学图书馆综合(PLoS One)》9,e85934(2014)。

[0386] 19.Ma,X.等人白介素-23工程化改进实体瘤中的CAR T细胞功能(Interleukin-23engineering improves CAR T cell function in solid tumors).《自然生物技术》38,448-459(2020)。

[0387] 20.Seo,H.等人BATF和IRF4协同对抗肿瘤浸润性CART细胞的耗竭(BATF and IRF4 cooperate to counter exhaustion in tumor-infiltrating CAR T cells).《自然免疫

学(Nat.Immunol.)》22,983-995(2021)。

[0388] 21.Jamali,A.等人使用CD4-和CD8-靶向的慢病毒载体的高效和选择性CAR基因转移(Highly efficient and selective CAR-gene transfer using CD4-and CD8-targeted lentiviral vectors).《分子疗法方法临床发展(Mol.Ther.Methods Clin.Dev.)》13,371-379(2019)。

[0389] 22.Stoeckius,M.等人单细胞中表位和转录组的同时测量(Simultaneous epitopeand transcriptome measurement in single cells).《自然方法(Nat.Methods)》14,865-868(2017)。

[0390] 23.Mimitou,E.P.等人单细胞中蛋白质、转录组、克隆型和CRISPR扰动的多重检测(Multiplexed detection of proteins,transcriptomes,clonotypes and CRISPR perturbations in single cells).《自然方法》16,409-412(2019)。

[0391] 24.Gil-Yarom,N.等人CD74是新的转录调节因子(CD74 is a novel transcription regulator).《美国国家科学院院刊》114,562-567(2017)。

[0392] 25.Ataide,M.A.等人BATF3对CD8+T细胞记忆进行编程(BATF3 programs CD8+T cell memory).《自然免疫学》21,1397-1407(2020)。

[0393] 26.Katagiri,T.,Kameda,H.,Nakano,H.&Yamazaki,S.AP-1转录因子JunB对T细胞分化的调节(Regulation of T cell differentiation by the AP-1 transcription factor JunB).《免疫医学(Immunol.Med.)》44,197-203(2021)。

[0394] 27.Zhao,X.,Shan,Q.和Xue,H.-H.T细胞免疫中的TCF1:拓宽的前沿(TCF1 in T cell immunity:a broadened frontier.)《免疫学自然评论(Nat.Rev.Immunol.)》https://doi.org/10.1038/s41577-021-00563-6(2021)。

[0395] 28.Sudhamsu,J.等人LTα1β2对LTβR的二聚化对于信号转导是必要和充分的。(Dimerization of LTβR by LTα1β2 is necessary and sufficient for signal transduction).《美国国家科学院院刊》110,19896-19901(2013)。

[0396] 29.Li,C.等人淋巴毒素-β受体和CD40对肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF)介导的信号传导的结构上不同的识别基序(Structurally distinct recognition motifs in lymphotoxin-βreceptor and CD40 for tumor necrosis factor receptor-associated factor(TRAF)-mediated signaling).《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》278,50523-50529(2003)。

[0397] 30.Wu,M.-Y.,Wang,P.-Y.,Han,S.-H.和Hsieh,S.-L.淋巴毒素-β受体的胞质结构域介导HeLa细胞的细胞死亡(The cytoplasmic domain ofthe lymphotoxin-β receptormediates cell death in HeLa cells).《生物化学杂志》274,11868-11873(1999)。

[0398] 31.Macian,NFAT蛋白:T细胞发育和功能的关键调节因子(NFAT proteins:keyregulators ofT-cell development and function).《免疫学自然评论》5,472-484(2005)。

[0399] 32.Dejardin,E.等人淋巴毒素-β受体通过两种NF-κB通路诱导不同的基因表达模式(The lymphotoxin-βreceptor induces different patterns of gene expression via two NF-κBpathways).《免疫学》17,525-535(2002)。

[0400] 33.Saoulli,K.等人4-1BB配体对静息T细胞的CD28非依赖性、TRAF2依赖性共刺激(CD28-independent,TRAF2-dependent costimulation of resting T cells by 4-1BB ligand).《实验医学杂志(J.Exp.Med.)》187,1849-1862(1998)。

[0401] 34.Thommen,D.S.和Schumacher,T.N.癌症中的T细胞功能障碍(T cell dysfunction in cancer).《癌细胞》33,547-562(2018)。

[0402] 35.Roth,T.L.等人细胞免疫疗法的基因组工程的汇集的敲入靶向(Pooled knockin targeting for genome engineering of cellular immunotherapies).《细胞》181,728-744(2020)。

[0403] 36.VanArsdale,T.L.等人淋巴毒素-受体信号传导复合物:肿瘤坏死因子受体相关因子3募集在细胞死亡和核因子B的激活中的作用(Lymphotoxin-receptor signaling complex:role of tumor necrosis factor receptor-associated factor 3recruitment in cell death and activation ofnuclear factor B).《美国国家科学院院刊》94,2460-2465(1997)。

[0404] 37.Yilmaz,Z.B.等人NF-κB p100-p105模块的定量解剖和建模揭示了相互依赖的前体蛋白水解(Quantitative dissection and modeling ofthe NF-κB p100-p105 module reveals interdependent precursor proteolysis).《细胞报告(Cell Rep)》.9,1756-1769(2014)。

[0405] 38.Hu,B.等人分泌IL-18的人和小鼠CAR T细胞的抗肿瘤免疫的增强(Augmentation of antitumor immunity by human and mouse CAR T cells secreting IL-18).《细胞报告》20,3025-3033(2017)。

[0406] 39.Yeku,O.O.,Purdon,T.J.,Koneru,M.,Spriggs,D.和Brentjens,R.J.装甲的CAR T细胞增强抗肿瘤功效并克服肿瘤微环境(Armored CAR T cells enhance antitumor efficacy and overcome the tumor microenvironment).《科学报告(Sci.Rep.)》7,10541(2017)。

[0407] 40.Lynn,R.C.等人CAR T细胞中的c-Jun过表达诱导耗竭抗性(c-Jun overexpression in CAR T cells induces exhaustion resistance).《自然(Nature)》576,293-300(2019)。

[0408] 41.Schmiedel,B.J.等人遗传多态性对人免疫细胞基因表达的影响(Impact of genetic polymorphisms on human immune cell gene expression).《细胞》175,1701-1715(2018)。

[0409] 42.Legut等人,T细胞增殖的合成驱动因子的基因组规模的筛选(A genome-scale screen for synthetic drivers of T cell proliferation).《自然》603,728-723(2022年3月)。

[0410] 43.Theruvath等人,局部施用B7-H3靶向的CART细胞治疗非典型畸胎样/横纹样肿瘤(Locoregionally administered B7-H3-targeted CAR T cells for treatment of atypical teratoid/rhabdoid tumors).《自然医学(Nature Medicine)》26,712-719(2020年4月)。

[0411] 本说明书中引用的所有出版物通过引用并入本文。于2022年3月15日提交的美国临时专利申请第63/320,100号通过引用并入本文。虽然已经参考特定实施例描述了本发

明,但是应理解,在不脱离本发明的精神的情况下可以进行修改。此类修改旨在落入所附权利要求的范围内。

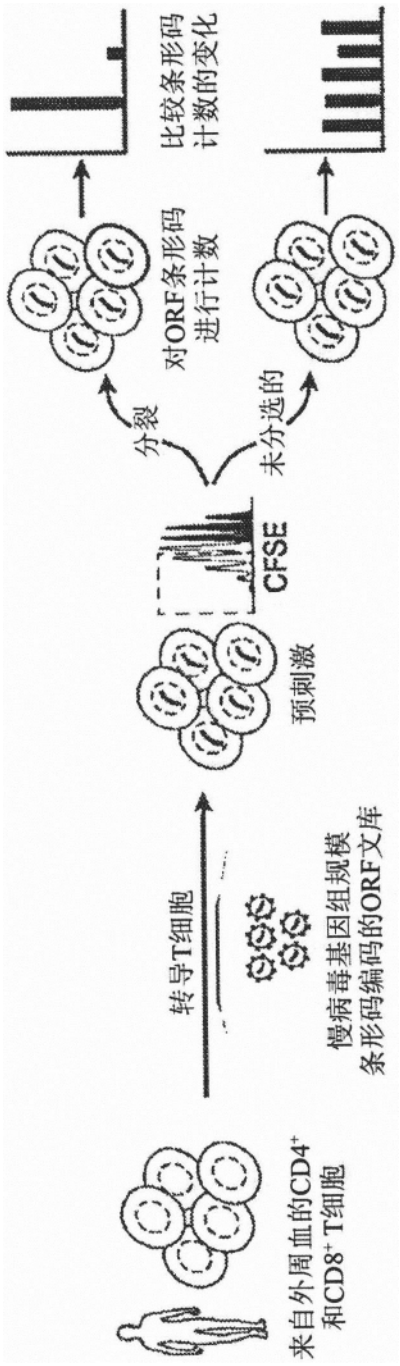

来自外周血的CD4+
和CD8+ T细胞
转导T细胞
慢病毒基因组规模
条形码编码的ORF文库
预刺激
CFSE
分裂
未分选的
对ORF条形码
进行计数
比较条形码
计数的变化

图1A

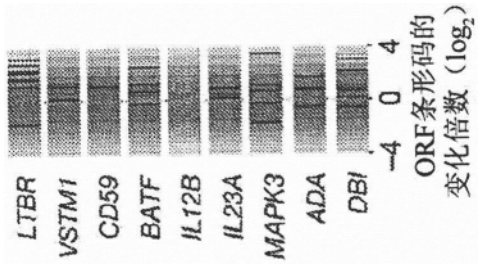

LTBR
VSTM1
CD59
BATF
IL12B
IL23A
MAPK3
ADA
DBI
-4 0 4
ORF条形码的
变化倍数（log2）

图1B

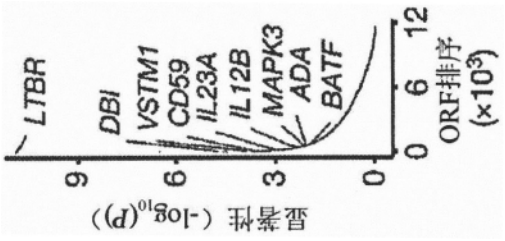

LTBR
DBI
VSTM1
CD59
IL23A
IL12B
MAPK3
ADA
BATF
0 6 12
ORF排序
(×10³)
9 6 3 0
显著性（-log10(P)）

图1C

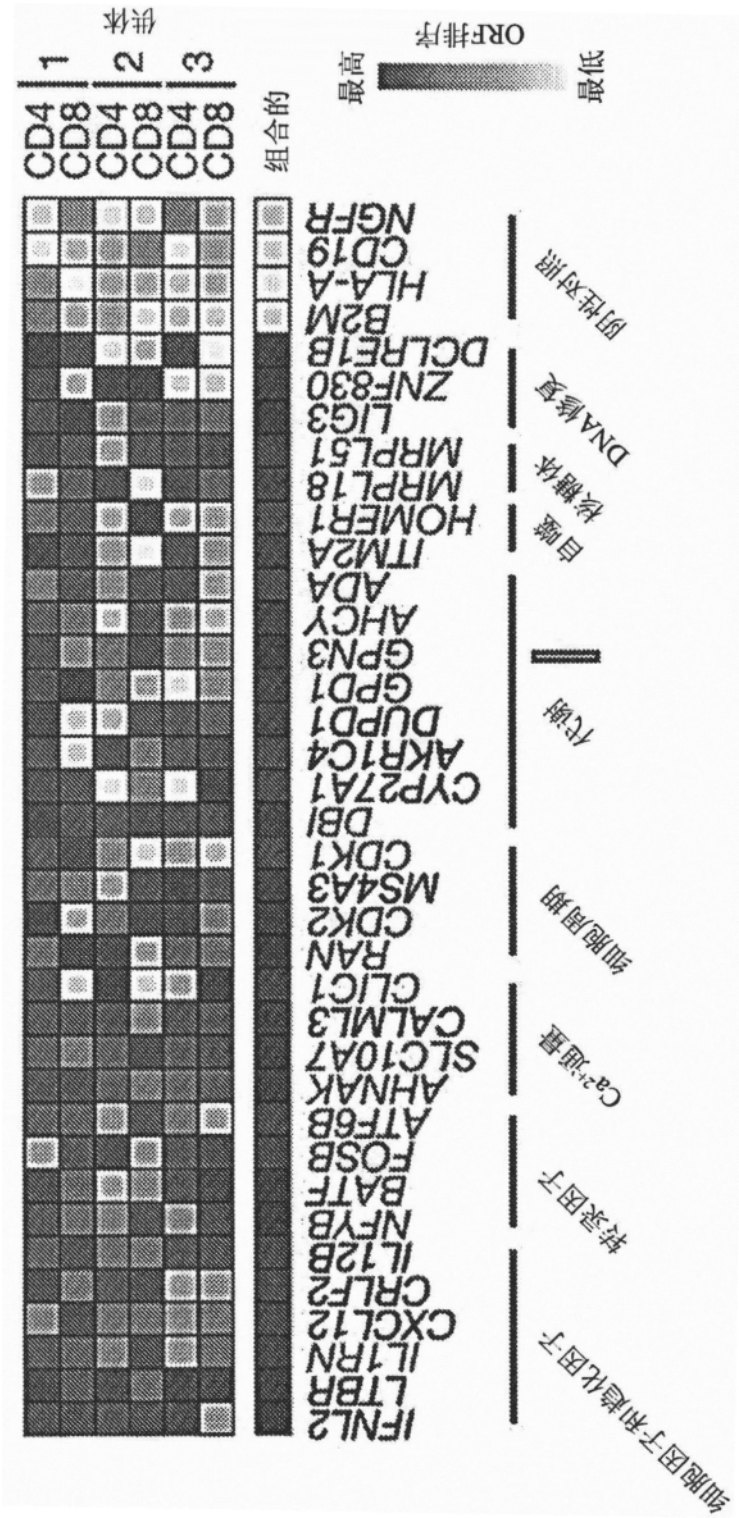

供体
1
2
3
CD4
CD8
CD4
CD8
CD4
CD8
组合的
ORF排序
最高
最低
细胞因子和趋化因子
IFNL2
LTBR
IL1RN
CXCL12
CRLF2
IL12B
NFYB
BATF
FOSB
ATF6B
AHNAK
SLC10A7
CALML3
CLIC1
RAN
CDK2
MS4A3
CDK1
DBI
CYP27A1
AKR1C4
DUPD1
GPD1
GPN3
AHCY
ADA
ITM2A
HOMER1
MRPL18
MRPL51
LIG3
ZNF830
DCLRE1B
B2M
HLA-A
CD19
NGFR
细胞因子和趋化因子
转录因子
Ca2+通量
细胞周期
代谢
自噬
核糖体
DNA修复
凋性对照

图1D


细胞因子分泌
IL-2
IFNγ
激活
CD25
CD154
增殖
对珠粒进行计数
来自不同供体的
CD4+和CD8+ T细胞
单独的ORF慢病毒
ORF 2A puroR
EFS
WPRE

图2A

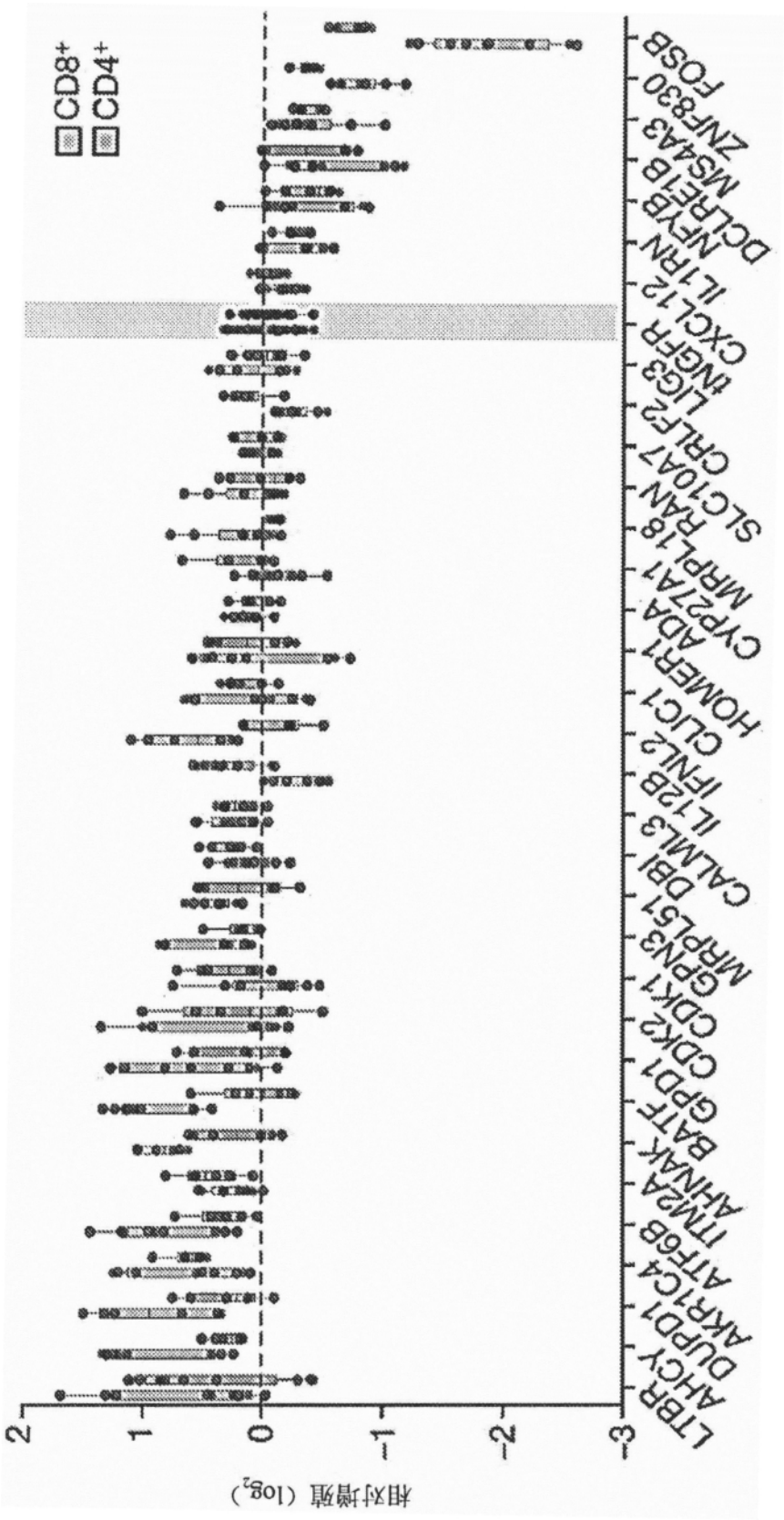

CD8+
CD4+
LTBR
AHCY
DUPD1
AKR1C4
ATF6B
ITM2A
AHNAK
BATF
GPD1
CDK2
CDK1
GPN3
MRPL51
DBI
CALML3
IL12B
IFNL2
CLIC1
HOMER1
ADA
CYP27A1
MRPL18
RAN
SLC10A7
CRLF2
LIG3
TNGFR
CXCL12
IL17RN
NFYB
DCLRE1B
MS4A3
ZNF830
FOSB
2
1
0
−1
−2
−3
相对增殖 (log2)

图2B

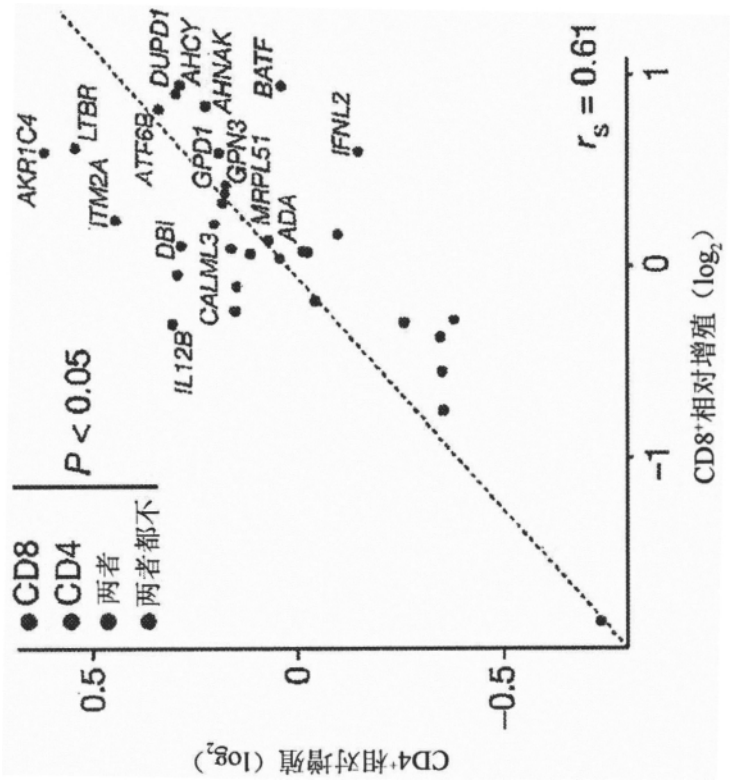

CD8
CD4
两者
两者都不
P < 0.05
r_s = 0.61
AKR1C4
LTBR
ITM2A
ATF6B
DUPD1
AHCY
AHNAK
GPD1
GPN3
BATF
MRPL51
IFNL2
ADA
DBI
CALML3
IL12B
CD4+相对增殖 (log2)
CD8+相对增殖 (log2)

图2C

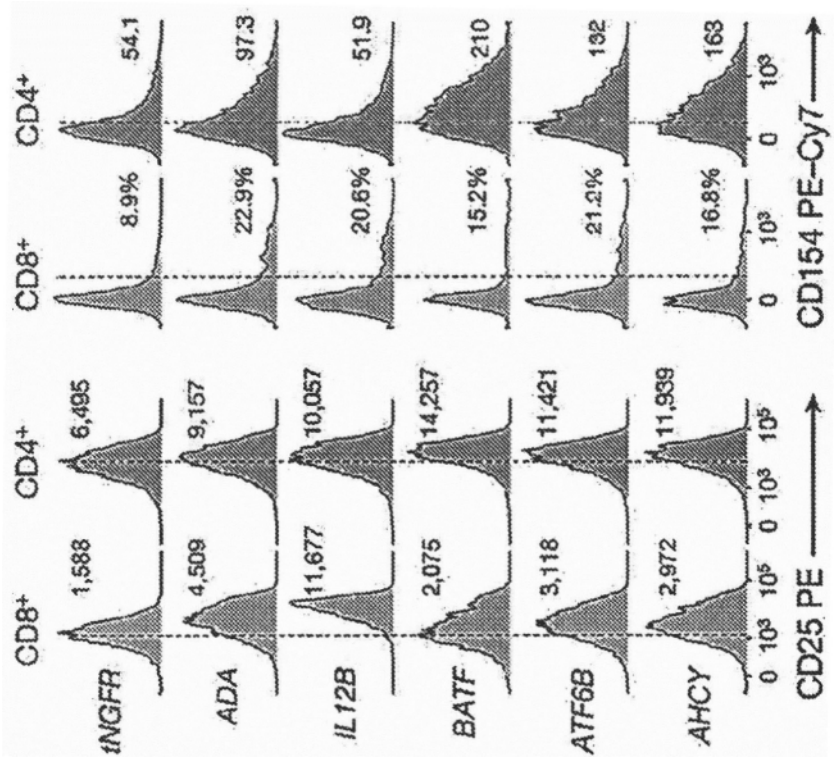

CD8+
CD4+
tNGFR
ADA
IL12B
BATF
ATF6B
AHCY
1,588
6,495
4,509
9,157
11,677
10,057
2,075
14,257
3,118
11,421
2,972
11,939
8.9%
54.1
22.9%
97.3
20.6%
51.9
15.2%
210
21.2%
132
16.8%
163
CD25 PE
CD154 PE-Cy7

图2D

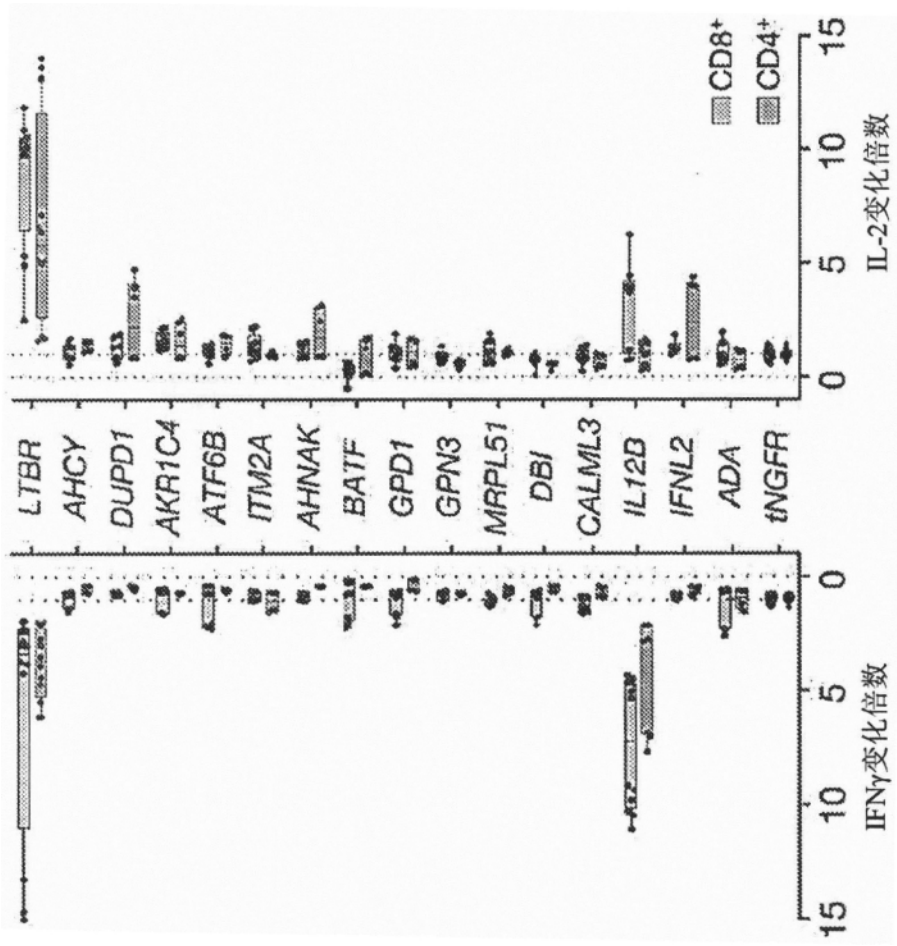

CD8+
CD4+
LTBR
AHCY
DUPD1
AKR1C4
ATF6B
ITM2A
AHNAK
BATF
GPD1
GPN3
MRPL51
DBI
CALML3
IL12B
IFNL2
ADA
tNGFR
IL-2变化倍数
IFNγ变化倍数
0
5
10
15

图2E

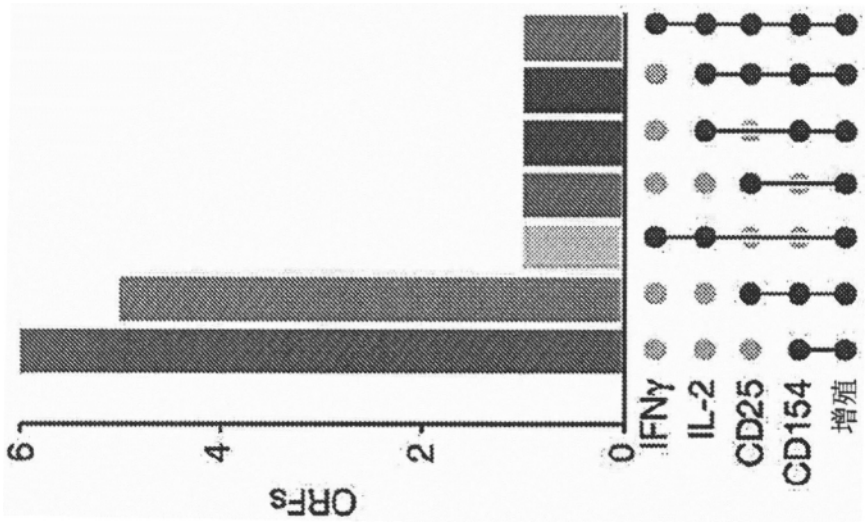

ORFs
0
2
4
6
IFNγ
IL-2
CD25
CD154
增殖

图2F

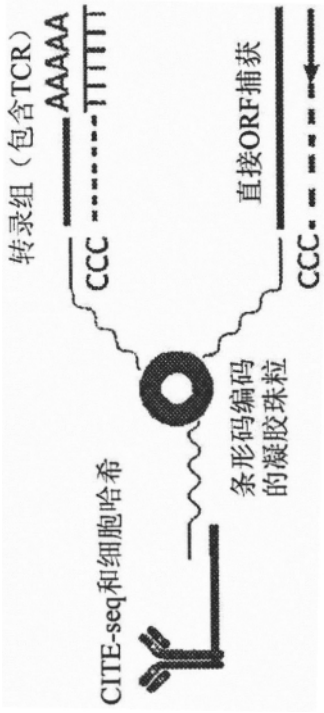

转录组（包含TCR）
AAAAA
TTTTTT
CCC
直接ORF捕获
CCC
条形码编码
的凝胶珠粒
CITE-seq和细胞哈希

图3A

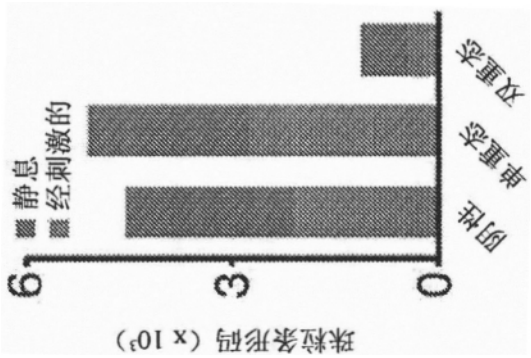

静息
经刺激的
6
3
0
珠粒条形码（x 10³）
阳性
单重态
双重态

图3B

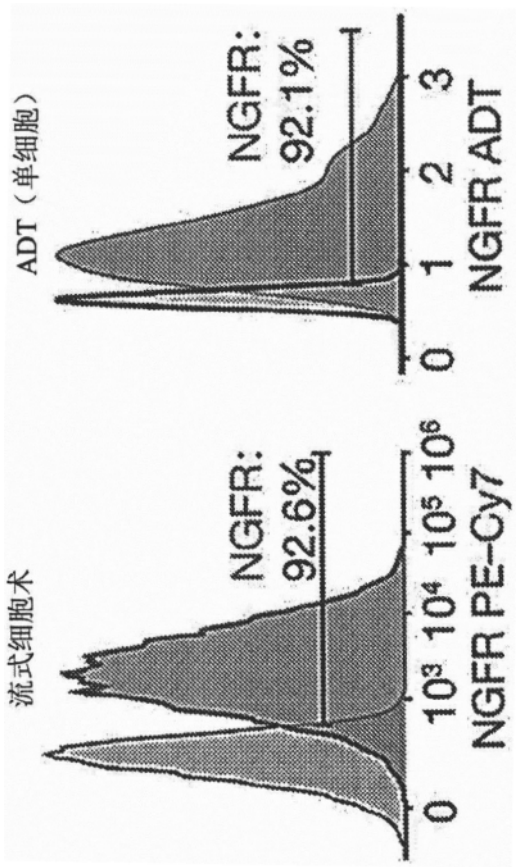

ADT（单细胞）
NGFR:
92.1%
0
1
2
3
NGFR ADT
流式细胞术
NGFR:
92.6%
0
10^3 10^4 10^5 10^6
NGFR PE-Cy7

图3C

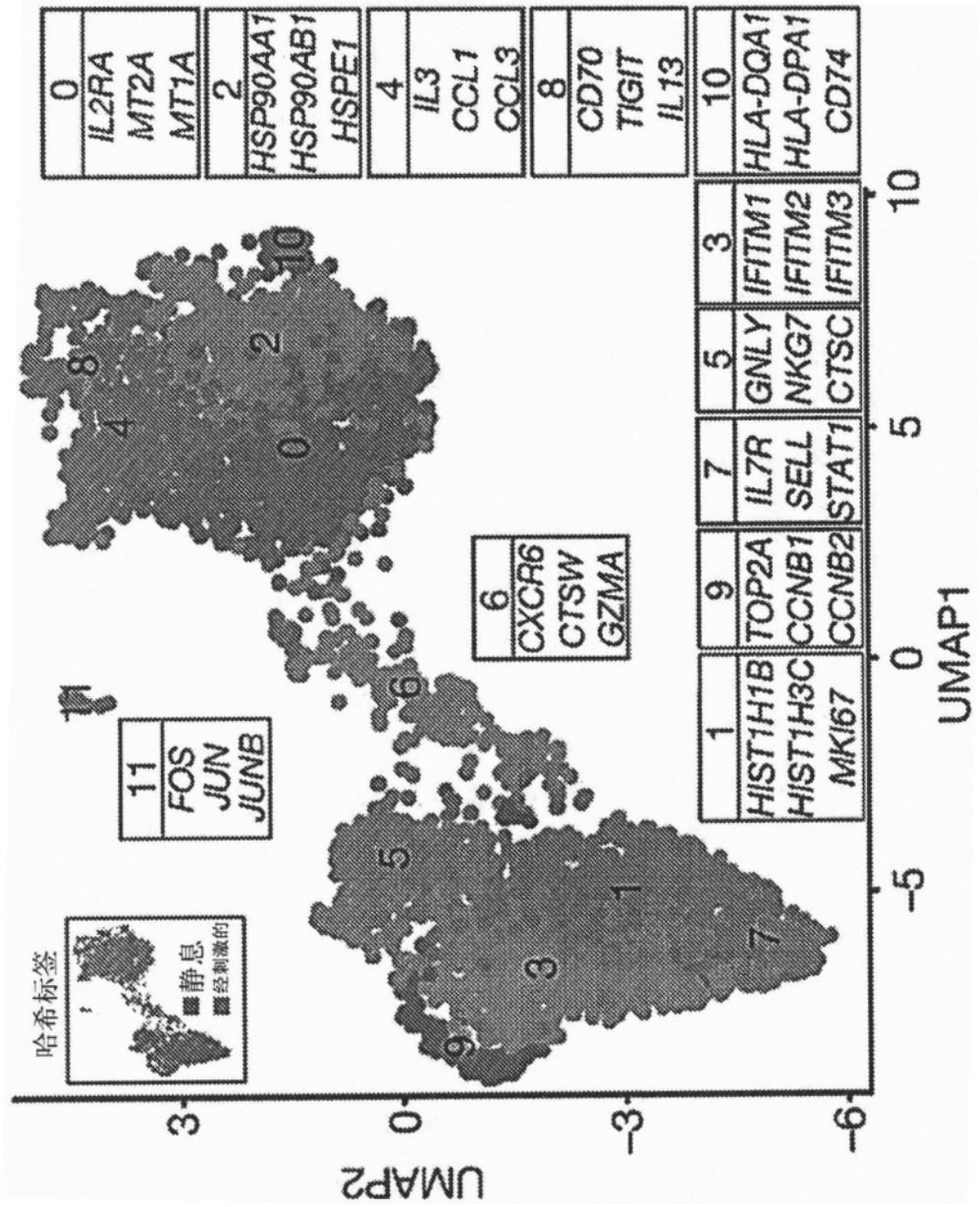

0
IL2RA
MT2A
MT1A
2
HSP90AA1
HSP90AB1
HSPE1
4
IL3
CCL1
CCL3
8
CD70
TIGIT
IL13
10
HLA-DQA1
HLA-DPA1
CD74
1
HIST1H1B
HIST1H3C
MKI67
9
TOP2A
CCNB1
CCNB2
7
IL7R
SELL
STAT1
5
GNLY
NKG7
CTSC
3
IFITM1
IFITM2
IFITM3
6
CXCR6
CTSW
GZMA
11
FOS
JUN
JUNB
哈希标签
静息
经刺激的
UMAP1
UMAP2

图3D

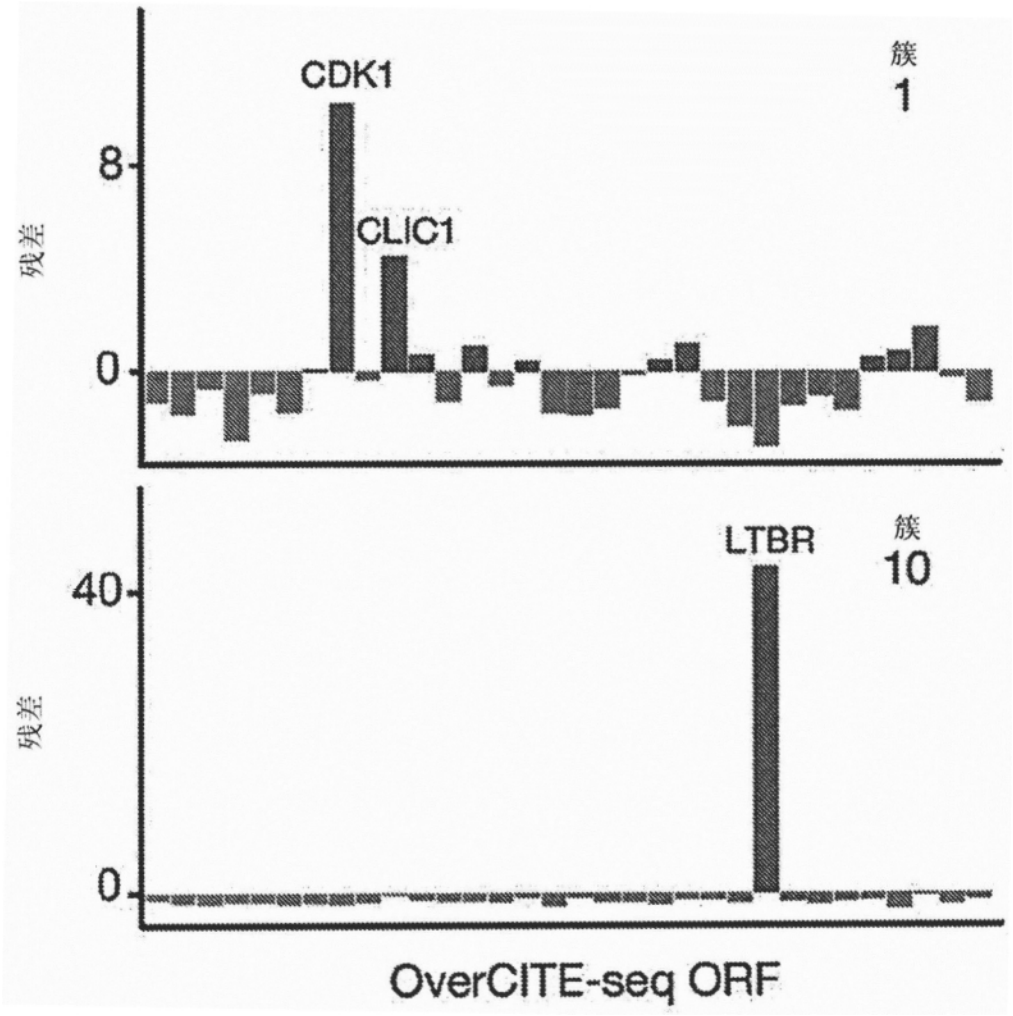


图3E

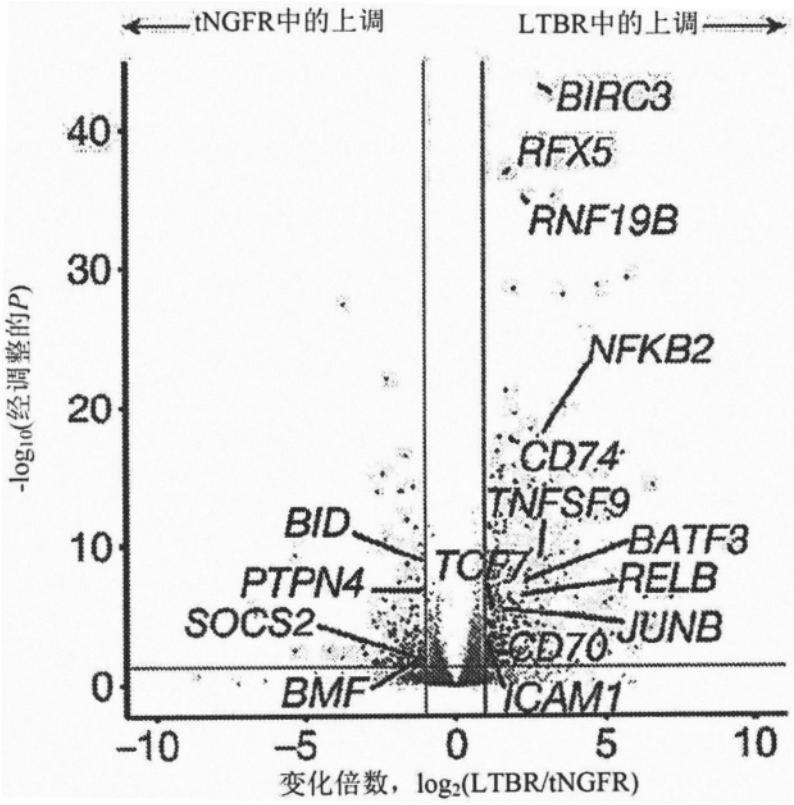

tNGFR中的上调
LTBR中的上调
BIRC3
RFX5
RNF19B
NFKB2
CD74
TNFSF9
BID
BATF3
TCF7
PTPN4
RELB
SOCS2
JUNB
CD70
BMF
ICAM1
40
30
20
10
0
-10
-5
0
5
10
-log10(经调整的P)
变化倍数，log2(LTBR/tNGFR)

图4A

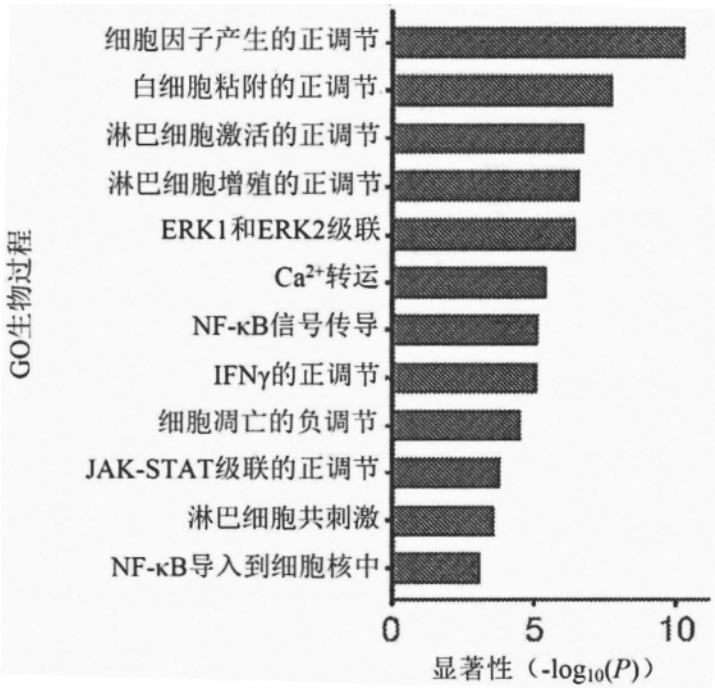

细胞因子产生的正调节
白细胞粘附的正调节
淋巴细胞激活的正调节
淋巴细胞增殖的正调节
ERK1和ERK2级联
Ca2+转运
NF-κB信号传导
IFNγ的正调节
细胞凋亡的负调节
JAK-STAT级联的正调节
淋巴细胞共刺激
NF-κB导入到细胞核中
GO生物过程
0
5
10
显著性（-log10(P)）

图4B

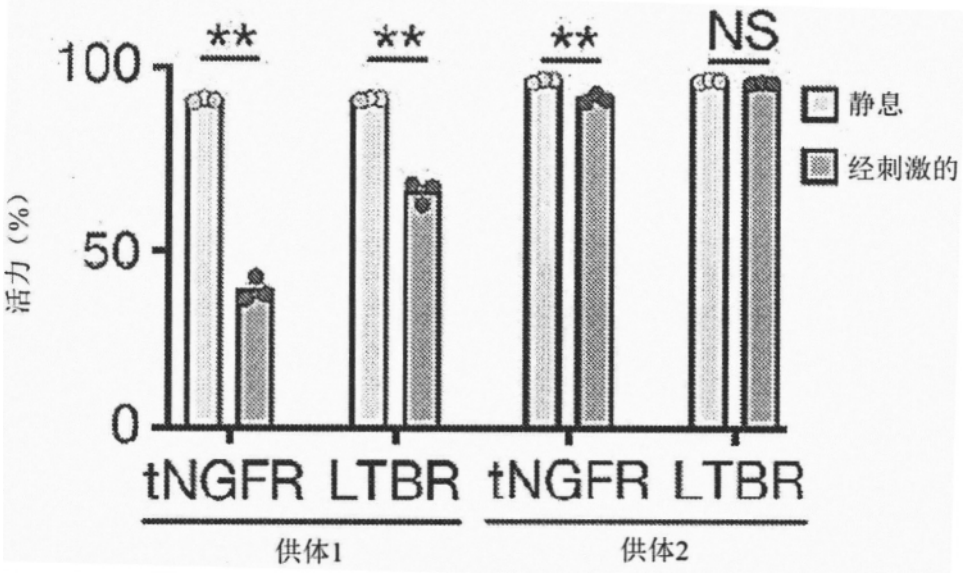

**
**
**
NS
100
50
0
活力（%）
静息
经刺激的
tNGFR LTBR tNGFR LTBR
供体1
供体2

图4C

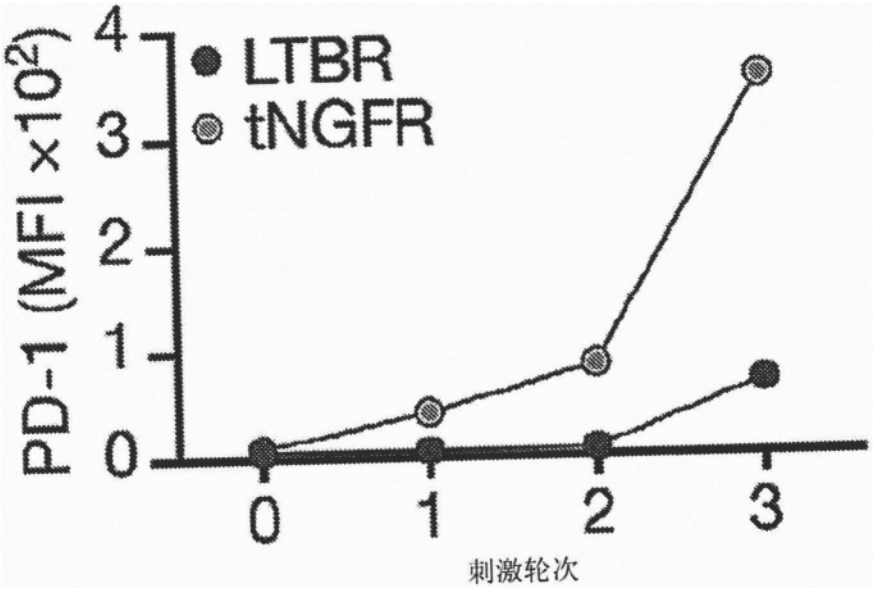

PD-1 (MFI x10²)
4
3
2
1
0
LTBR
tNGFR
0
1
2
3
刺激轮次

图4D

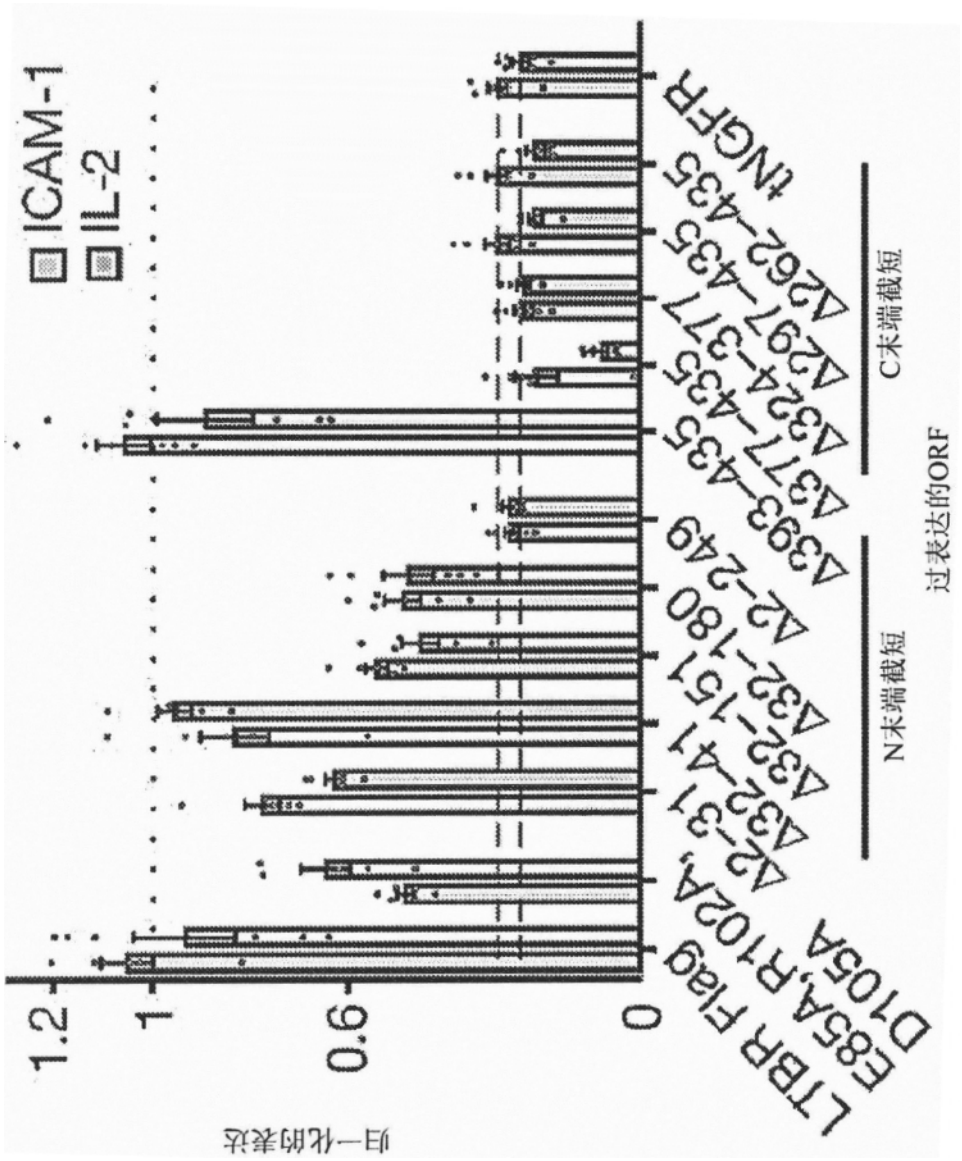

ICAM-1
IL-2
归一化的表达
1.2
1
0.6
0
LTBR Flag
E85A,R102A,
D105A
Δ2-31
Δ32-41
Δ32-151
Δ32-180
Δ2-249
Δ393-435
Δ377-435
Δ324-435
Δ297-377
Δ262-435
tNGFR
N末端截短
C末端截短
过表达的ORF

图4E

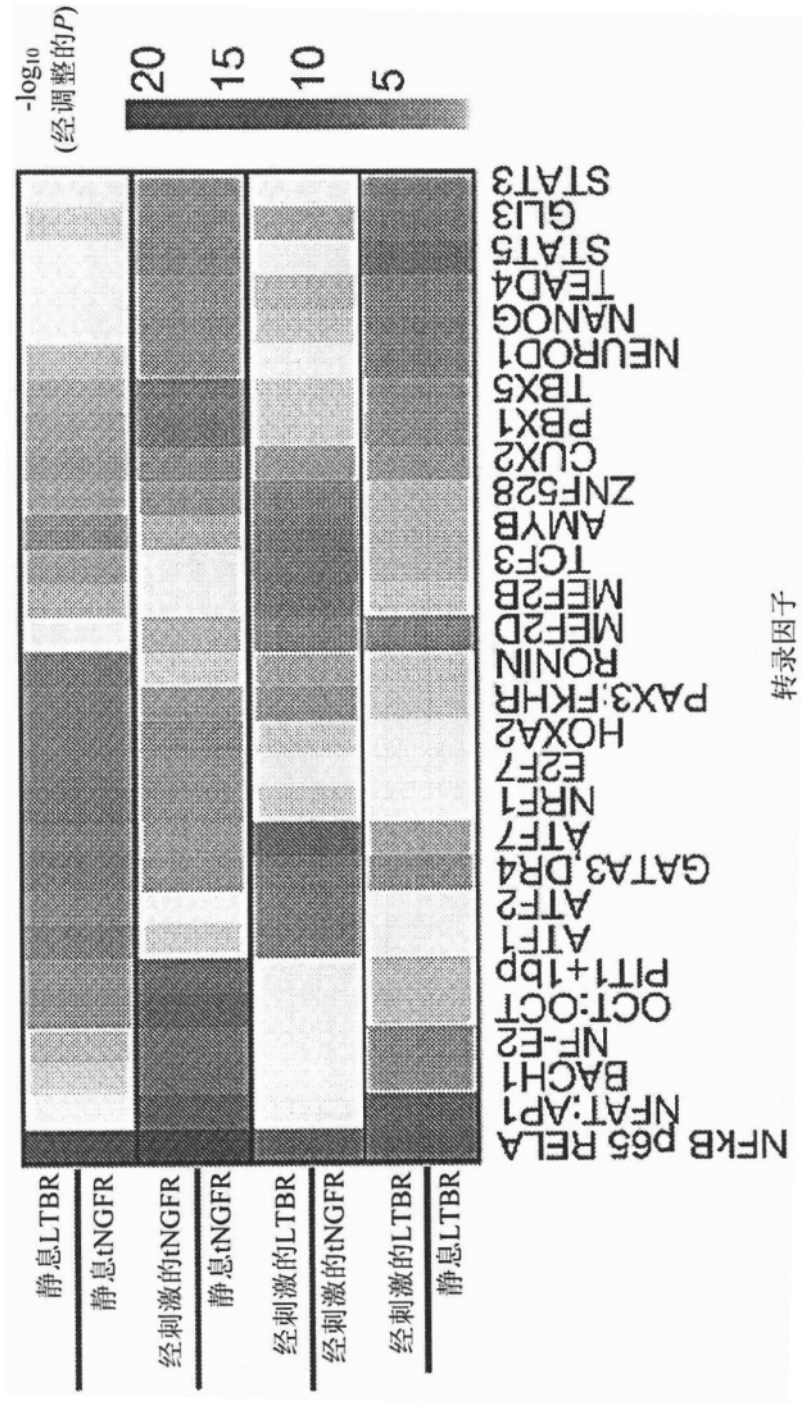

-log10 (经调整的P)
20
15
10
5
NFKB p65 RELA
NFAT:AP1
BACH1
NF-E2
OCT:OCT
PIT1+1bp
ATF1
ATF2
GATA3 DR4
ATF7
NRF1
E2F7
HOXA2
PAX3:FKHR
RONIN
MEF2D
MEF2B
TCF3
AMYB
ZNF528
CUX2
PBX1
TBX5
NEUROD1
NANOG
TEAD4
STAT5
GLI3
STAT3
转录因子
静息LTBR
静息tNGFR
经刺激的tNGFR
静息tNGFR
经刺激的LTBR
经刺激的tNGFR
经刺激的LTBR
静息LTBR

图4F

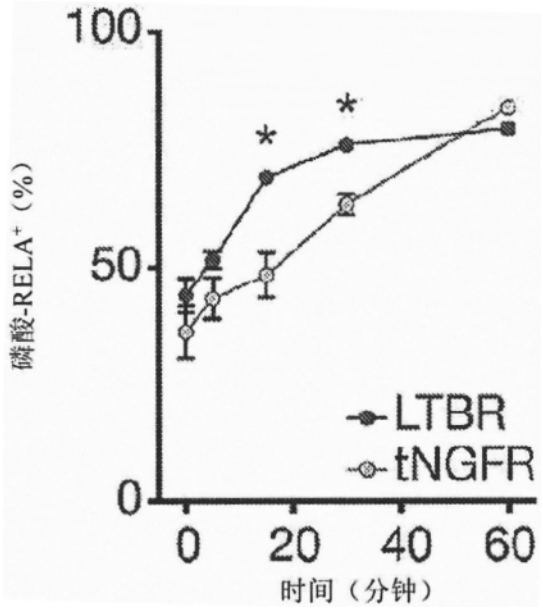

100
50
0
磷酸-RELA+（%）
*
*
LTBR
tNGFR
0
20
40
60
时间（分钟）

图4G

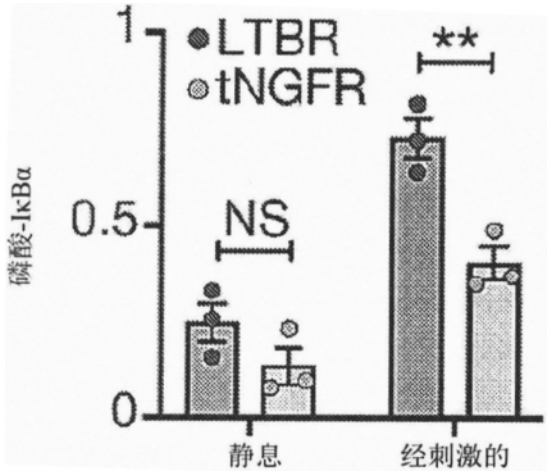

1
0.5
0
磷酸-IκBα
LTBR
tNGFR
NS
**
静息
经刺激的

图4H

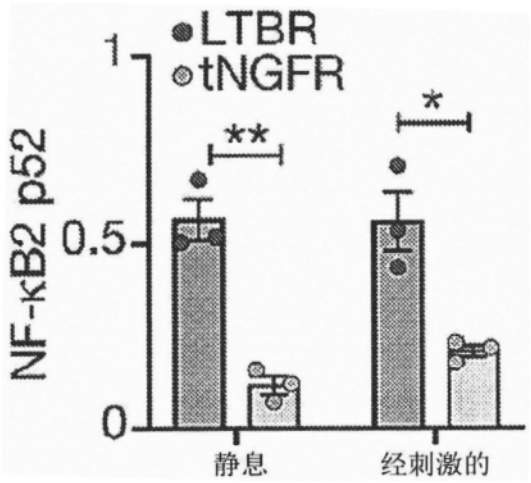


图4I

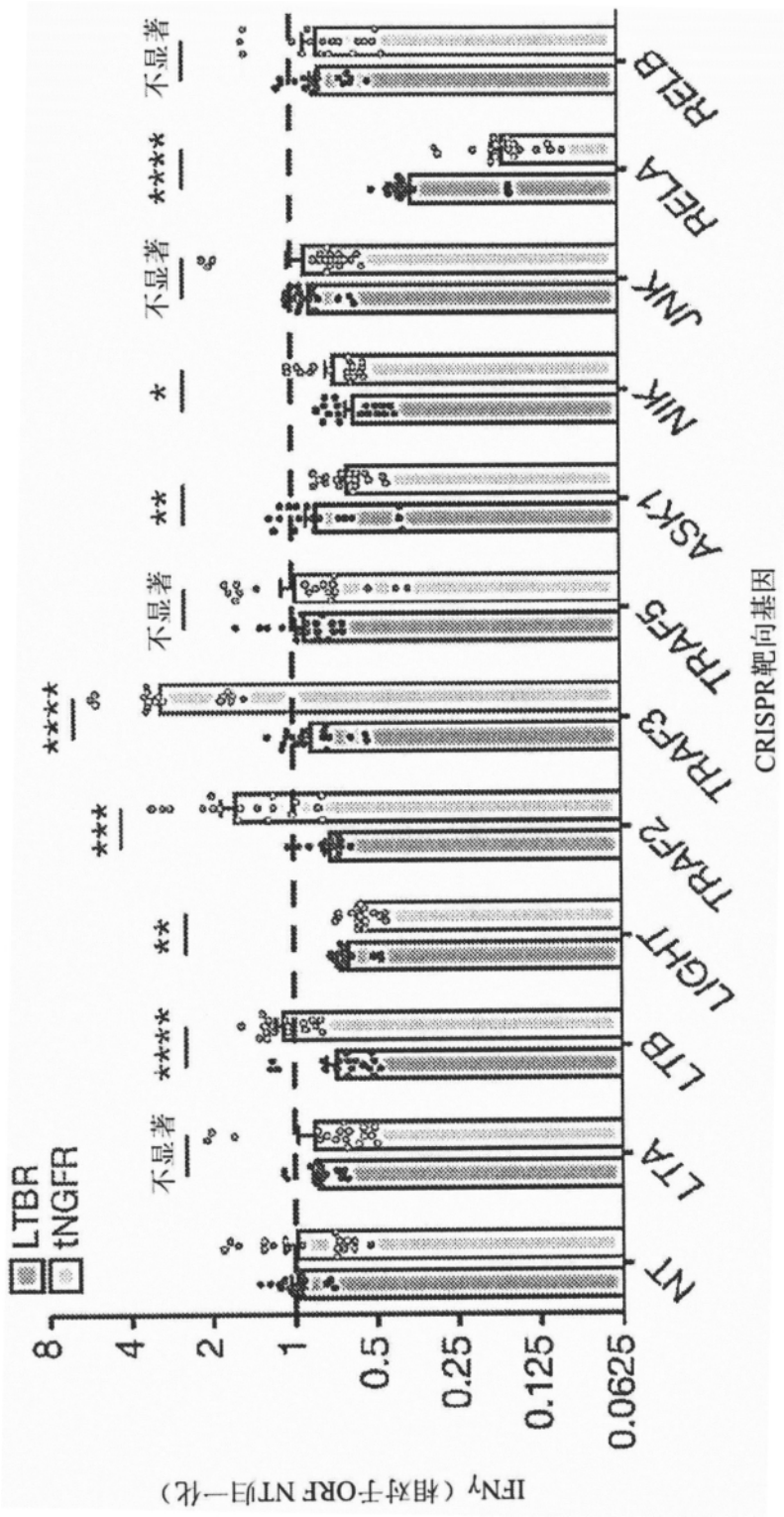

LTBR
tNGFR
IFNγ（相对于ORF NT归一化）
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
NT
LTA
LTB
LIGHT
TRAF2
TRAF3
TRAF5
ASK1
NIK
JNK
RELA
RELB
CRISPR靶向基因
不显著
****
**
***
*
不显著
不显著
****
不显著

图4J

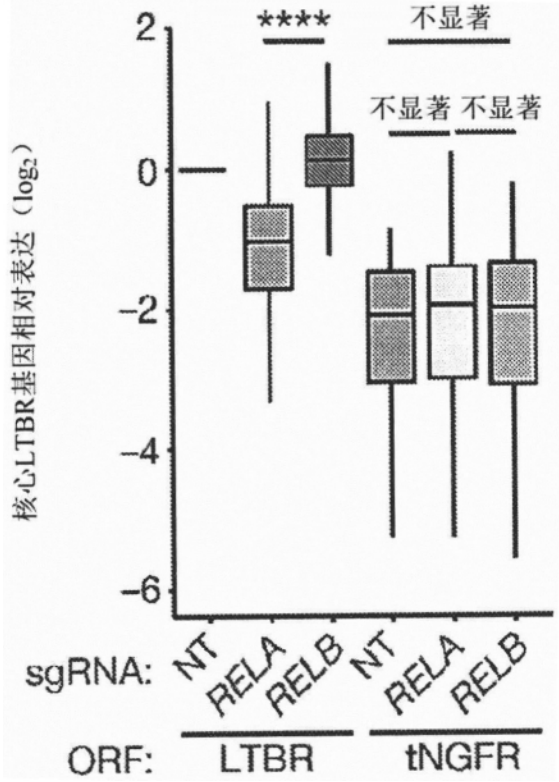

核心LTBR基因相对表达（log2）
2
0
-2
-4
-6
****
不显著
不显著 不显著
sgRNA: NT RELA RELB NT RELA RELB
ORF: LTBR tNGFR

图4K

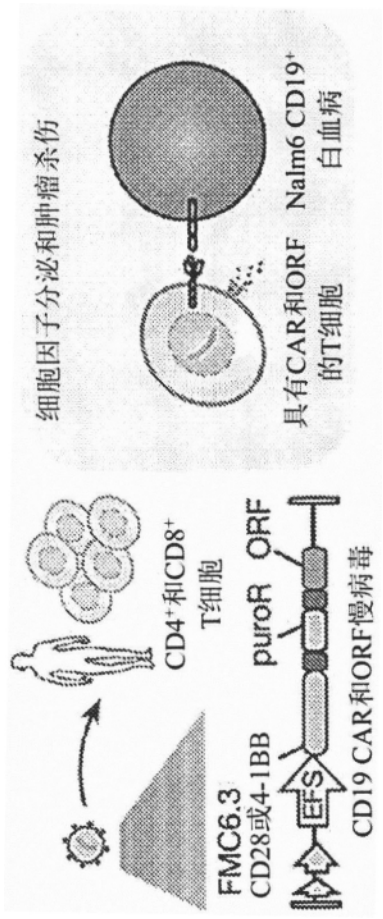

细胞因子分泌和肿瘤杀伤
具有CAR和ORF的T细胞
Nalm6 CD19+ 白血病
CD4+和CD8+ T细胞
FMC6.3
CD28或4-1BB
EFs
puroR
ORF
CD19 CAR和ORF慢病毒

图5A

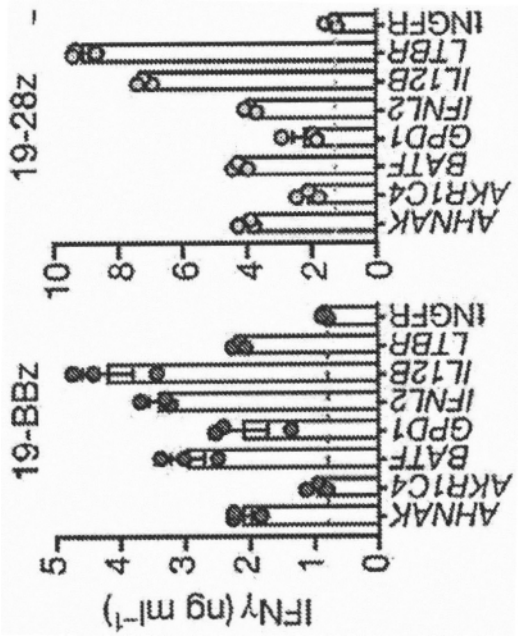

IFNγ (ng ml⁻¹)
19-BBz
19-28z
AHNAK
AKR1C4
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
INGFR

图5B

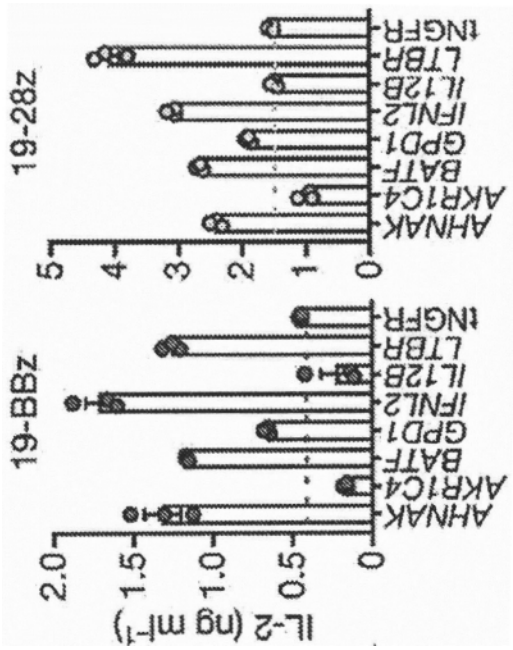

19-28z
19-BBz
AHNAK
AKR1C4
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR
0
1
2
3
4
5
0.5
1.0
1.5
2.0
IL-2 (ng ml⁻¹)

图5C

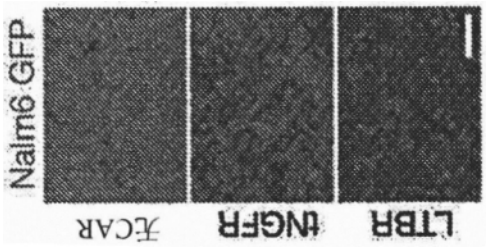

Nalm6 GFP
无CAR
tNGFR
LTBR

图5D

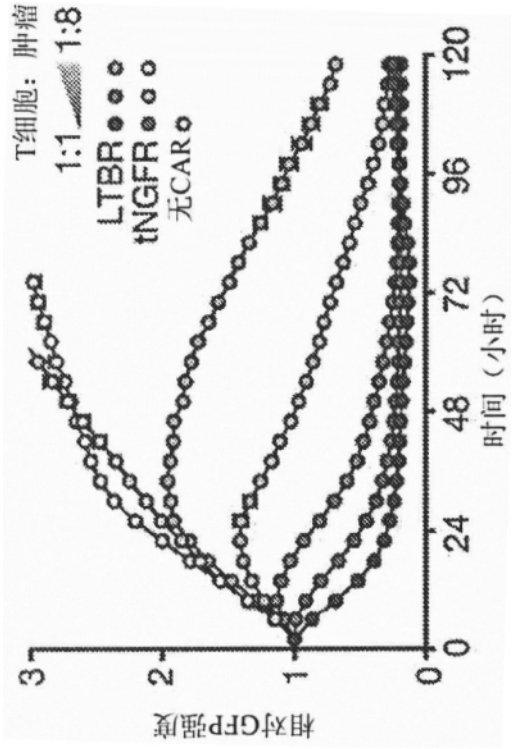

T细胞：肿瘤
1:1
1:8
LTBR
tNGFR
无CAR
相对GFP强度
时间（小时）
0
24
48
72
96
120
1
2
3

图5E

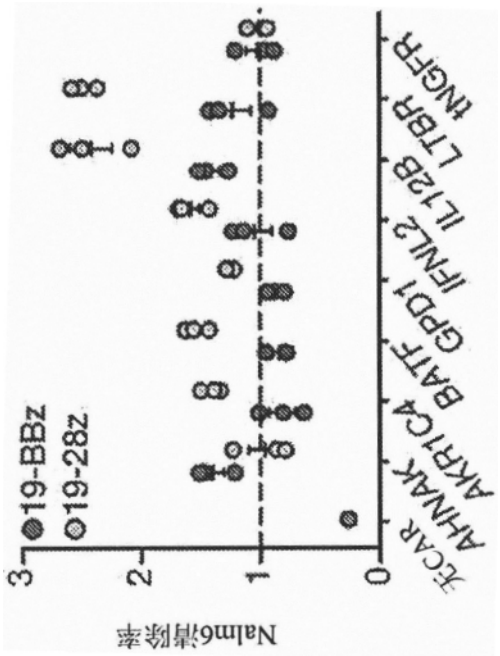

19-BBz
19-28z
Nalm6清除率
无CAR
AHNAK
AKRICA
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR
0
1
2
3

图5F

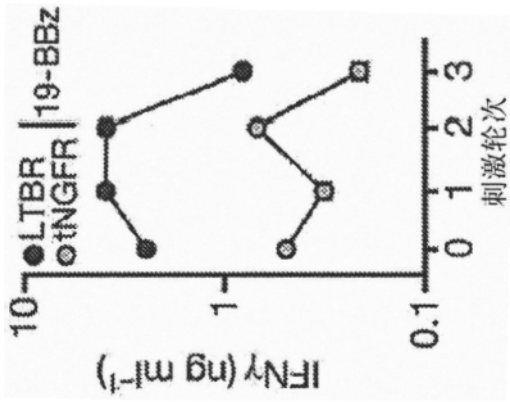

19-BBz
LTBR
tNGFR
刺激轮次
0
1
2
3
10
1
0.1
IFNγ (ng ml-1)

图5G

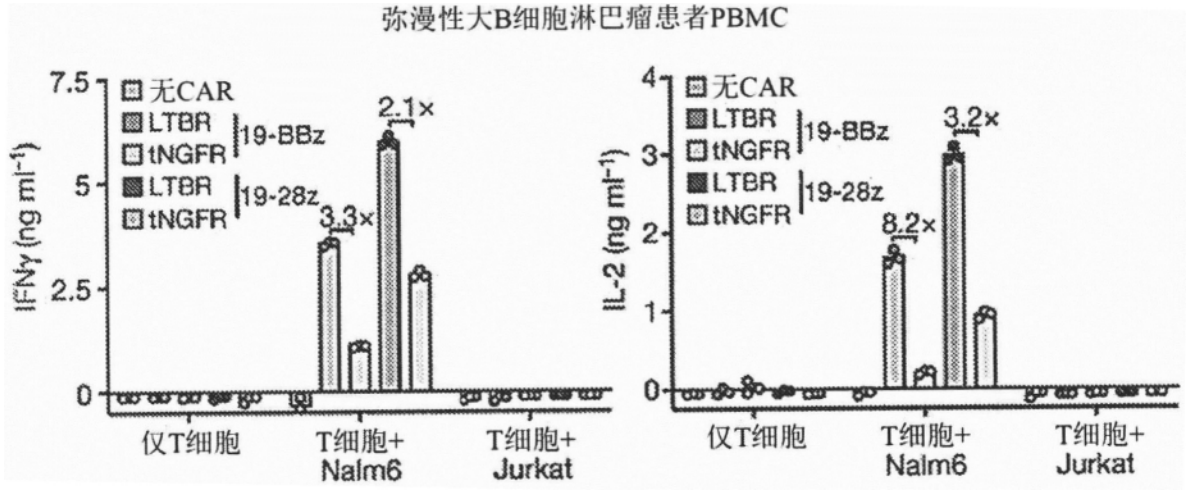

弥漫性大B细胞淋巴瘤患者PBMC
IFNγ (ng ml-1)
7.5
5
2.5
0
无CAR
LTBR
tNGFR
19-BBz
LTBR
tNGFR
19-28z
3.3×
2.1×
仅T细胞
T细胞+ Nalm6
T细胞+ Jurkat
IL-2 (ng ml-1)
4
3
2
1
0
8.2×
3.2×

图5H

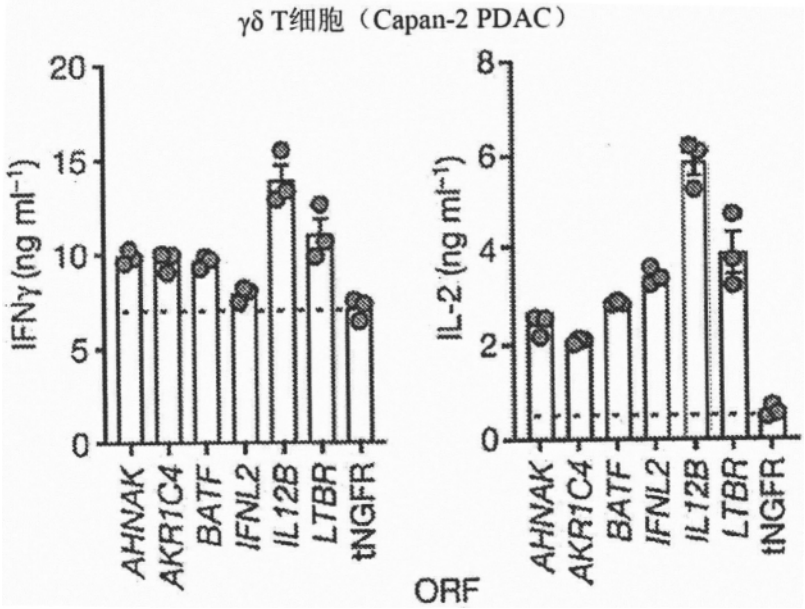

γδ T细胞（Capan-2 PDAC）
IFNγ (ng ml⁻¹)
IL-2 (ng ml⁻¹)
AHNAK
AKR1C4
BATF
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR
ORF

图5I

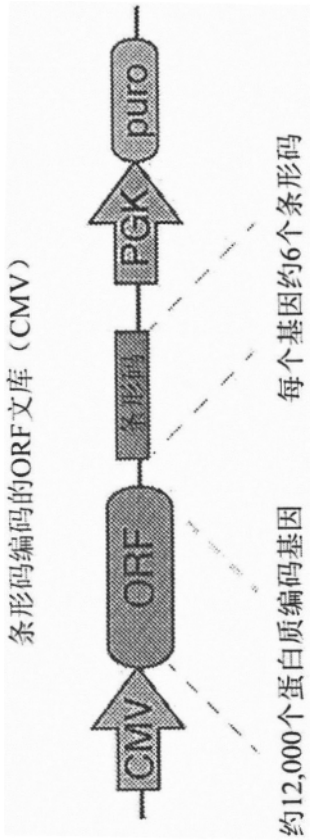

条形码编码的ORF文库（CMV）
CMV
ORF
条形码
PGK
puro
约12,000个蛋白质编码基因
每个基因约6个条形码

图6A

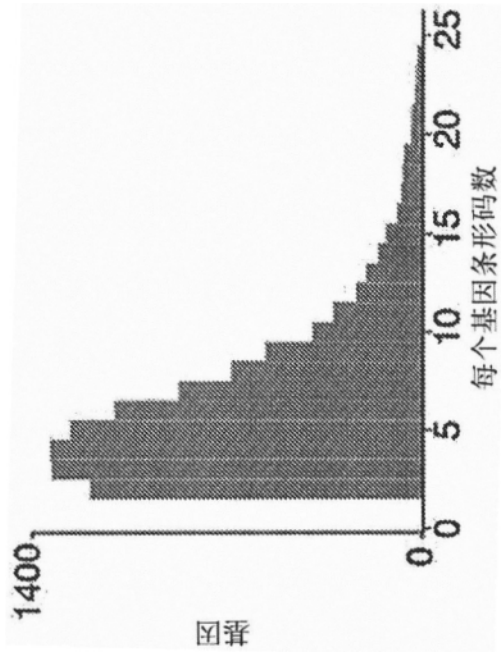

每个基因条形码数
0
5
10
15
20
25
0
1400

图6B

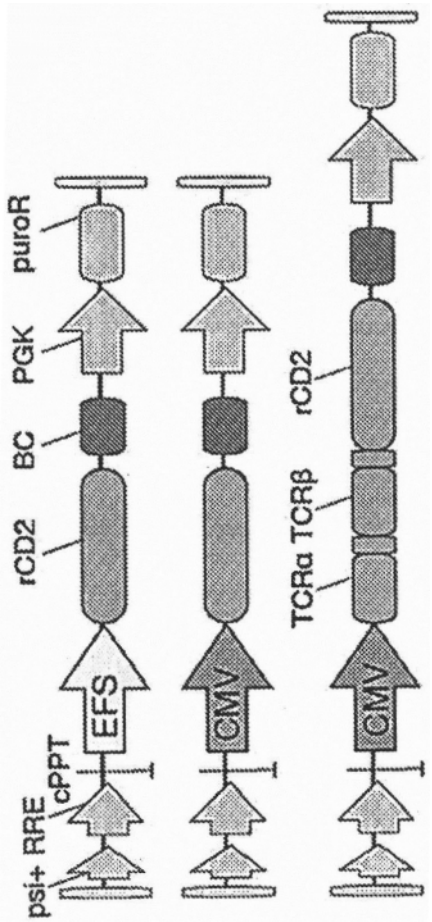

psi+ RRE
cPPT
EFS
rCD2
BC
PGK
puroR
CMV
TCRα TCRβ
rCD2
CMV

图6C

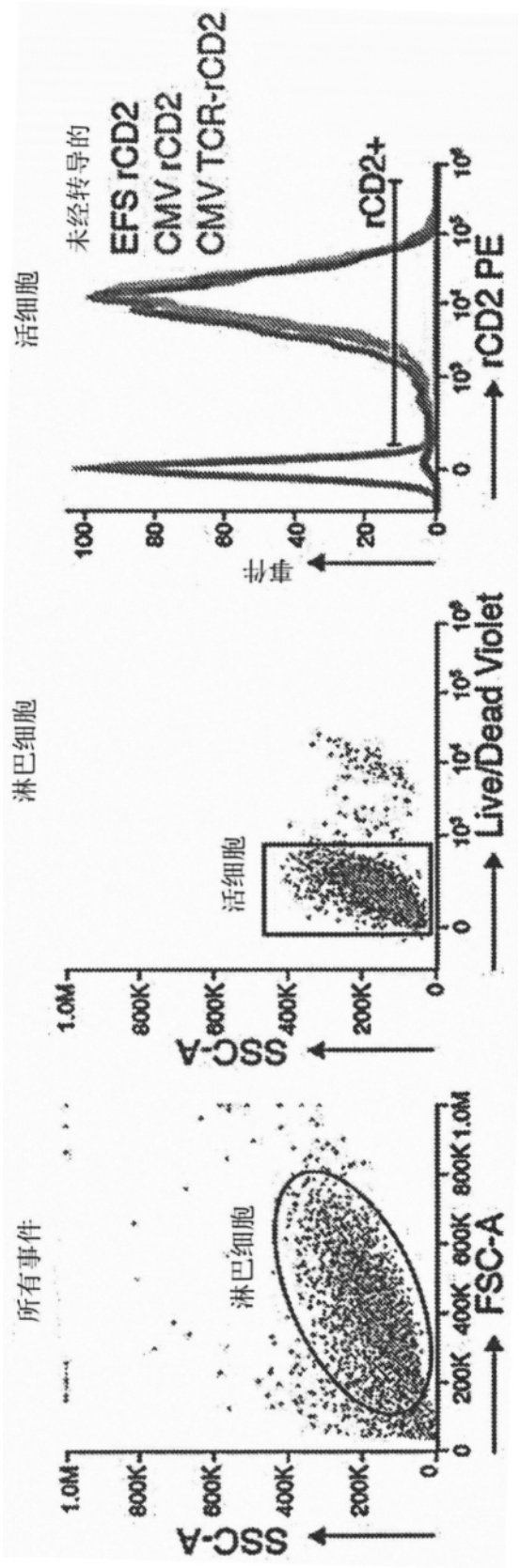

所有事件
淋巴细胞
SSC-A
FSC-A
淋巴细胞
活细胞
SSC-A
Live/Dead Violet
活细胞
未经转导的
EFS rCD2
CMV rCD2
CMV TCR-rCD2
rCD2+
事件
rCD2 PE

图6D

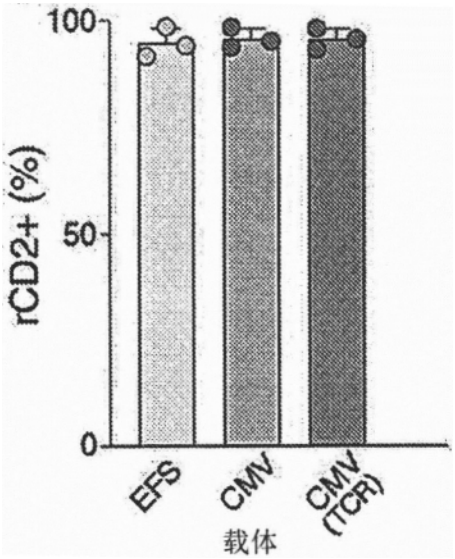

100
50
0
rCD2+ (%)
EFS
CMV
CMV (TCR)
载体

图6E

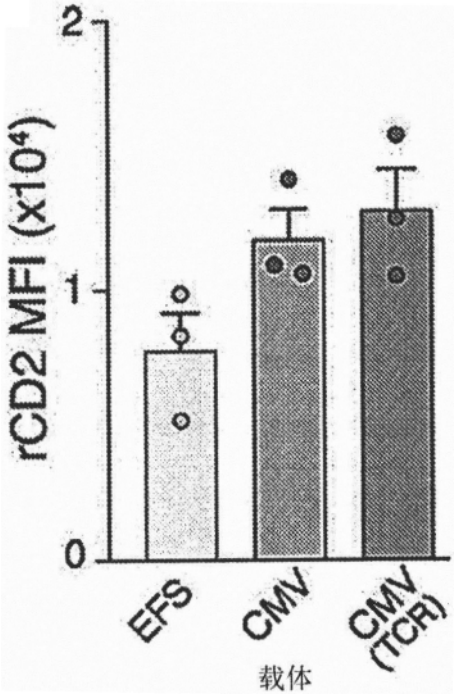

2
1
0
rCD2 MFI (x10⁴)
EFS
CMV
CMV (TCR)
载体

图6F

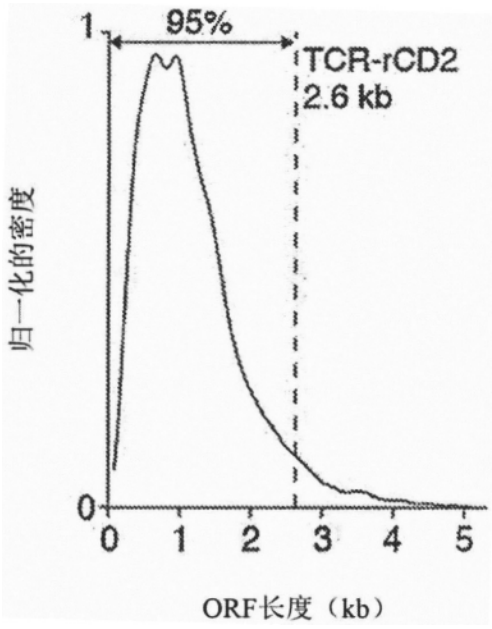

1
95%
TCR-rCD2
2.6 kb
归一化的密度
0
0 1 2 3 4 5
ORF长度（kb）

图6G

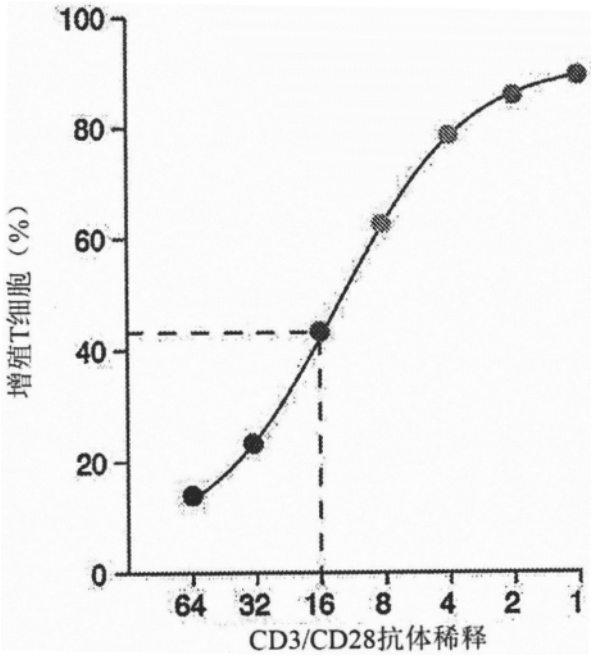

100
80
60
40
20
0
增殖T细胞（%）
64 32 16 8 4 2 1
CD3/CD28抗体稀释

图6H

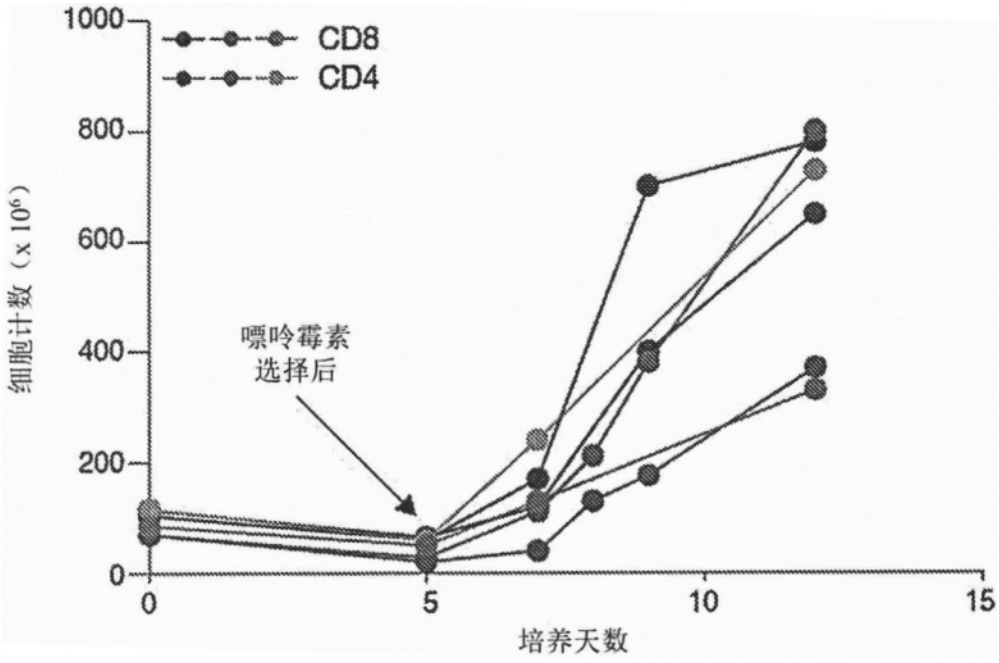

1000
800
600
400
200
0
CD8
CD4
细胞计数（x 10⁶）
嘌呤霉素
选择后
0
5
10
15
培养天数

图6I

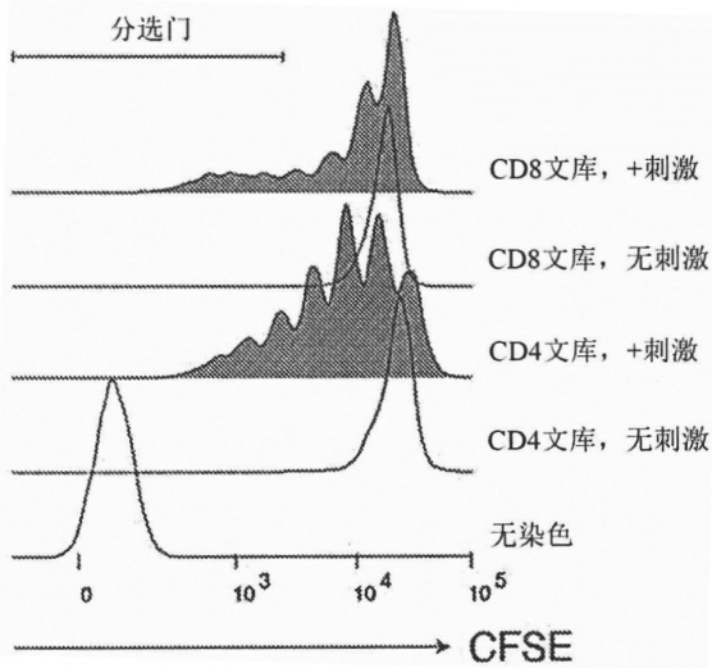

分选门
CD8文库，+刺激
CD8文库，无刺激
CD4文库，+刺激
CD4文库，无刺激
无染色
0
10³
10⁴
10⁵
CFSE

图6J

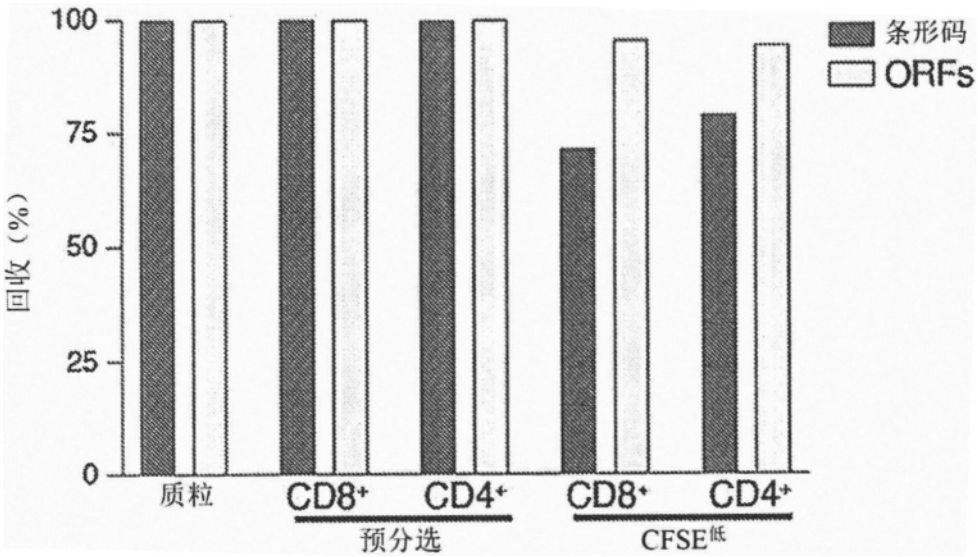

100
75
50
25
0
回收（%）
条形码
ORFs
质粒
CD8+
CD4+
CD8+
CD4+
预分选
CFSE低

图6K

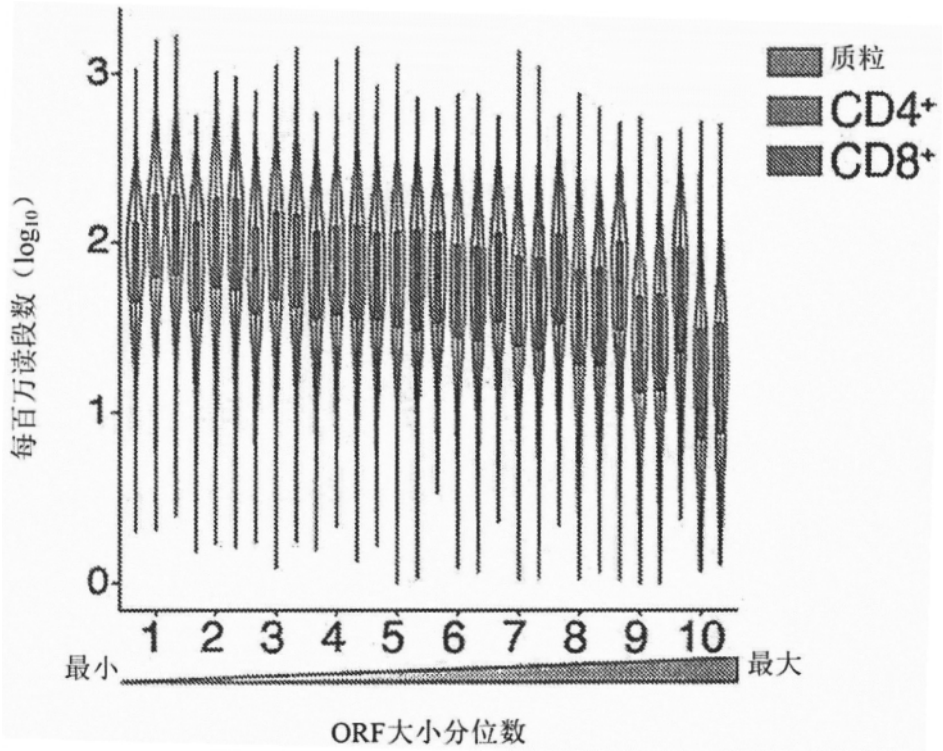

3
2
1
0
每百万读段数（log10）
质粒
CD4+
CD8+
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
最小
最大
ORF大小分位数

图6L

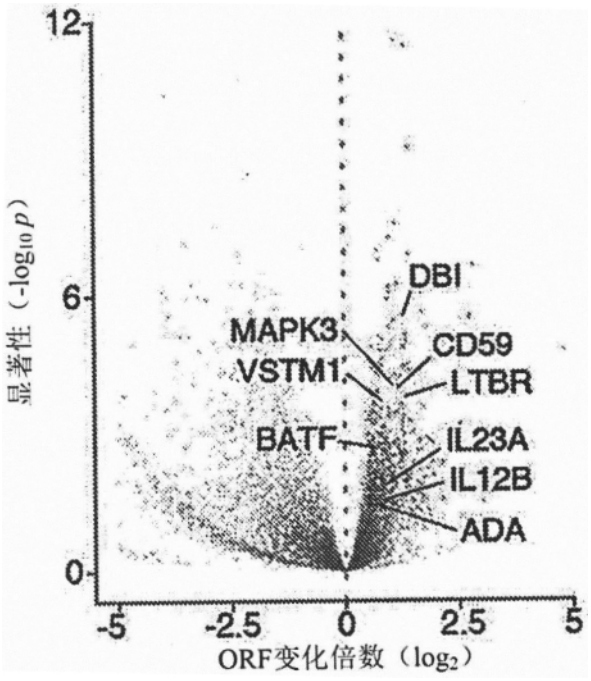

12
6
0
显著性（-log10 p）
DBI
MAPK3
CD59
VSTM1
LTBR
BATF
IL23A
IL12B
ADA
-5
-2.5
0
2.5
5
ORF变化倍数（log2）

图6M

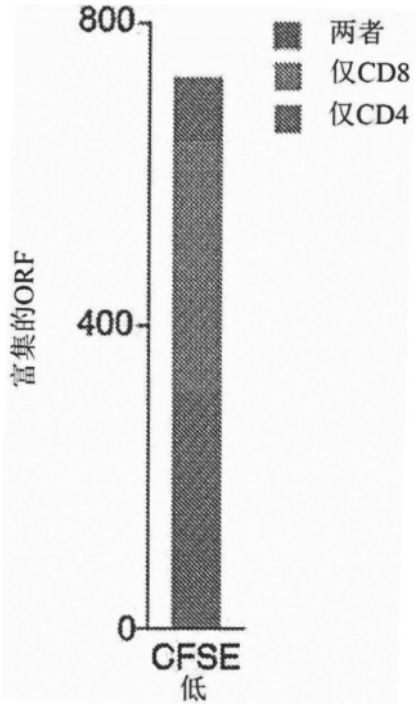

800
400
0
富集的ORF
两者
仅CD8
仅CD4
CFSE
低

图6N

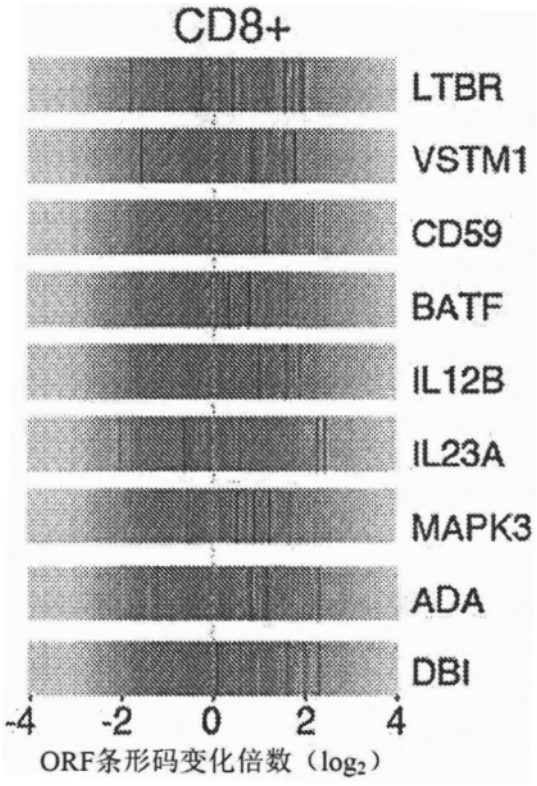

CD8+
LTBR
VSTM1
CD59
BATF
IL12B
IL23A
MAPK3
ADA
DBI
-4
-2
0
2
4
ORF条形码变化倍数（log2）

图60

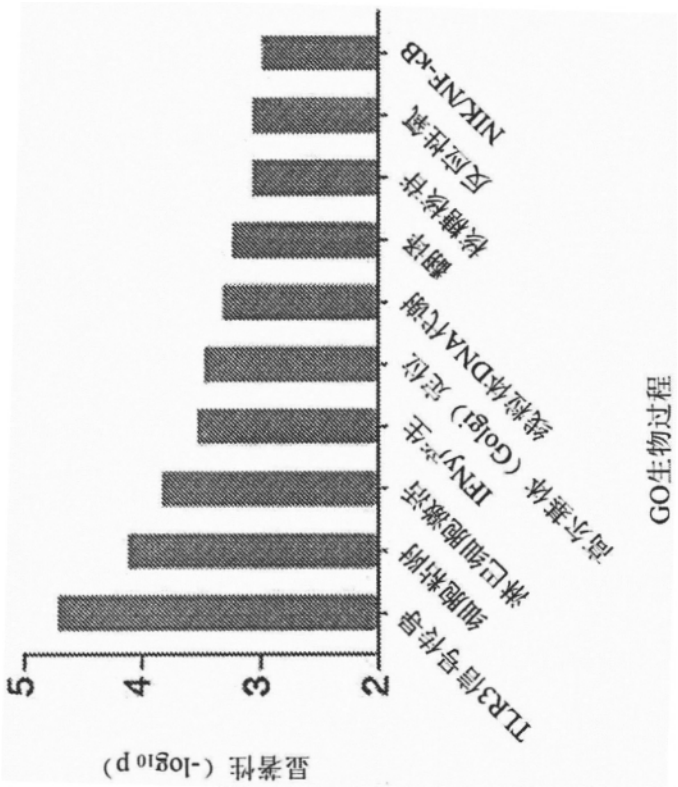

NIK/NF-κB
反应性氧
核糖核苷
翻译
线粒体DNA代谢
高尔基体（Golgi）定位
IFNγ产生
淋巴细胞激活
细胞黏附
TLR3信号传导
5
4
3
2
显著性（-log10 p）
GO生物过程

图6P

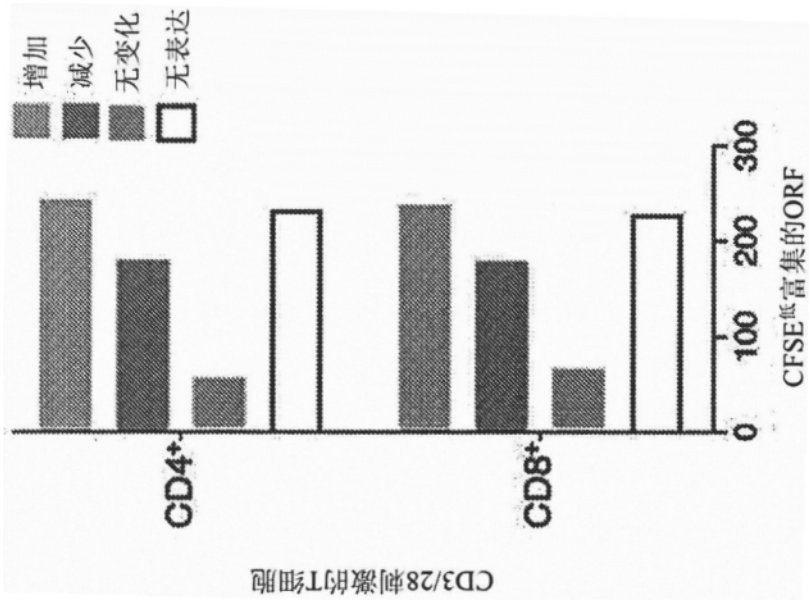


图6Q

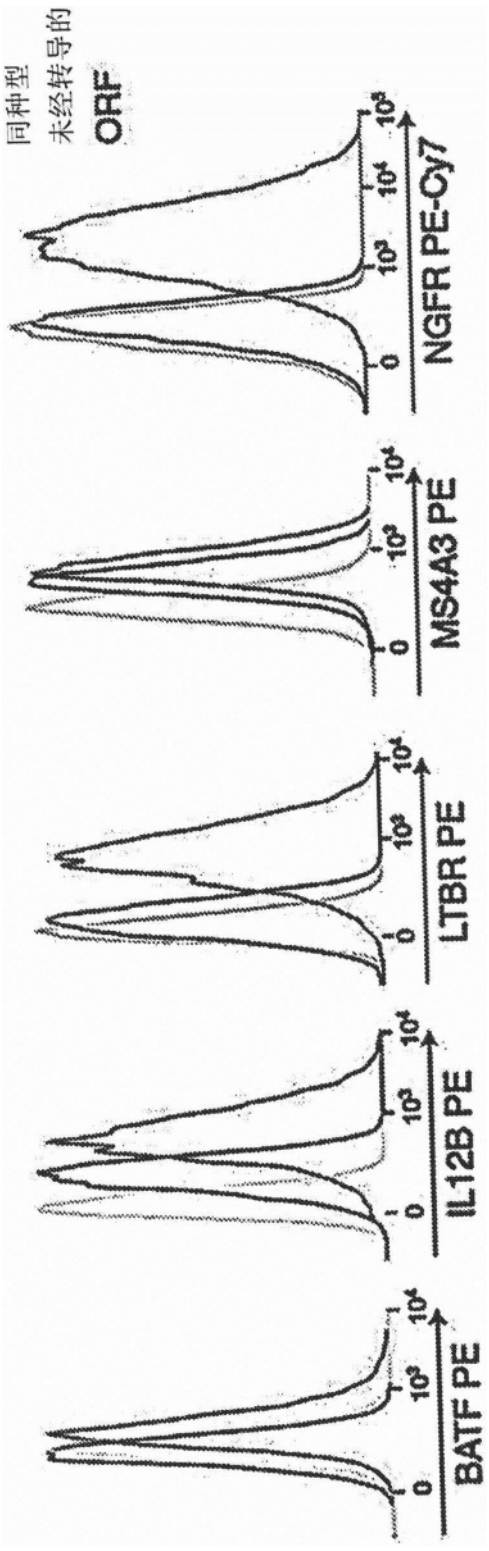

同种型
未经转导的
ORF
NGFR PE-Cy7
MS4A3 PE
LTBR PE
IL12B PE
BATF PE
0
10^3
10^4
10^5

图7A

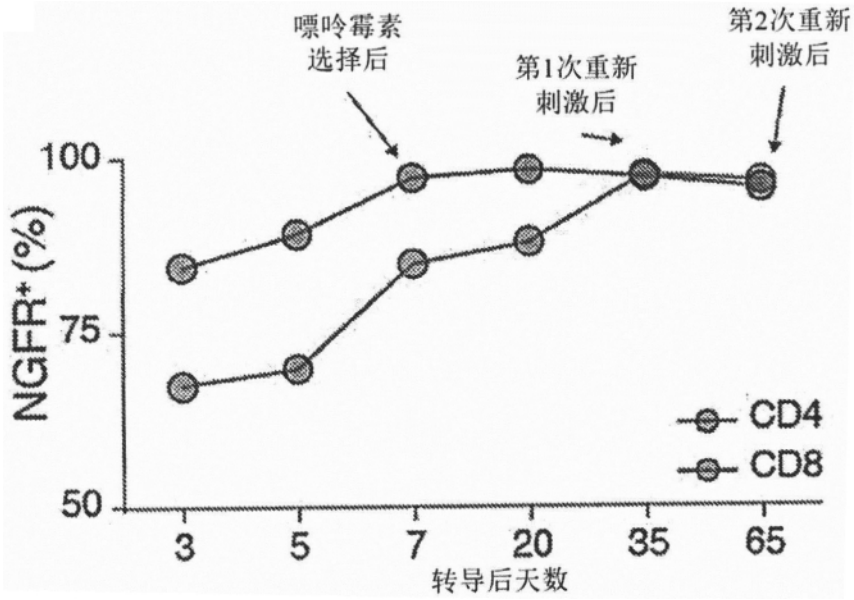

嘌呤霉素
选择后
第1次重新
刺激后
第2次重新
刺激后
100
75
50
NGFR+ (%)
CD4
CD8
3
5
7
20
35
65
转导后天数

图7B

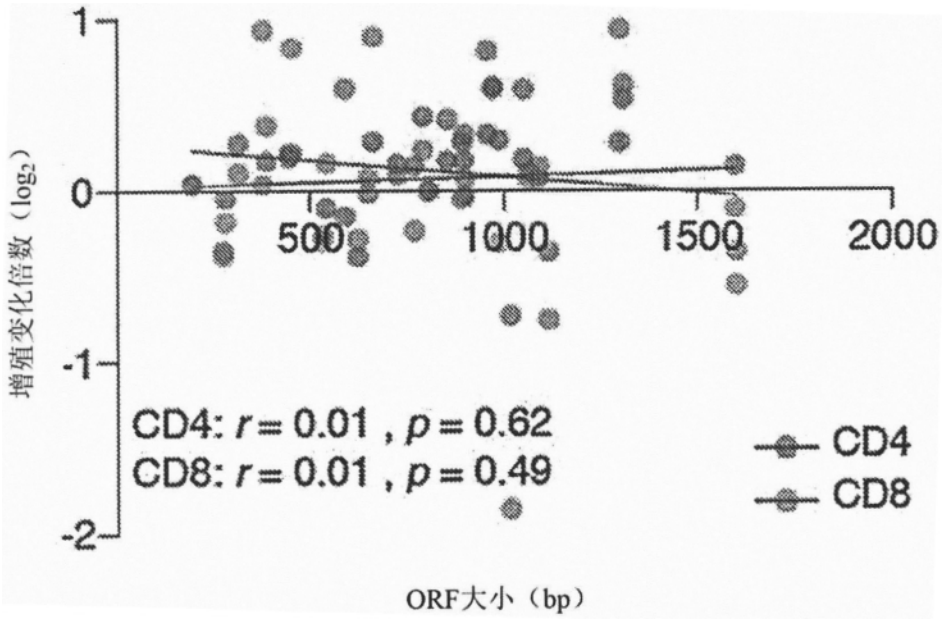

1
0
-1
-2
增殖变化倍数（log2）
500
1000
1500
2000
CD4: r = 0.01 , p = 0.62
CD8: r = 0.01 , p = 0.49
CD4
CD8
ORF大小（bp）

图7C

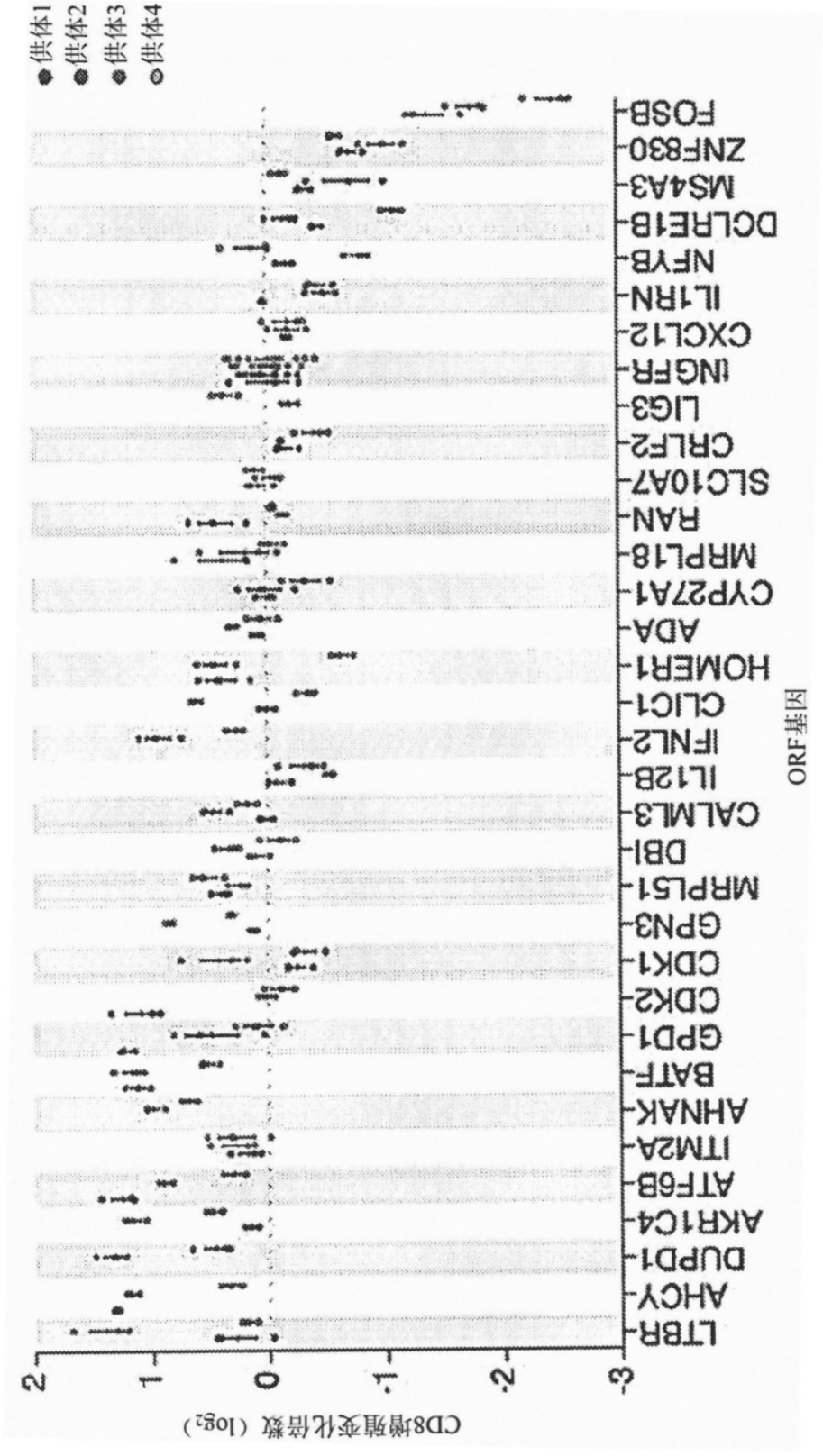

供体1
供体2
供体3
供体4
LTBR
AHCY
DUPD1
AKR1C4
ATF6B
ITM2A
AHNAK
BATF
GPD1
CDK2
CDK1
GPN3
MRPL51
DBI
CALML3
IL12B
IFNL2
CLIC1
HOMER1
ADA
CYP27A1
MRPL18
RAN
SLC10A7
CRLF2
LIG3
INGFR
CXCL12
IL1RN
NFYB
DCLRE1B
MS4A3
ZNF830
FOSB
ORF基因
2
1
0
-1
-2
-3
CD8增殖变化倍数（log2）

图7D

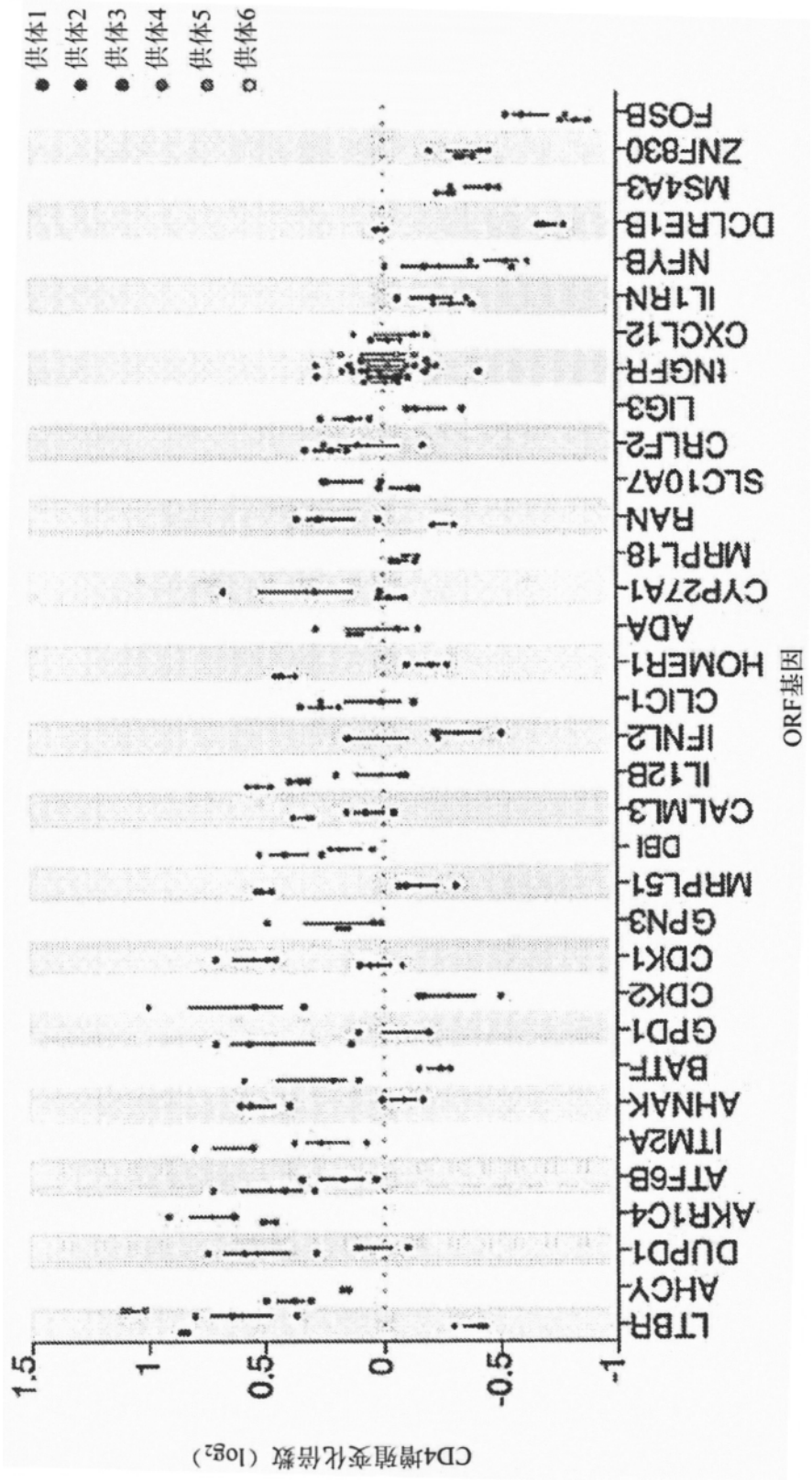

供体1
供体2
供体3
供体4
供体5
供体6
FOSB
ZNF830
MS4A3
DCLRE1B
NFYB
IL1RN
CXCL12
INGFR
LIG3
CRLF2
SLC10A7
RAN
MRPL18
CYP27A1
ADA
HOMER1
CLIC1
IFNL2
IL12B
CALML3
DBI
MRPL51
GPN3
CDK1
CDK2
GPD1
BATF
AHNAK
ITM2A
ATF6B
AKR1C4
DUPD1
AHCY
LTBR
ORF基因
1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
CD4增殖变化倍数（log2）

图7E

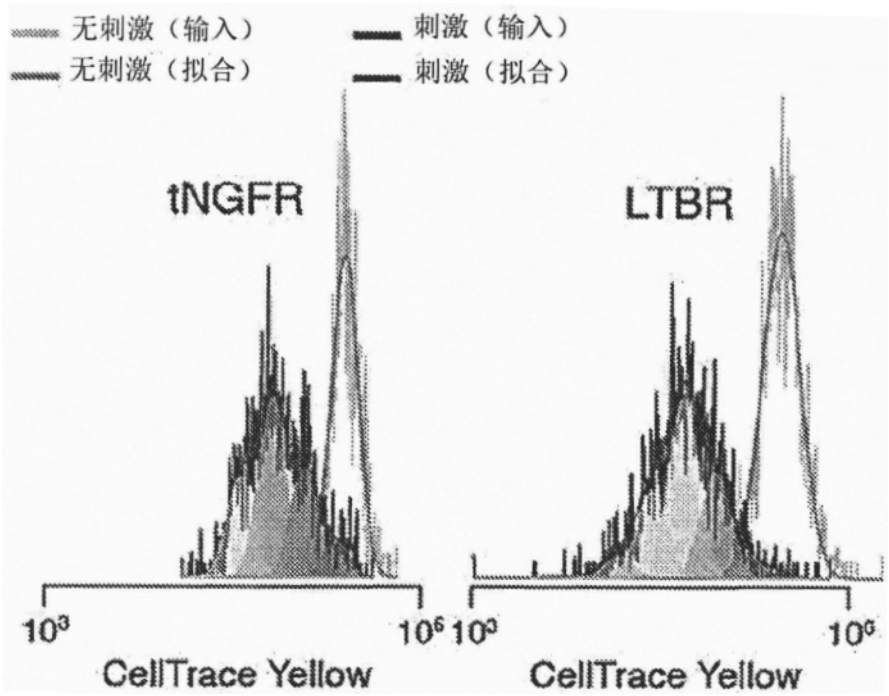

无刺激（输入）
无刺激（拟合）
刺激（输入）
刺激（拟合）
tNGFR
LTBR
10³
10⁶
CellTrace Yellow
10³
10⁶
CellTrace Yellow

图7F

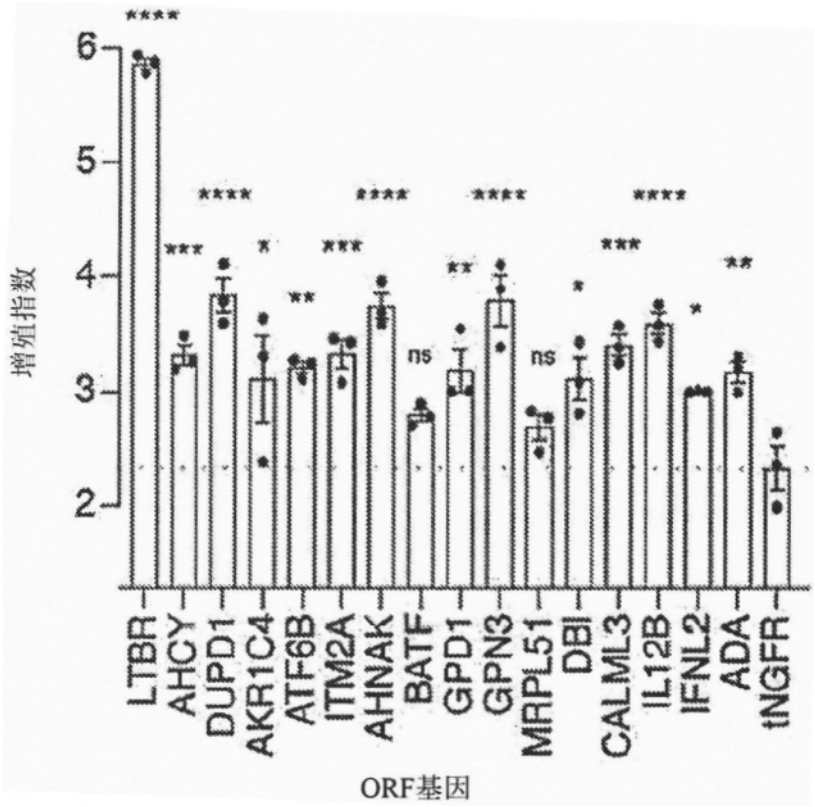

增殖指数
6
5
4
3
2
****
***
****
*
***
**
****
ns
**
****
ns
*
***
*
****
**
LTBR
AHCY
DUPD1
AKR1C4
ATF6B
ITM2A
AHNAK
BATF
GPD1
GPN3
MRPL51
DBI
CALML3
IL12B
IFNL2
ADA
tNGFR
ORF基因

图7G

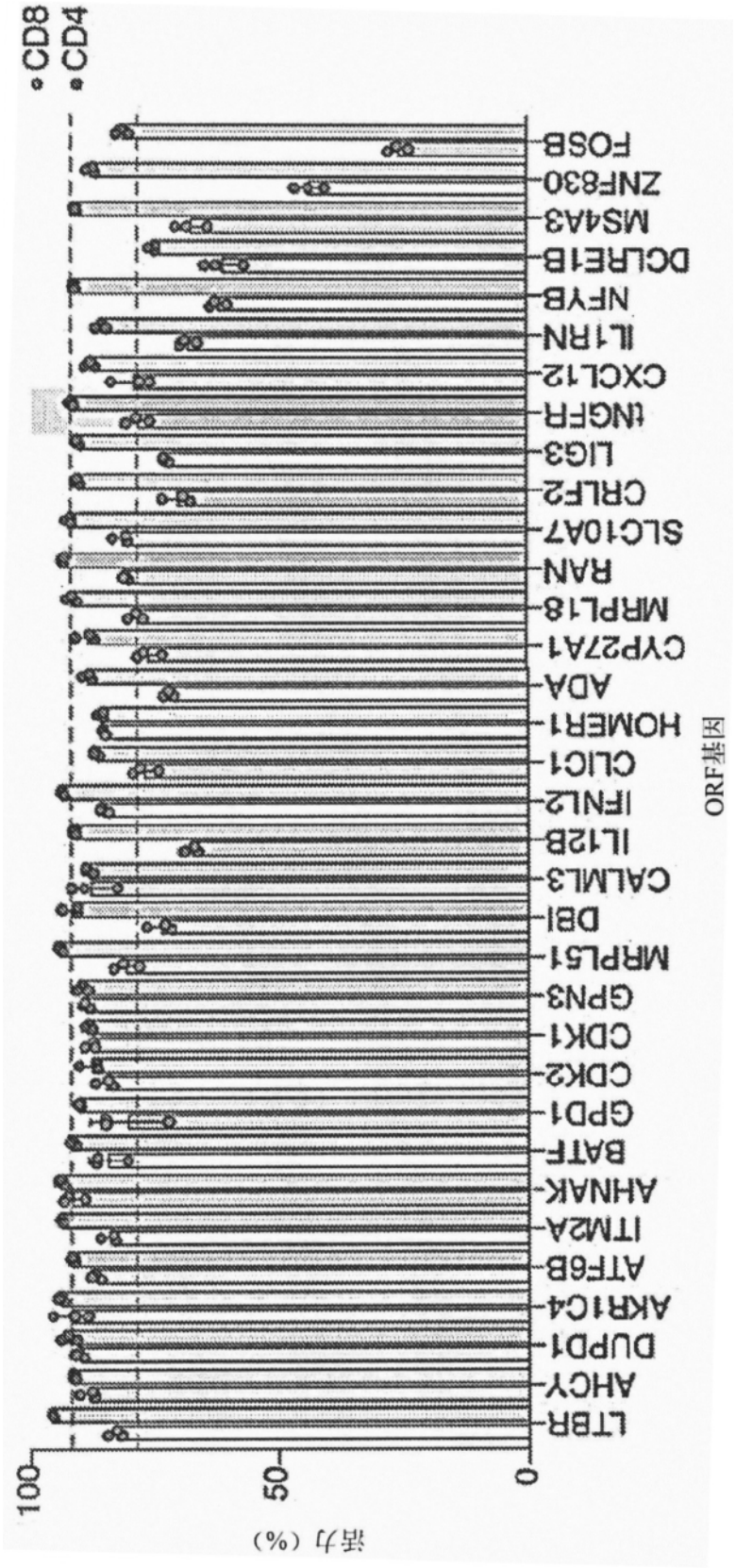

CD8
CD4
FOSB
ZNF830
MS4A3
DCLRE1B
NFYB
IL1RN
CXCL12
TNGFR
LIG3
CRLF2
SLC10A7
RAN
MRPL18
CYP27A1
ADA
HOMER1
CLIC1
IFNL2
IL12B
CALML3
DBI
MRPL51
GPN3
CDK1
CDK2
GPD1
BATF
AHNAK
ITM2A
ATF6B
AKR1C4
DUPD1
AHCY
LTBR
100
50
0
活力（%）
ORF基因

图7H

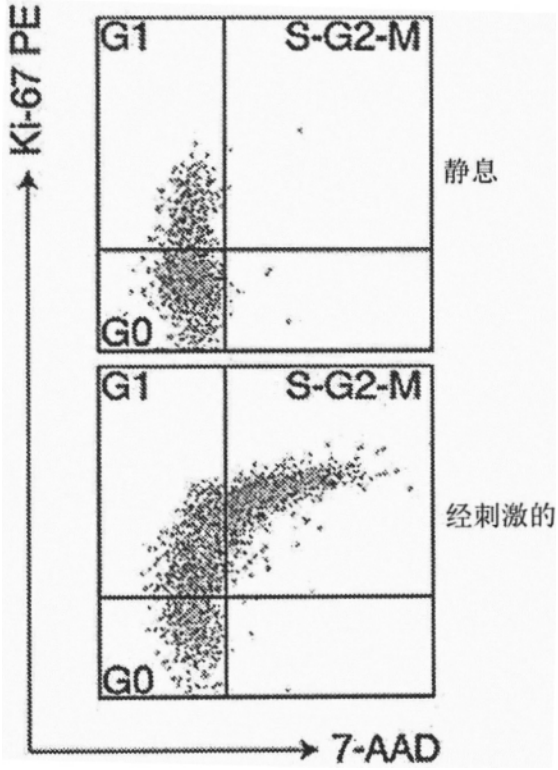

Ki-67 PE
G1
S-G2-M
静息
G0
G1
S-G2-M
经刺激的
G0
7-AAD

图7I

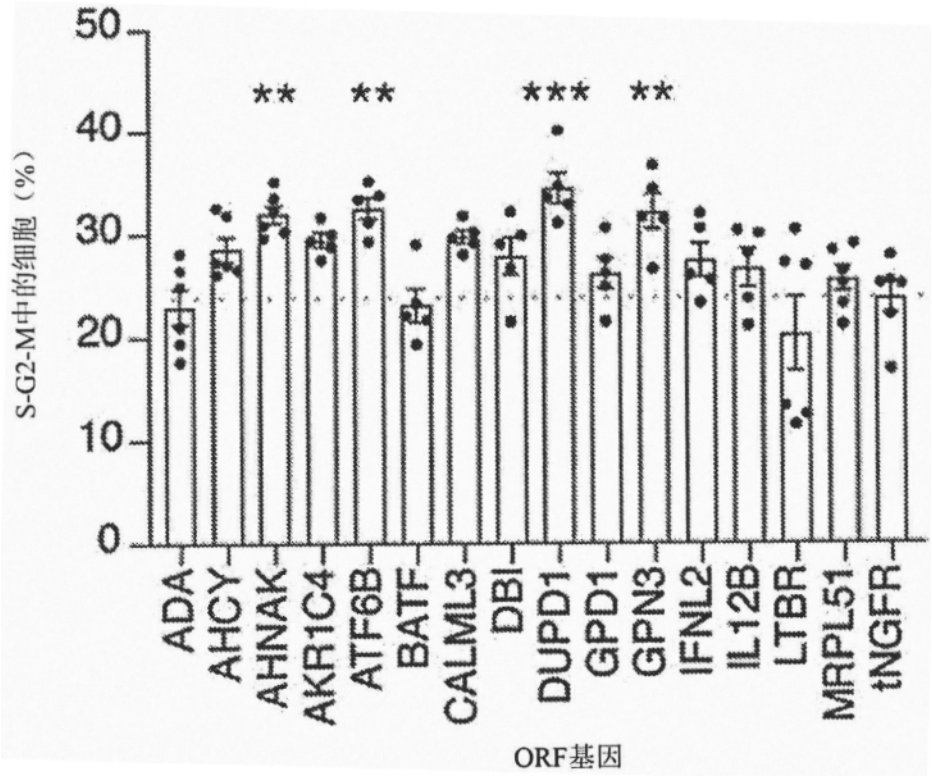

S-G2-M中的细胞（%）
50
40
30
20
10
0
**
**
***
**
ADA
AHCY
AHNAK
AKR1C4
ATF6B
BATF
CALML3
DBI
DUPD1
GPD1
GPN3
IFNL2
IL12B
LTBR
MRPL51
tNGFR
ORF基因

图7J

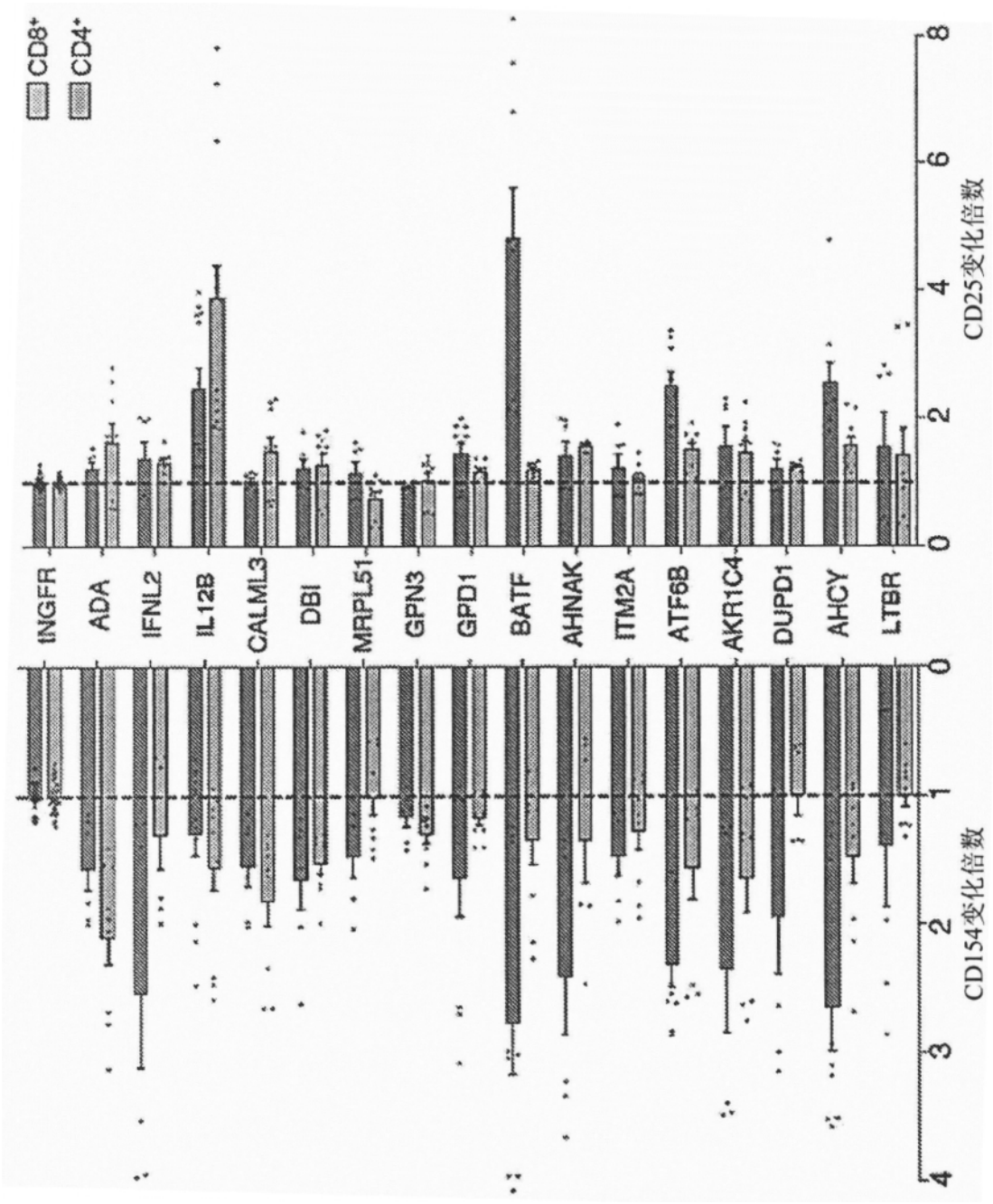

CD8+
CD4+
INGFR
ADA
IFNL2
IL12B
CALML3
DBI
MRPL51
GPN3
GPD1
BATF
AHNAK
ITM2A
ATF6B
AKR1C4
DUPD1
AHCY
LTBR
CD25变化倍数
CD154变化倍数
0
2
4
6
8
0
1
2
3
4

图8A

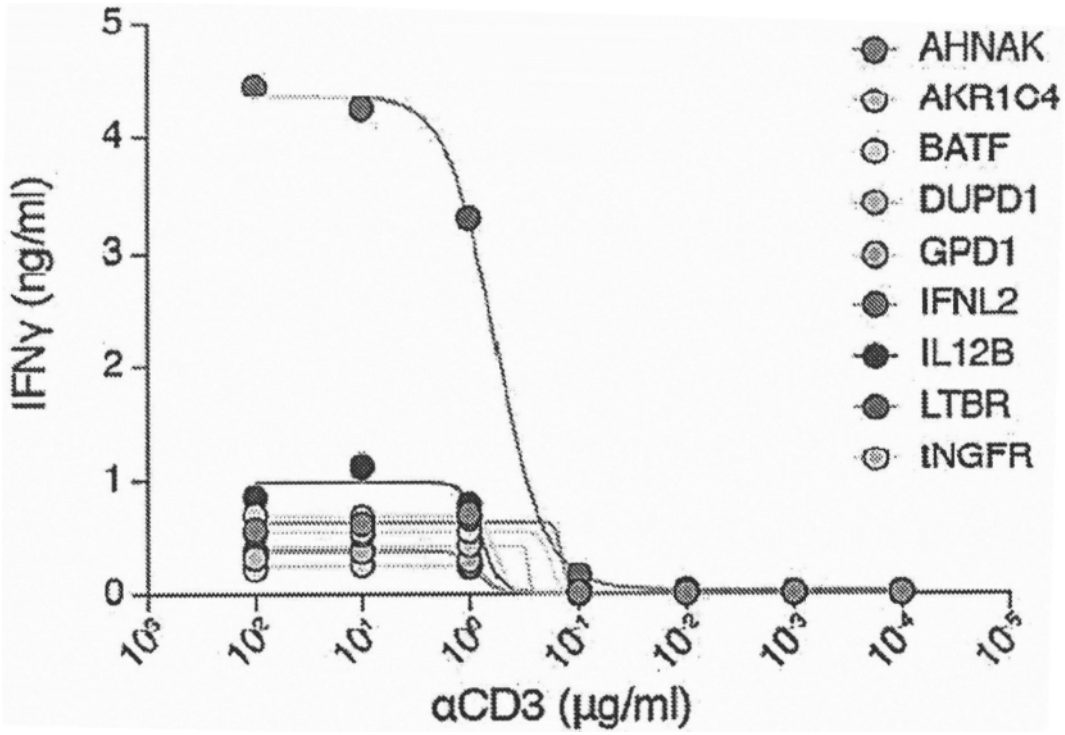

IFNγ (ng/ml)
αCD3 (μg/ml)
AHNAK
AKR1C4
BATF
DUPD1
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR

图8B

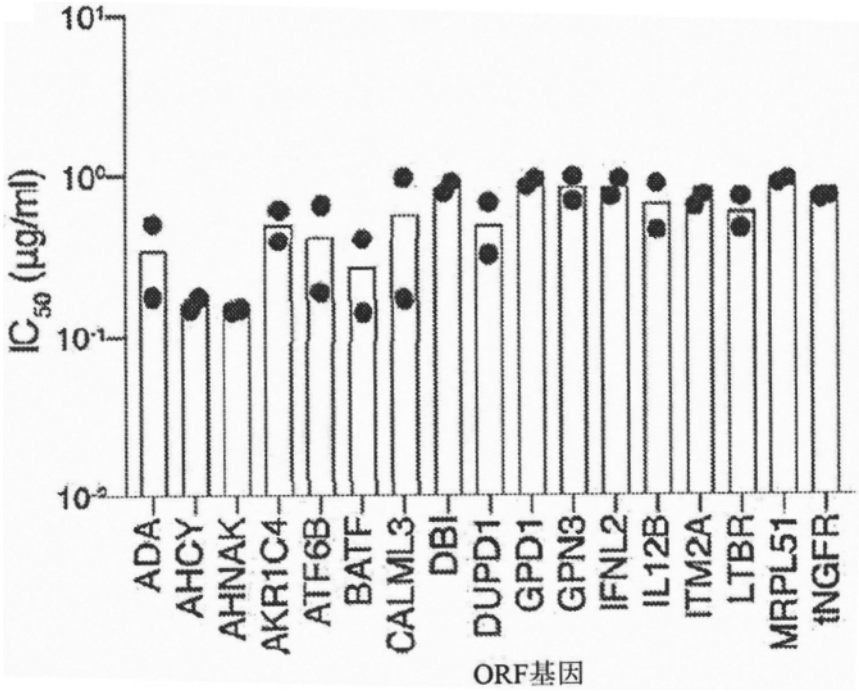

IC50 (μg/ml)
ADA
AHCY
AHNAK
AKR1C4
ATF6B
BATF
CALML3
DBI
DUPD1
GPD1
GPN3
IFNL2
IL12B
ITM2A
LTBR
MRPL51
tNGFR
ORF基因

图8C

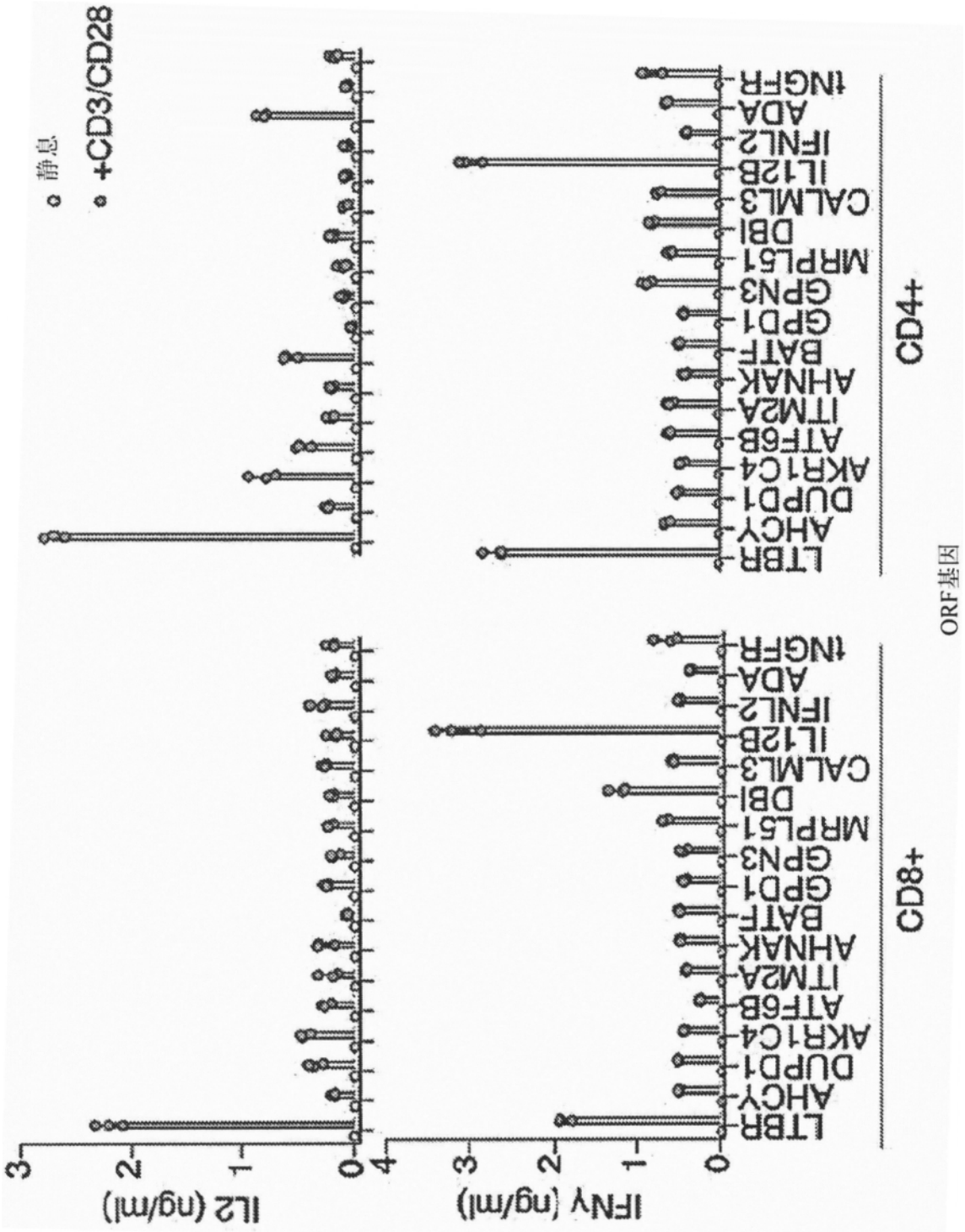

静息
+CD3/CD28
IL2 (ng/ml)
IFNγ (ng/ml)
CD8+
CD4+
LTBR
AHCY
DUPD1
AKR1C4
ATF6B
ITM2A
AHNAK
BATF
GPD1
GPN3
MRPL51
DBI
CALML3
IL12B
IFNL2
ADA
INGFR
ORF基因

图8D

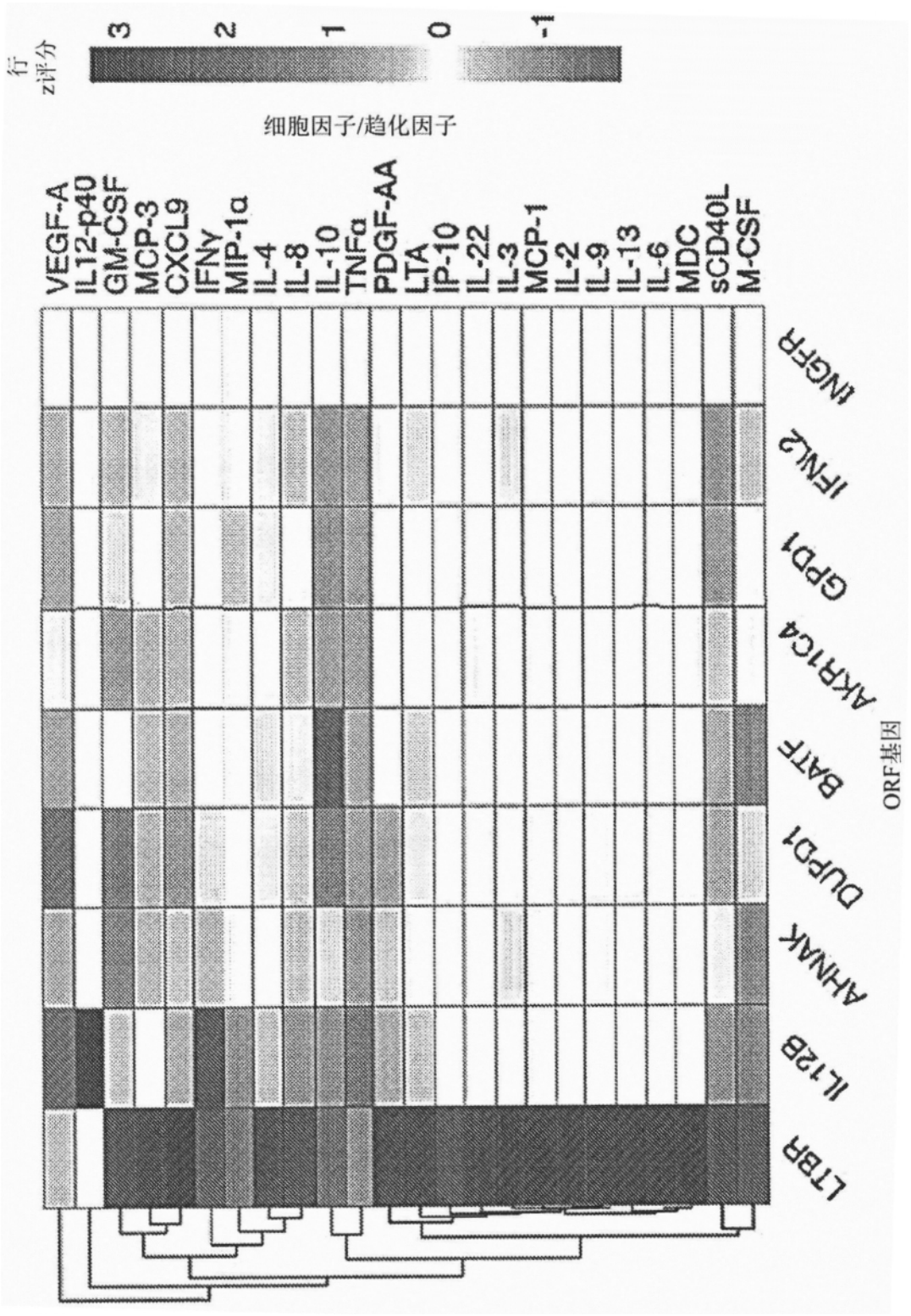

行
z评分
3
2
1
0
-1
细胞因子/趋化因子
VEGF-A
IL12-p40
GM-CSF
MCP-3
CXCL9
IFNγ
MIP-1α
IL-4
IL-8
IL-10
TNFα
PDGF-AA
LTA
IP-10
IL-22
IL-3
MCP-1
IL-2
IL-9
IL-13
IL-6
MDC
sCD40L
M-CSF
LTBR
IL12B
AHNAK
DUPD1
BATF
AKAP13CA
GPD1
IFNL2
INGFR
ORF基因

图8E

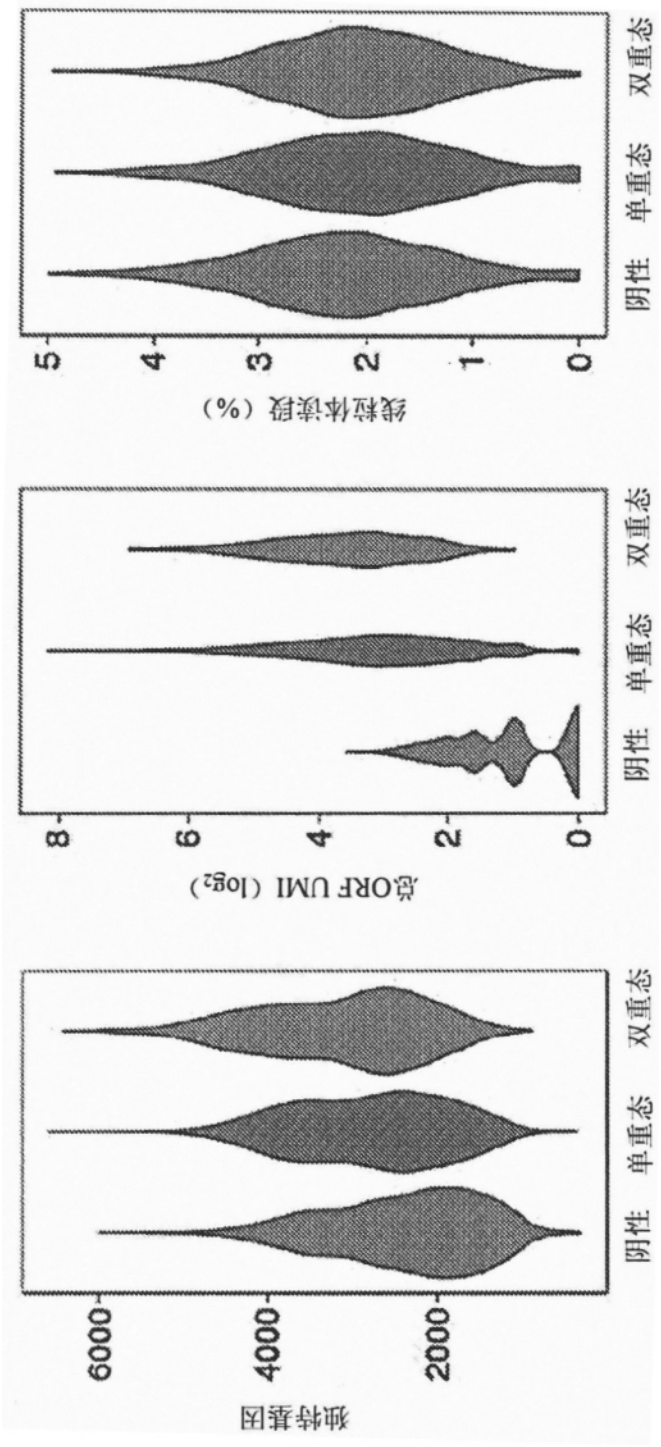

独特基因
6000
4000
2000
阴性 单重态 双重态
总ORF UMI（log2）
8
6
4
2
0
阴性 单重态 双重态
线粒体读段（%）
5
4
3
2
1
0
阴性 单重态 双重态

图9A

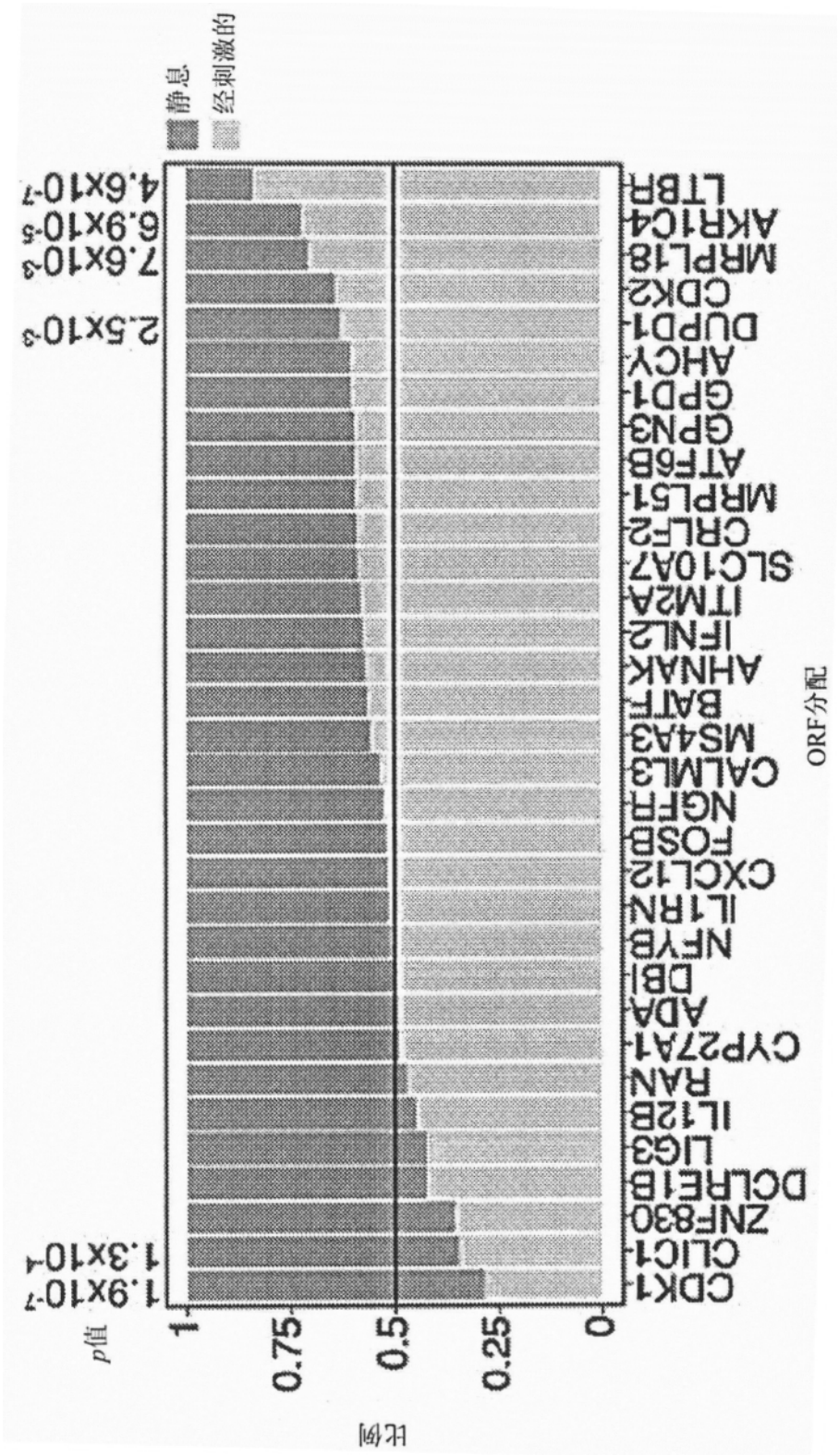

静息
经刺激的
CDK1
CLIC1
ZNF830
DCLRE1B
LIG3
IL12B
RAN
CYP27A1
ADA
DBI
NFYB
IL1RN
CXCL12
FOSB
NGFR
CALML3
MS4A3
BATF
AHNAK
IFNL2
ITM2A
SLC10A7
CRLF2
MRPL51
ATF6B
GPN3
GPD1
AHCY
DUPD1
CDK2
MRPL18
AKR1C4
LTBR
ORF分配
1
0.75
0.5
0.25
0
比例
1.9X10-7
1.3X10-4
2.5X10-3
7.6X10-3
6.9X10-5
4.6X10-7
p值

图9B

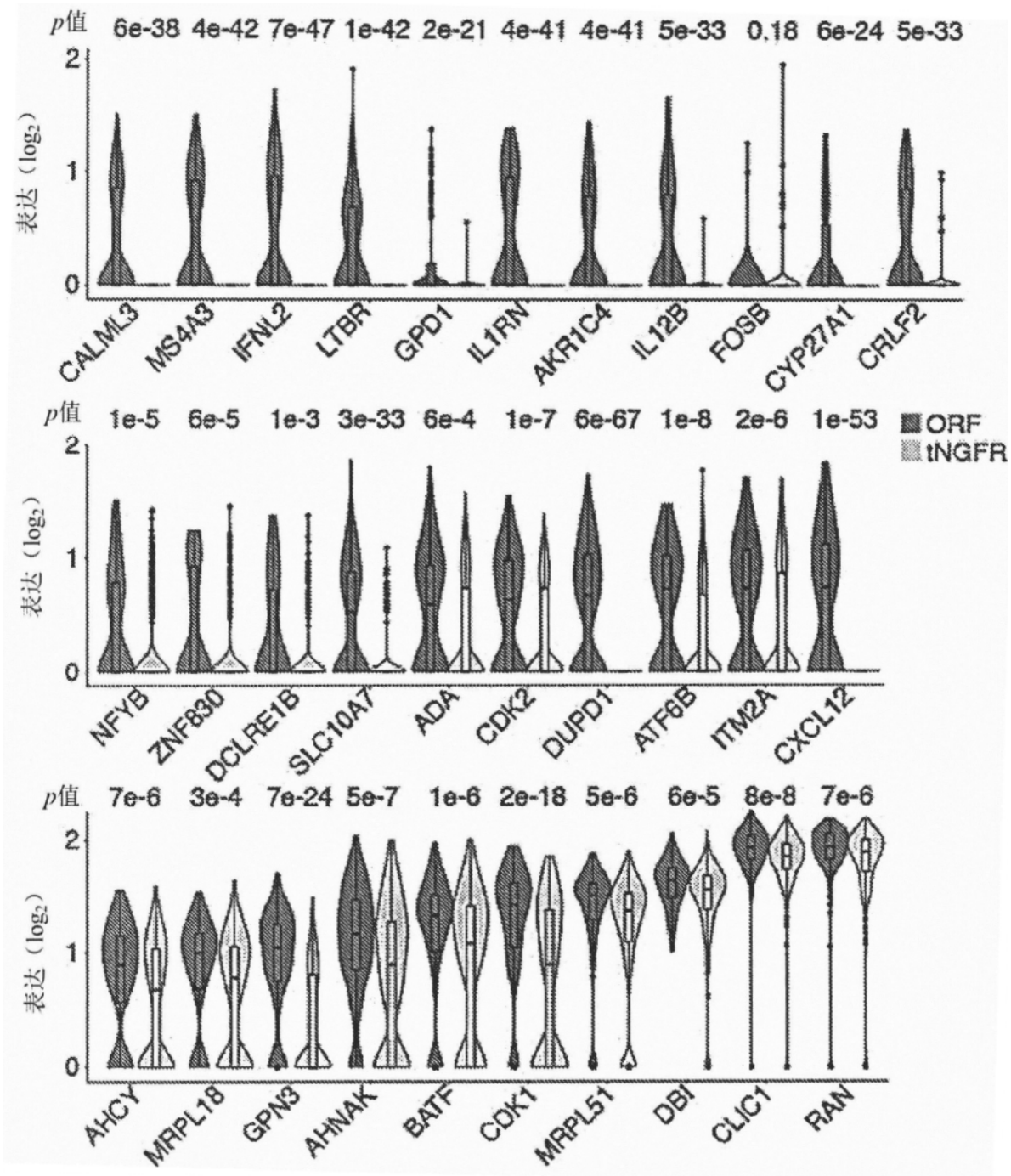

p值
6e-38 4e-42 7e-47 1e-42 2e-21 4e-41 4e-41 5e-33 0.18 6e-24 5e-33
表达（log2）
CALML3
MS4A3
IFNL2
LTBR
GPD1
IL1RN
AKR1C4
IL12B
FOSB
CYP27A1
CRLF2
p值
1e-5 6e-5 1e-3 3e-33 6e-4 1e-7 6e-67 1e-8 2e-6 1e-53
ORF
tNGFR
NFYB
ZNF830
DCLRE1B
SLC10A7
ADA
CDK2
DUPD1
ATF6B
ITM2A
CXCL12
p值
7e-6 3e-4 7e-24 5e-7 1e-6 2e-18 5e-6 6e-5 8e-8 7e-6
AHCY
MRPL18
GPN3
AHNAK
BATF
CDK1
MRPL51
DBI
CLIC1
RAN

图9C

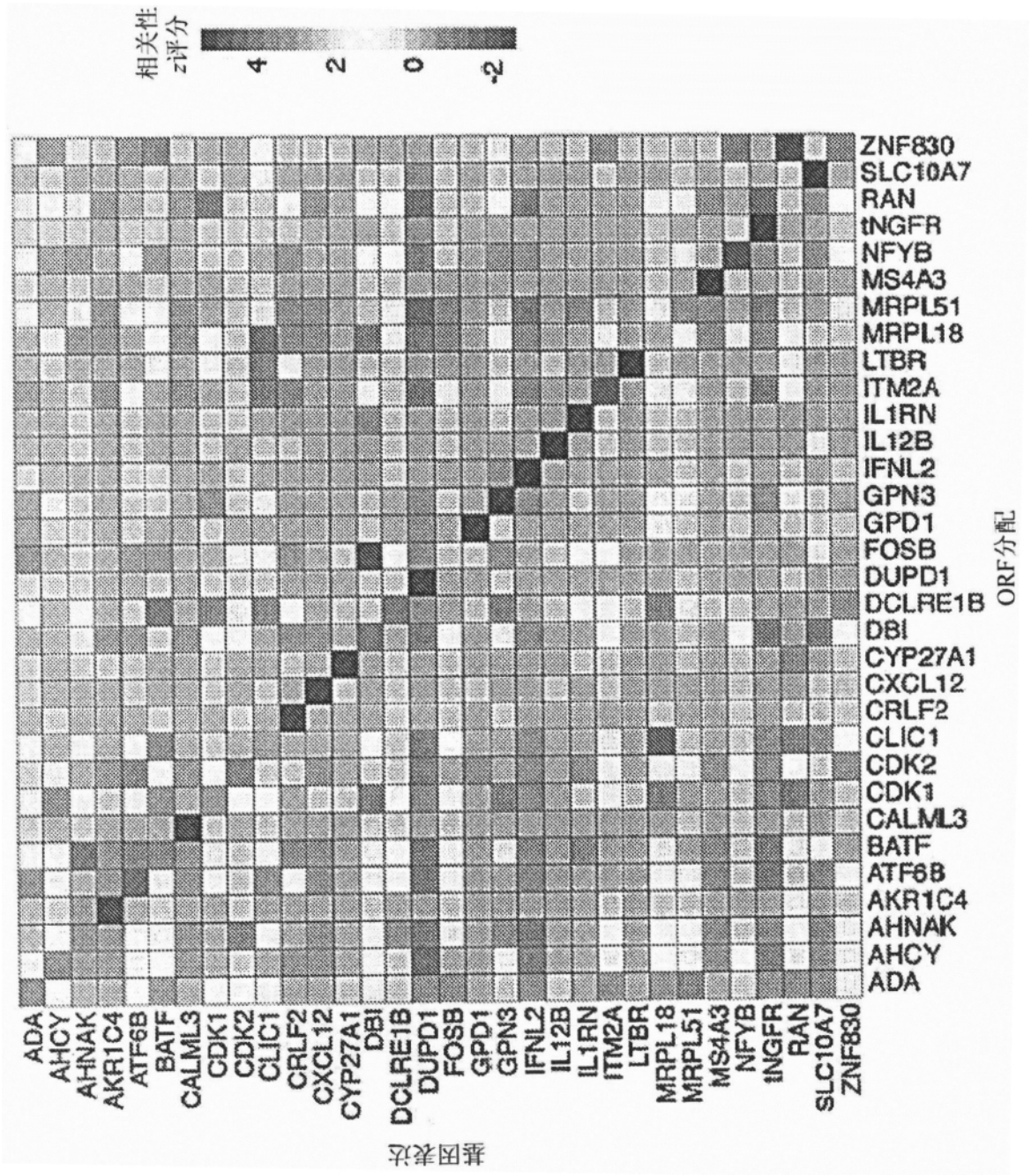

相关性
z评分
4
2
0
-2
ZNF830
SLC10A7
RAN
tNGFR
NFYB
MS4A3
MRPL51
MRPL18
LTBR
ITM2A
IL1RN
IL12B
IFNL2
GPN3
GPD1
FOSB
DUPD1
DCLRE1B
DBI
CYP27A1
CXCL12
CRLF2
CLIC1
CDK2
CDK1
CALML3
BATF
ATF6B
AKR1C4
AHNAK
AHCY
ADA
ORF分配
ADA
AHCY
AHNAK
AKR1C4
ATF6B
BATF
CALML3
CDK1
CDK2
CLIC1
CRLF2
CXCL12
CYP27A1
DBI
DCLRE1B
DUPD1
FOSB
GPD1
GPN3
IFNL2
IL12B
IL1RN
ITM2A
LTBR
MRPL18
MRPL51
MS4A3
NFYB
tNGFR
RAN
SLC10A7
ZNF830
基因表达

图9D

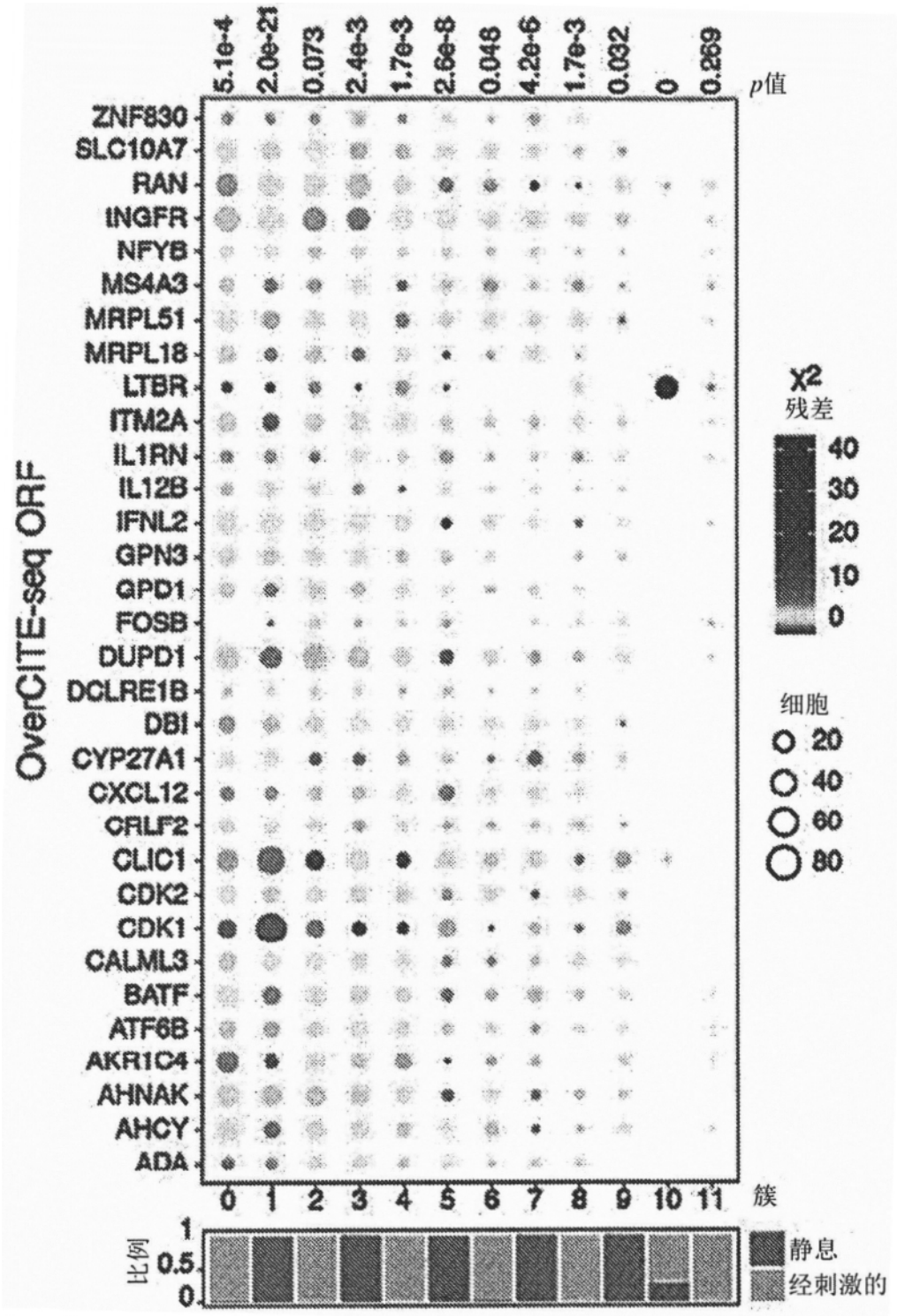

5.1e-4
2.0e-21
0.073
2.4e-3
1.7e-3
2.6e-8
0.048
4.2e-6
1.7e-3
0.032
0
0.269
p值
ZNF830
SLC10A7
RAN
INGFR
NFYB
MS4A3
MRPL51
MRPL18
LTBR
ITM2A
IL1RN
IL12B
IFNL2
GPN3
GPD1
FOSB
DUPD1
DCLRE1B
DBI
CYP27A1
CXCL12
CRLF2
CLIC1
CDK2
CDK1
CALML3
BATF
ATF6B
AKR1C4
AHNAK
AHCY
ADA
OverCITE-seq ORF
X2
残差
40
30
20
10
0
细胞
20
40
60
80
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
簇
比例
1
0.5
0
静息
经刺激的

图9E

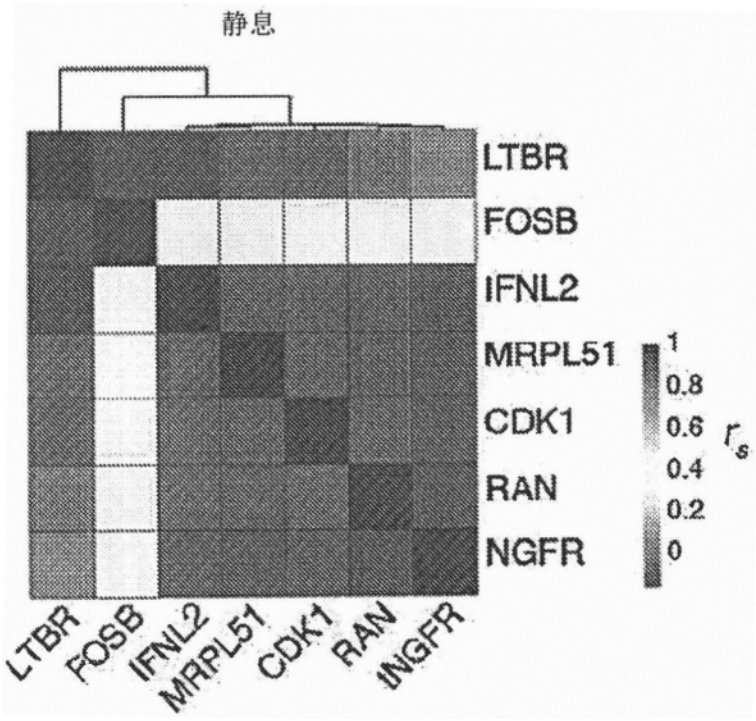

静息
LTBR
FOSB
IFNL2
MRPL51
CDK1
RAN
NGFR
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
r_s
LTBR
FOSB
IFNL2
MRPL51
CDK1
RAN
tNGFR

图9F

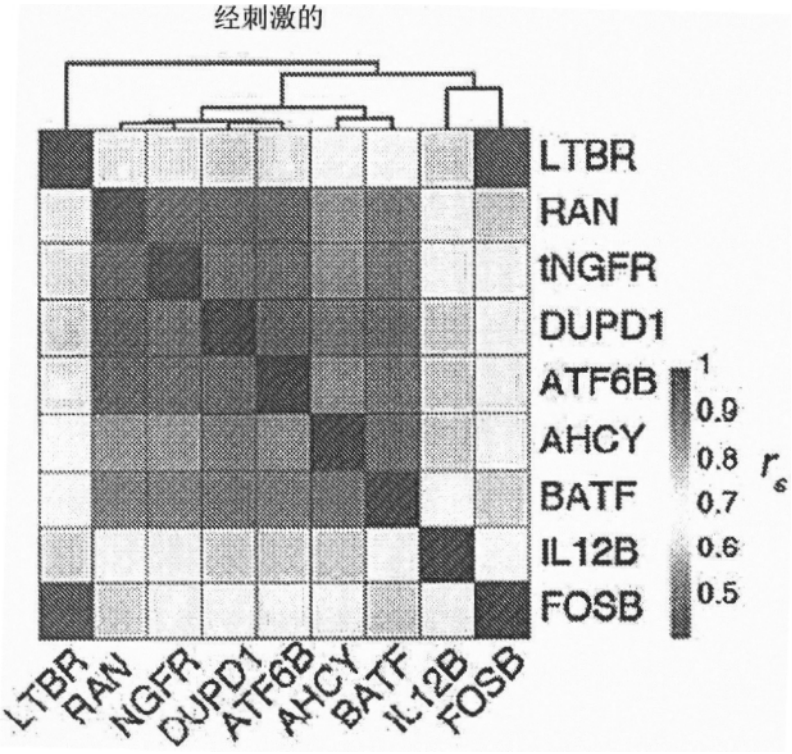

经刺激的
LTBR
RAN
tNGFR
DUPD1
ATF6B
AHCY
BATF
IL12B
FOSB
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
r_s
LTBR
RAN
NGFR
DUPD1
ATF6B
AHCY
BATF
IL12B
FOSB

图9G

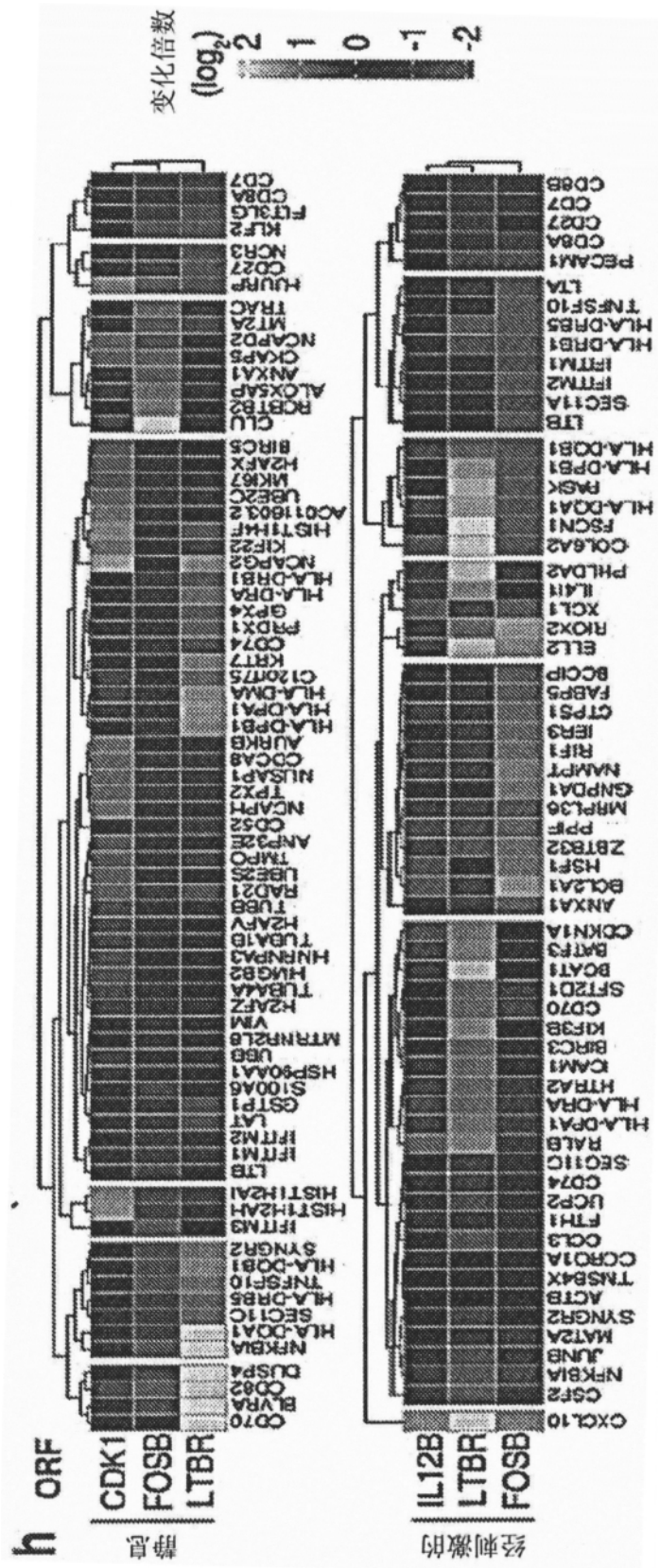


图9H

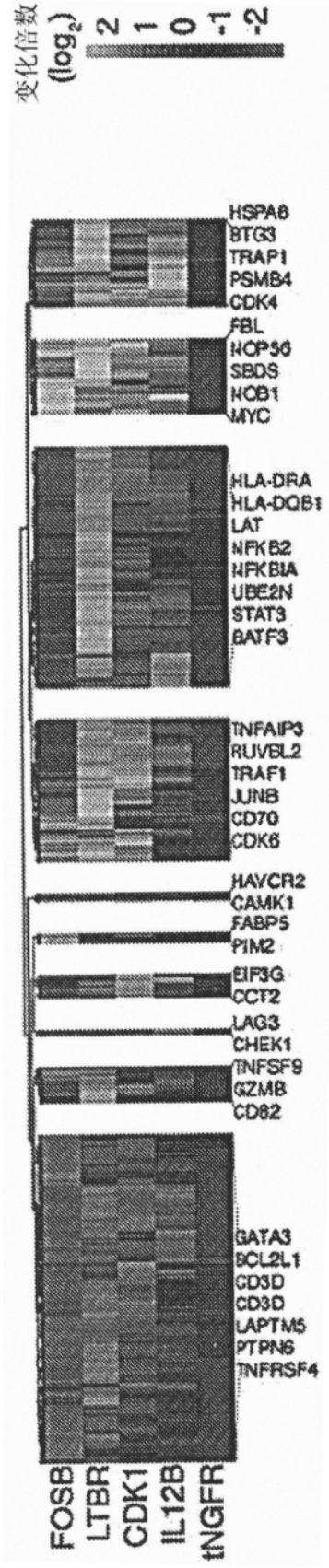

变化倍数
(log2)
2
1
0
-1
-2
HSPA8
BTG3
TRAP1
PSMB4
CDK4
FBL
NOP56
SBDS
NOB1
MYC
HLA-DRA
HLA-DQB1
LAT
NFKB2
NFKBIA
UBE2N
STAT3
BATF3
TNFAIP3
RUVBL2
TRAF1
JUNB
CD70
CDK6
HAVCR2
CAMK1
FABP5
PIM2
EIF3G
CCT2
LAG3
CHEK1
TNFSF9
GZMB
CD82
GATA3
BCL2L1
CD3D
CD3D
LAPTM5
PTPN6
TNFRSF4
FOSB
LTBR
CDK1
IL12B
tNGFR

图9I

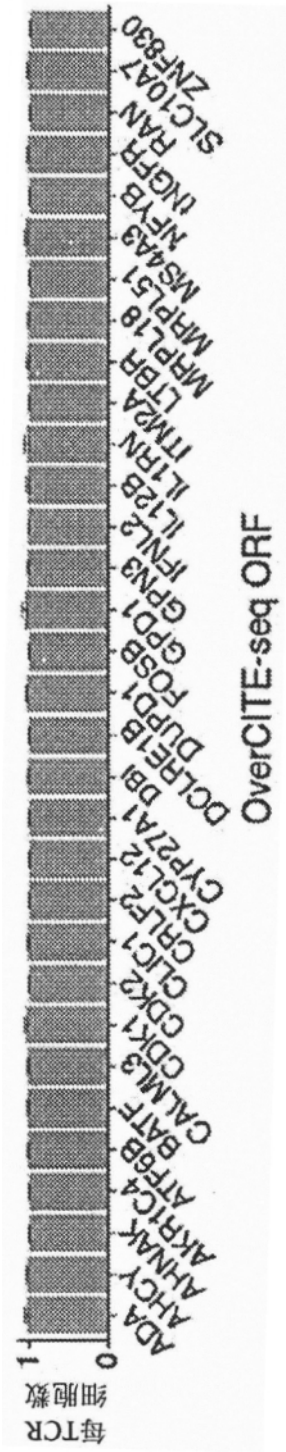

每TCR
细胞数
1
0
OverCITE-seq ORF
ADA
AHCY
AHNAK
AKR1C4
ATF6B
BATF
CALM3
CDK1
CDK2
CLIC1
CRLF2
CXCL12
CYP27A1
DBI
DCLRE1B
DUPD1
FOSB
GPD1
GPN3
IFNL2
IL12B
IL1RN
ITM2A
LTBR
MRPL18
MRPL51
MS4A3
NFYB
UNG
PAN
SLC10A7
ZNF830

图9J

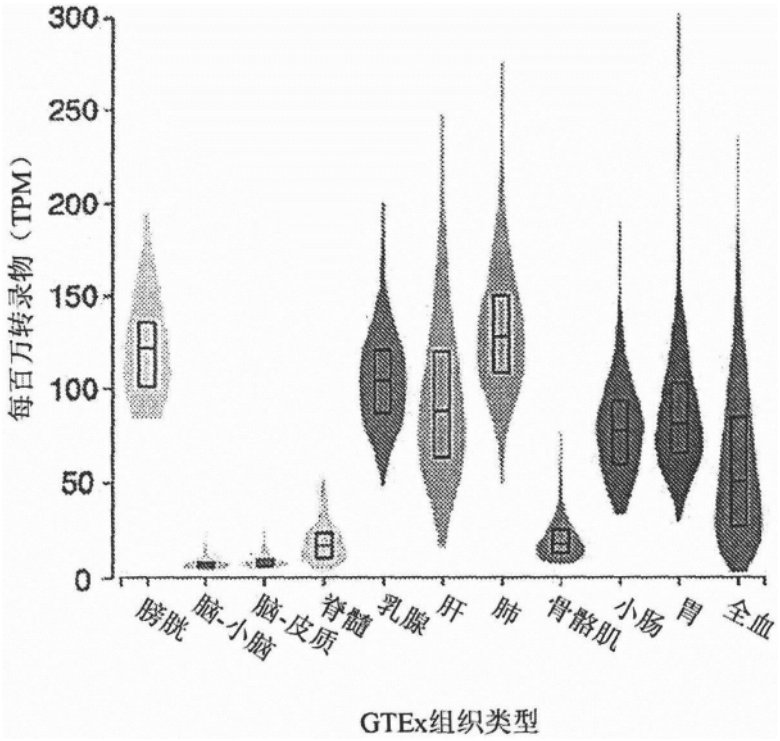

每百万转录物（TPM）
300
250
200
150
100
50
0
膀胱
脑-小脑
脑-皮质
脊髓
乳腺
肝
肺
骨骼肌
小肠
胃
全血
GTEx组织类型

图10A

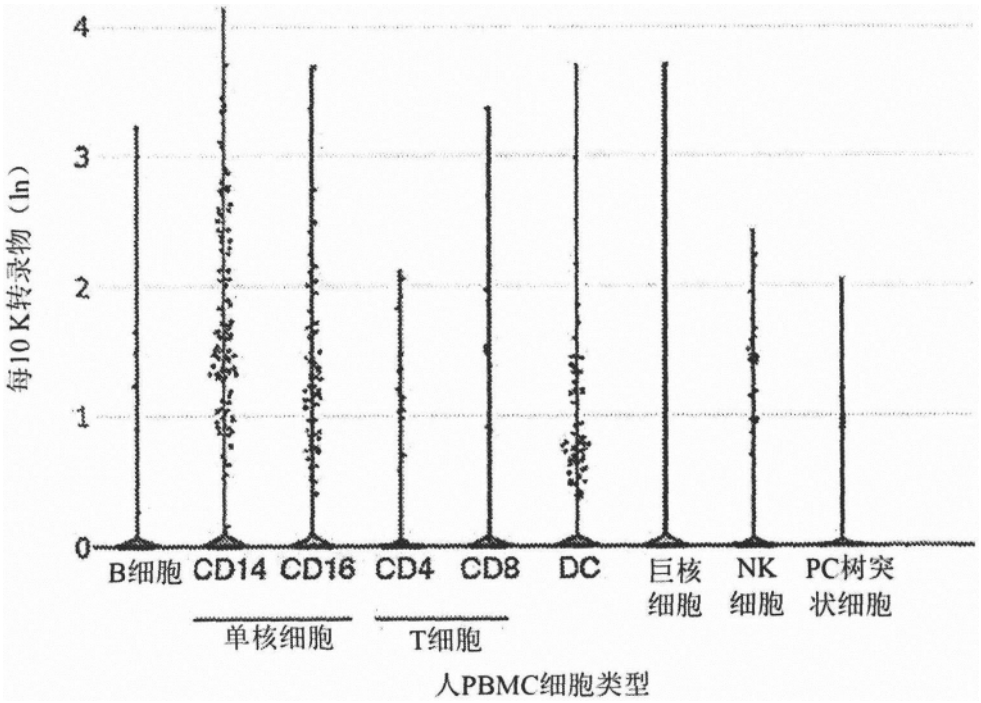

每10 K转录物（ln）
4
3
2
1
0
B细胞
CD14
CD16
CD4
CD8
DC
巨核细胞
NK细胞
PC树突状细胞
单核细胞
T细胞
人PBMC细胞类型

图10B

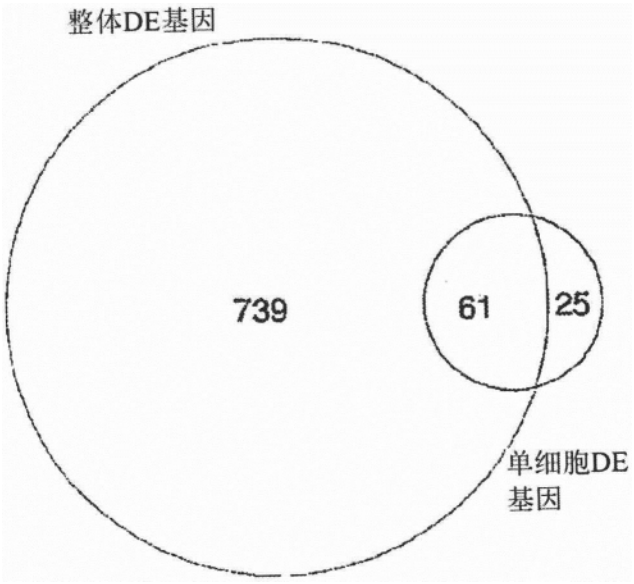

整体DE基因
739
61
25
单细胞DE
基因

图10C

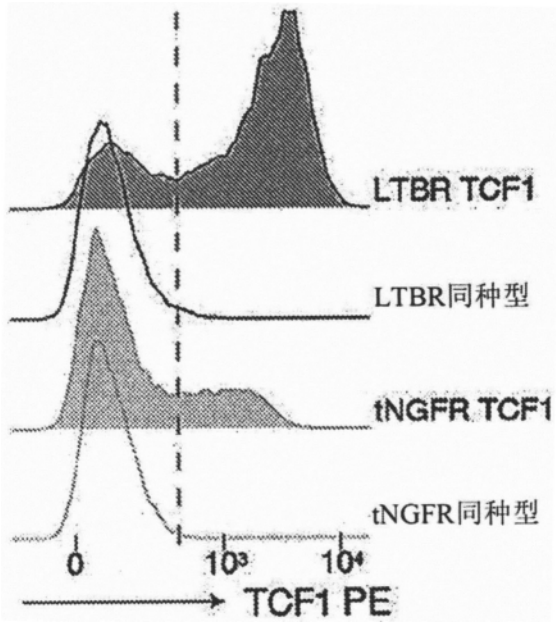

LTBR TCF1
LTBR同种型
tNGFR TCF1
tNGFR同种型
0
10³
10⁴
TCF1 PE

图10D

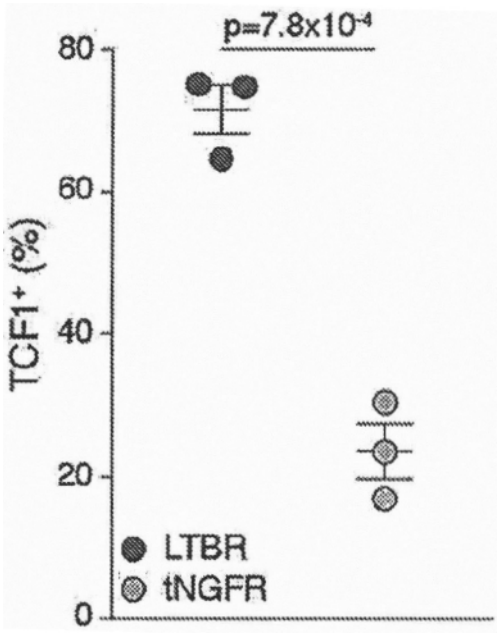


图10E

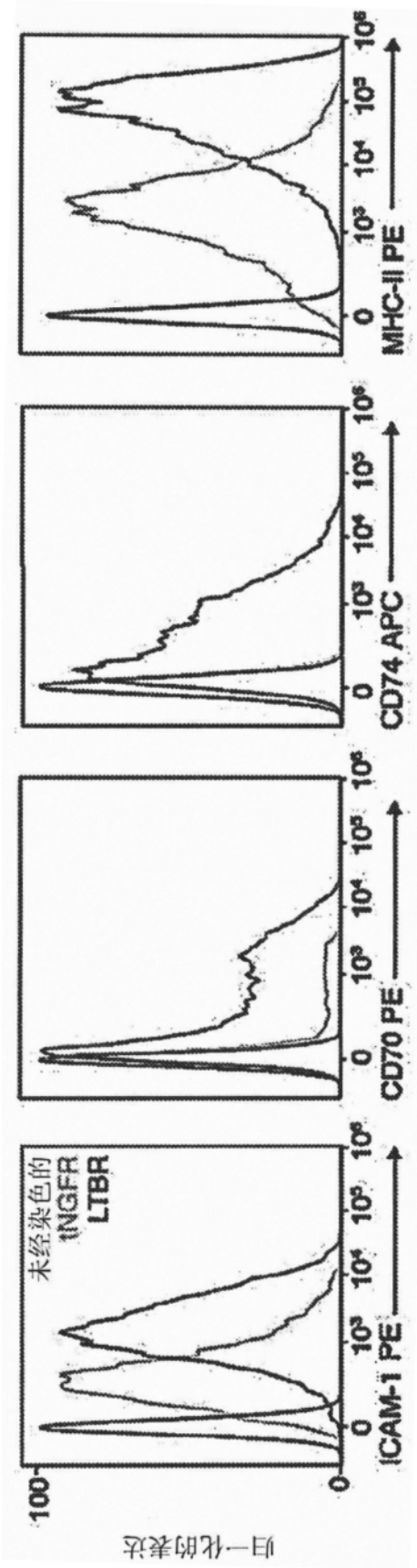

归一化的表达
100
0
未经染色的
NGFR
LTBR
ICAM-1 PE
CD70 PE
CD74 APC
MHC-II PE
0
10^3
10^4
10^5
10^6

图10F

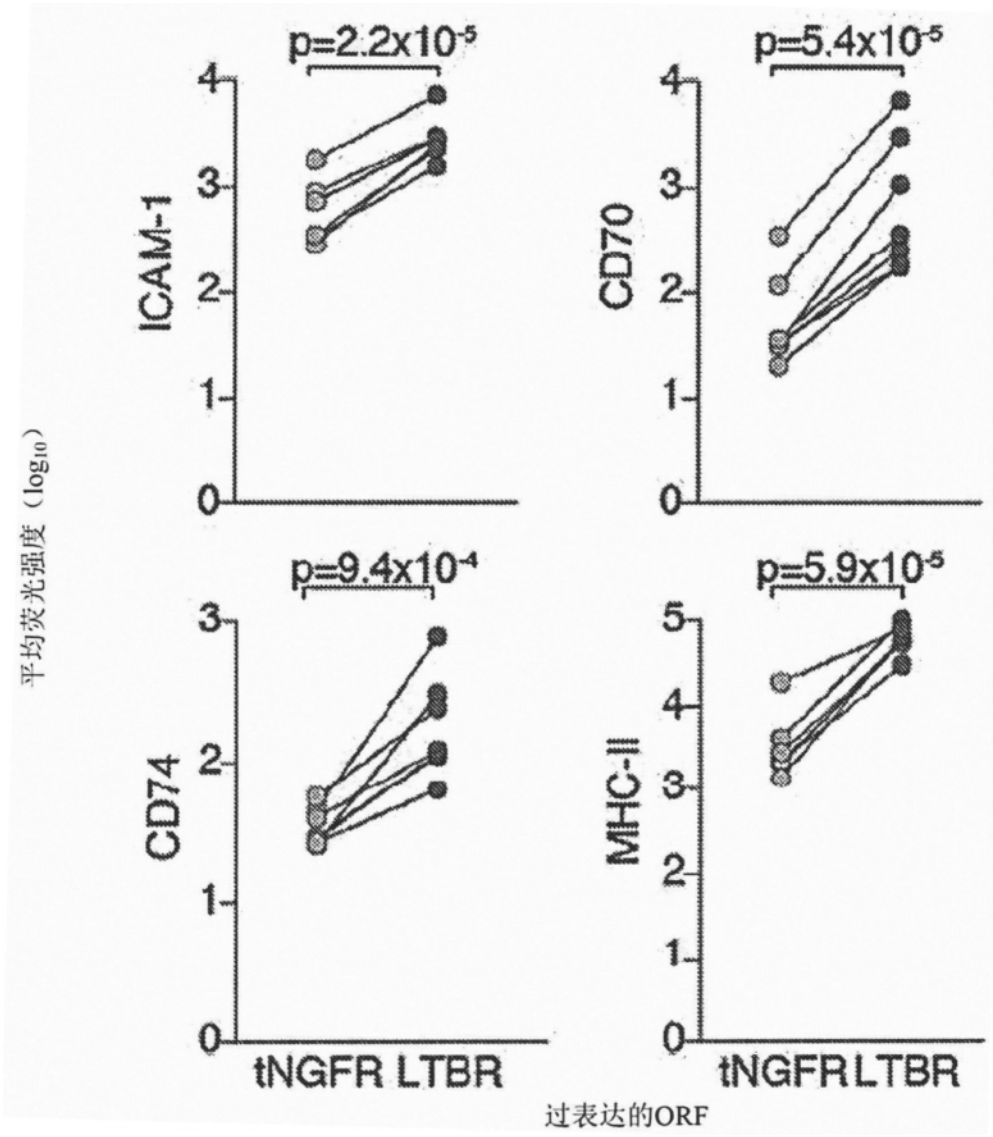

p=2.2x10⁻⁵
p=5.4x10⁻⁵
p=9.4x10⁻⁴
p=5.9x10⁻⁵
ICAM-1
CD70
CD74
MHC-II
平均荧光强度（log10）
tNGFR LTBR
tNGFR LTBR
过表达的ORF

图10G

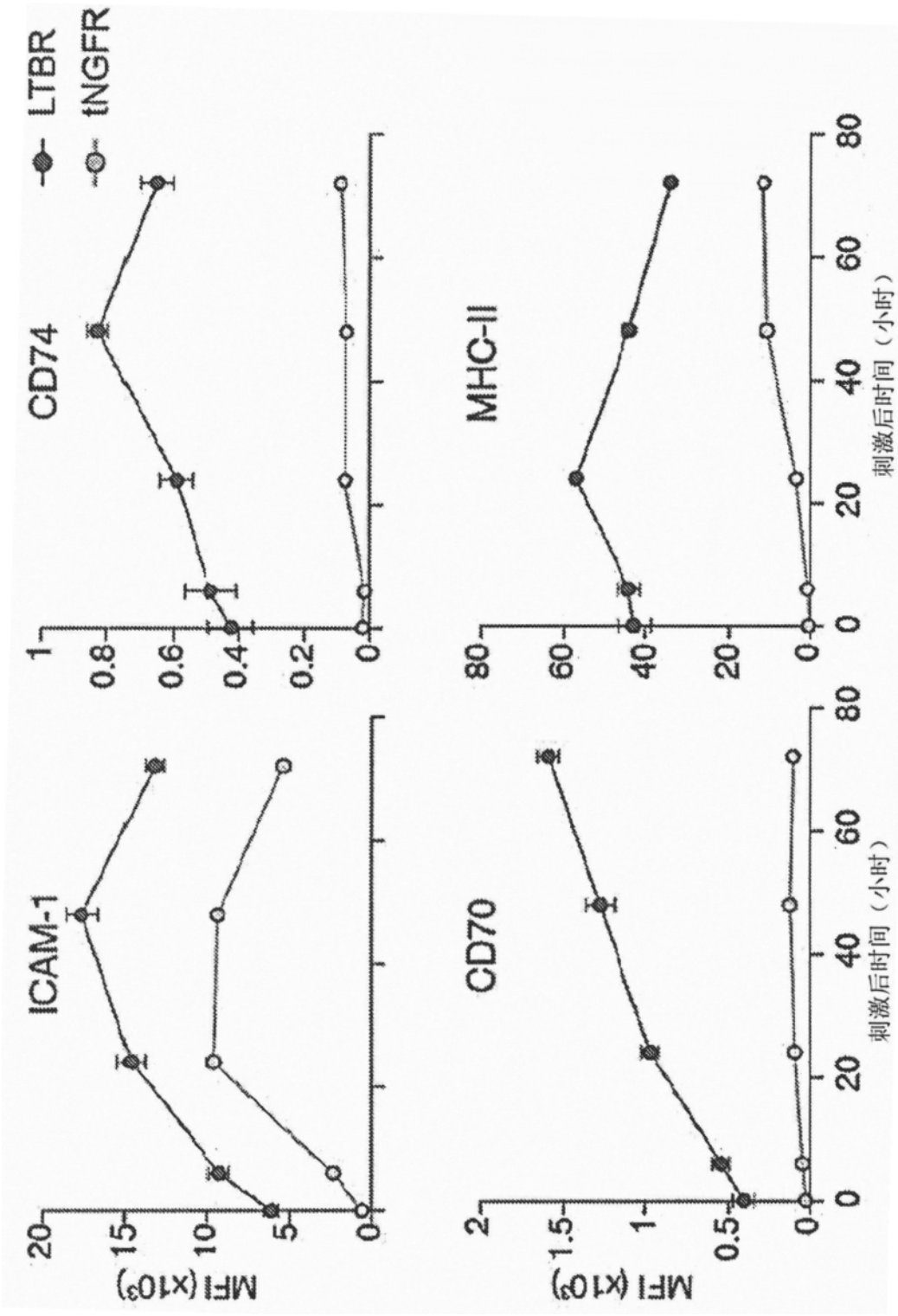


图10H

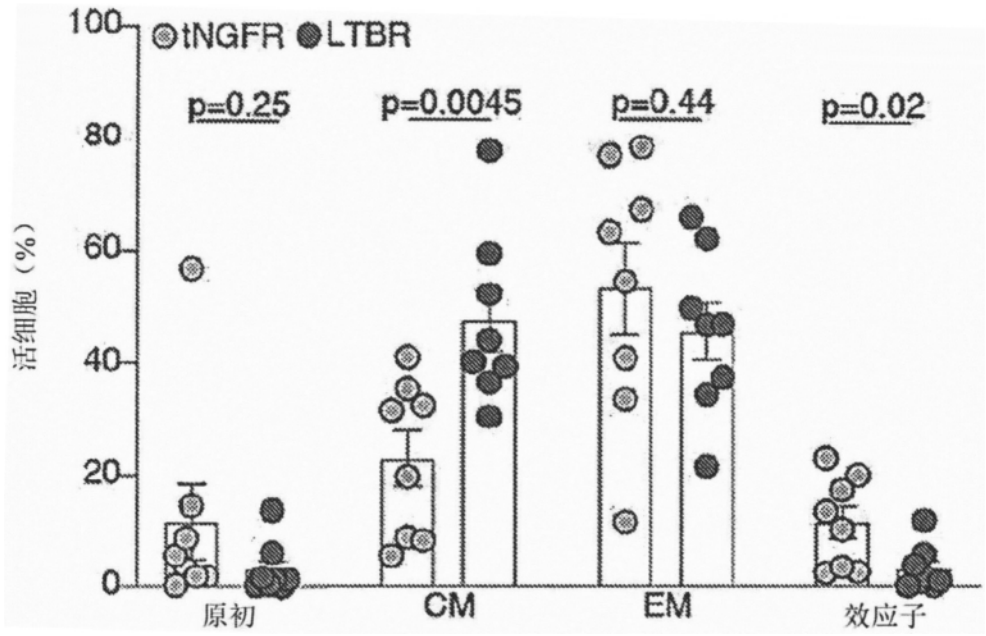

tNGFR
LTBR
p=0.25
p=0.0045
p=0.44
p=0.02
活细胞（%）
100
80
60
40
20
0
原初
CM
EM
效应子

图10I

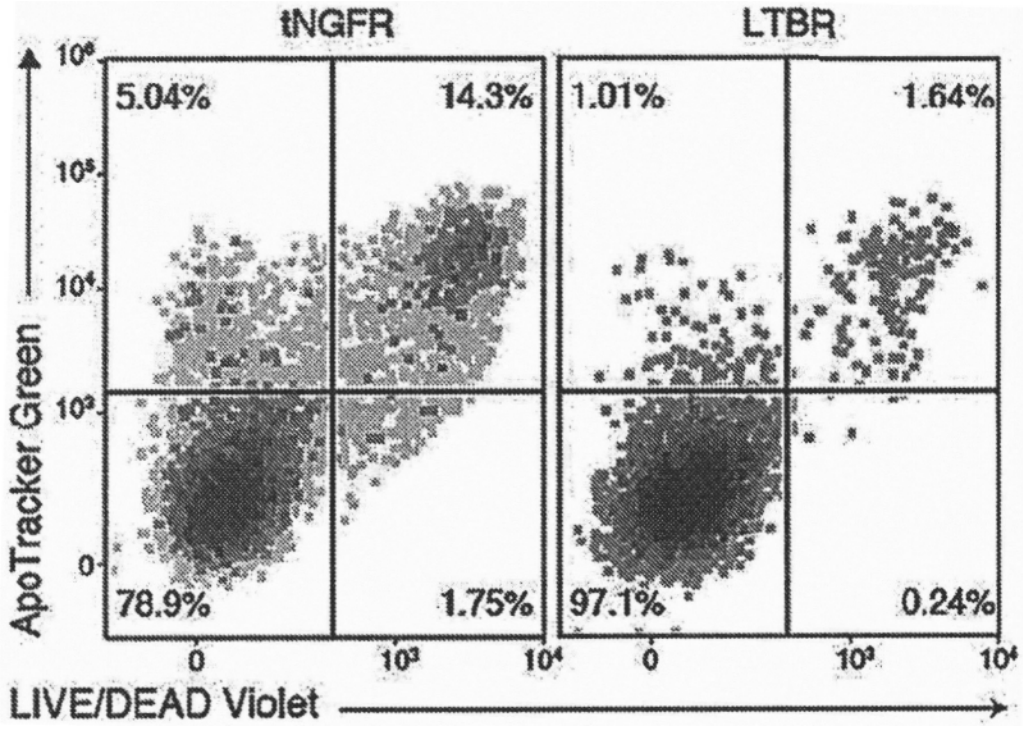

tNGFR
LTBR
5.04%
14.3%
1.01%
1.64%
78.9%
1.75%
97.1%
0.24%
ApoTracker Green
LIVE/DEAD Violet
0
10³
10⁴
10⁵
10⁶

图10J

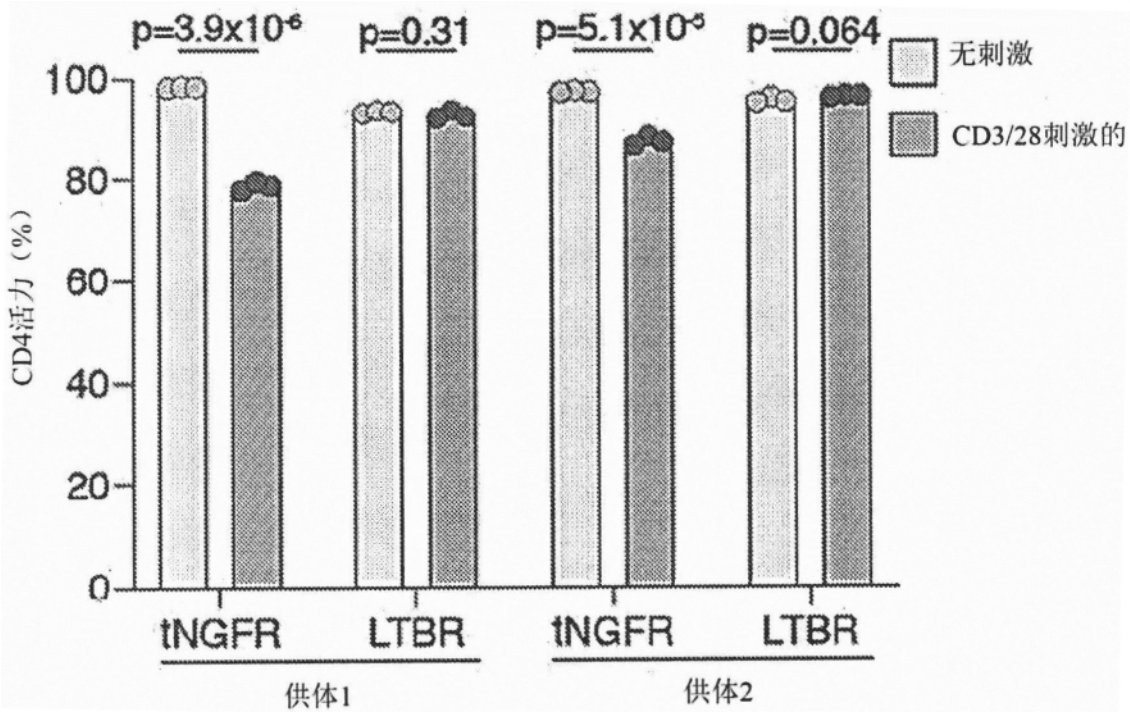

p=3.9x10⁻⁶
p=0.31
p=5.1x10⁻³
p=0.064
无刺激
CD3/28刺激的
CD4活力（%）
100
80
60
40
20
0
tNGFR
LTBR
tNGFR
LTBR
供体1
供体2

图10K

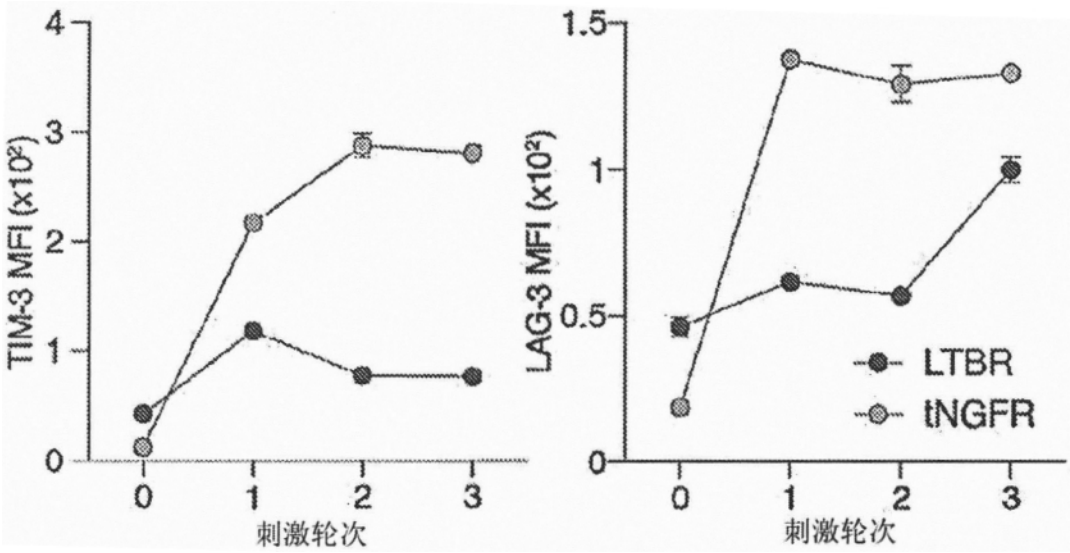

TIM-3 MFI (x10²)
4
3
2
1
0
0
1
2
3
刺激轮次
LAG-3 MFI (x10²)
1.5
1
0.5
0
LTBR
tNGFR
0
1
2
3
刺激轮次

图10L

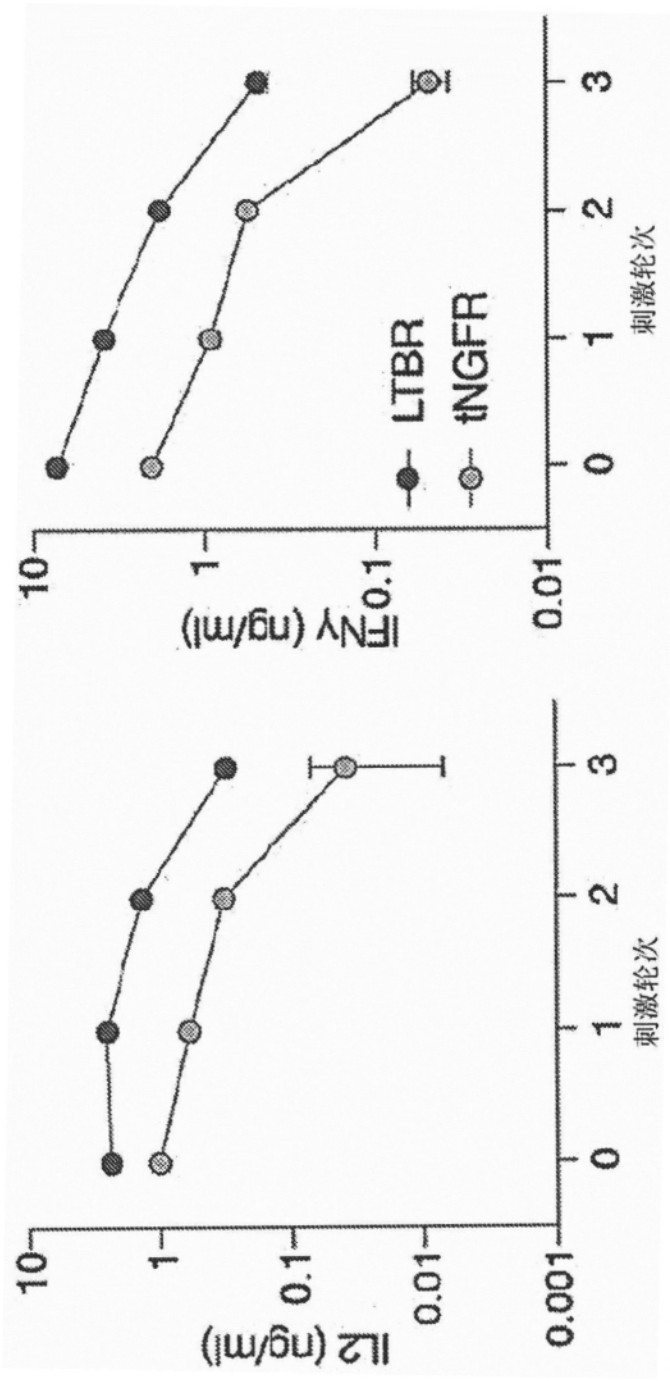

IFNγ (ng/ml)
10
1
0.1
0.01
LTBR
tNGFR
0
1
2
3
刺激轮次
IL2 (ng/ml)
10
1
0.1
0.01
0.001
0
1
2
3
刺激轮次

图10M

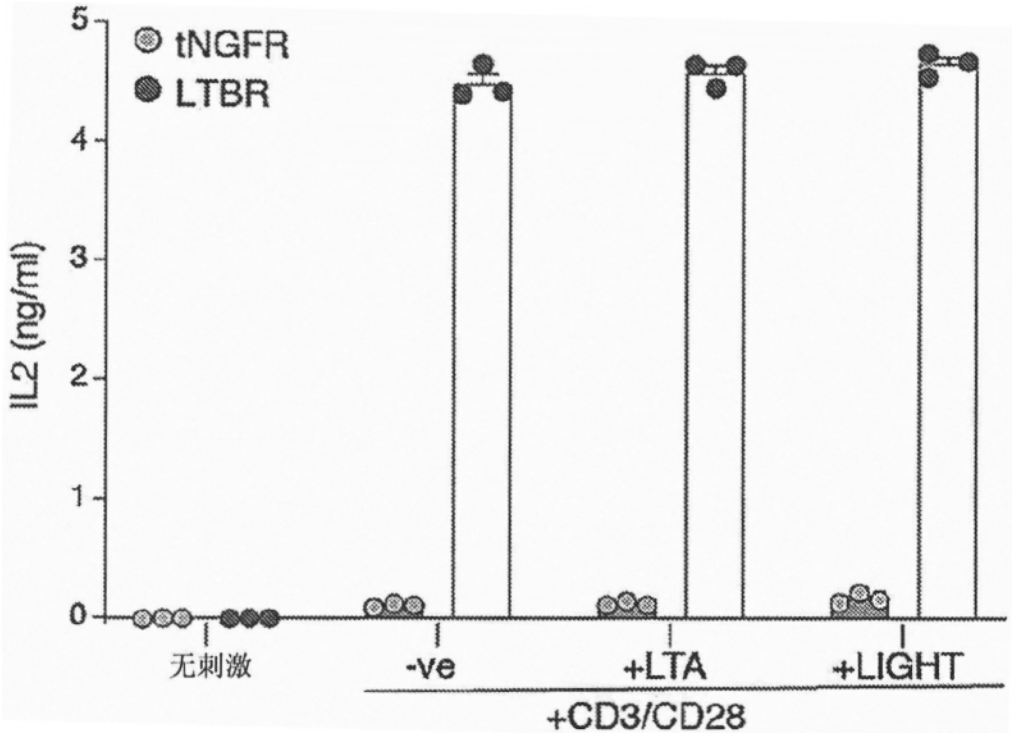

tNGFR
LTBR
IL2 (ng/ml)
5
4
3
2
1
0
无刺激
-ve
+LTA
+LIGHT
+CD3/CD28

图11A

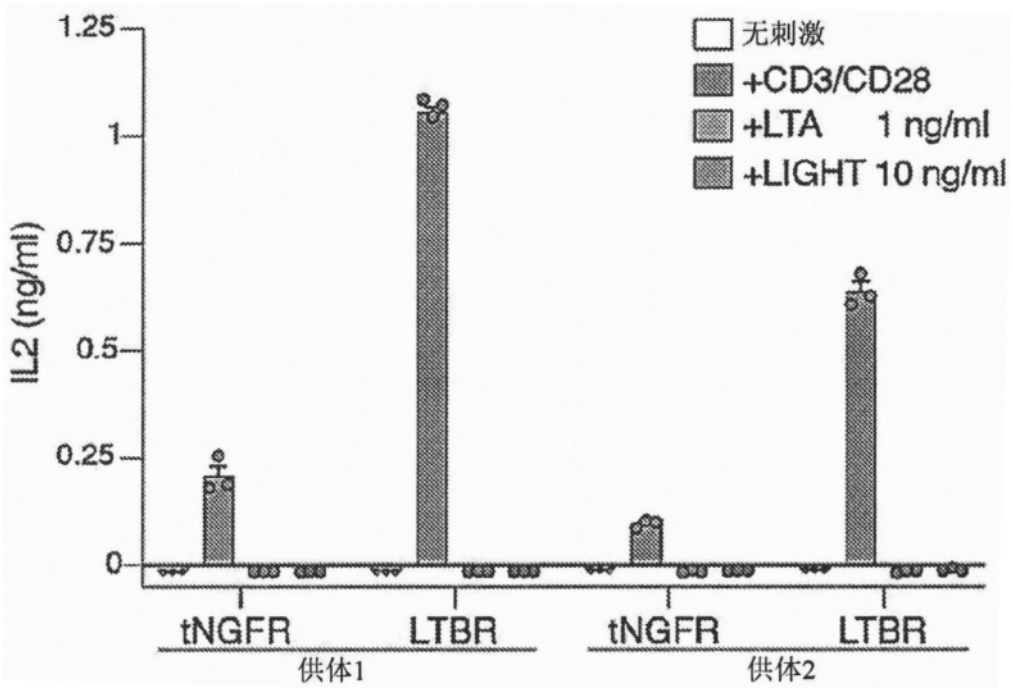

无刺激
+CD3/CD28
+LTA 1 ng/ml
+LIGHT 10 ng/ml
IL2 (ng/ml)
1.25
1
0.75
0.5
0.25
0
tNGFR
LTBR
tNGFR
LTBR
供体1
供体2

图11B

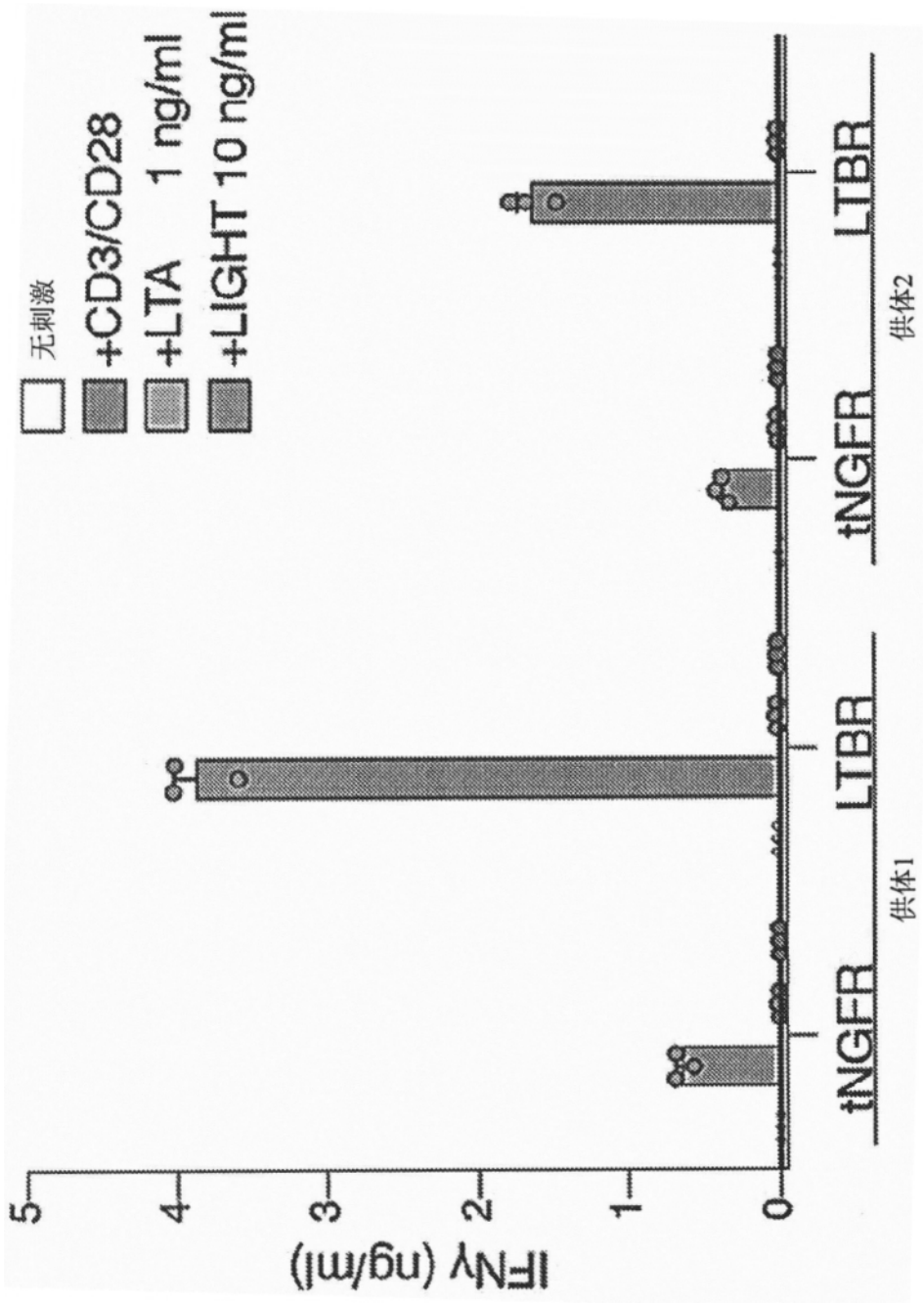

无刺激
+CD3/CD28
+LTA 1 ng/ml
+LIGHT 10 ng/ml
IFNγ (ng/ml)
0
1
2
3
4
5
tNGFR
LTBR
tNGFR
LTBR
供体1
供体2

图11C

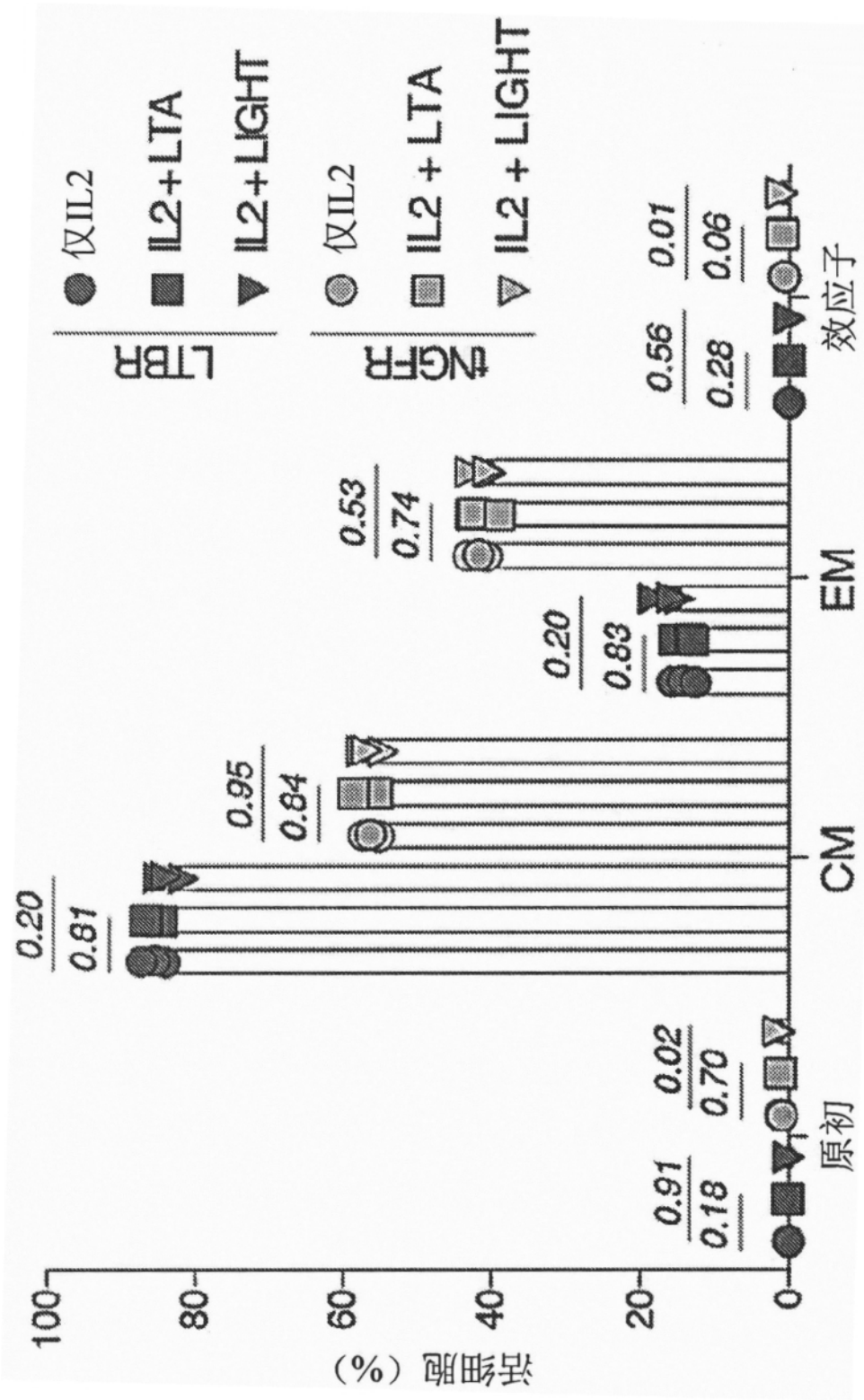

仅IL2
IL2+LTA
IL2+LIGHT
LTBR
仅IL2
IL2 + LTA
IL2 + LIGHT
NGFR
活细胞（%）
100
80
60
40
20
0
0.91
0.18
0.02
0.70
0.20
0.81
0.95
0.84
0.20
0.83
0.53
0.74
0.56
0.28
0.01
0.06
原初
CM
EM
效应子

图11D

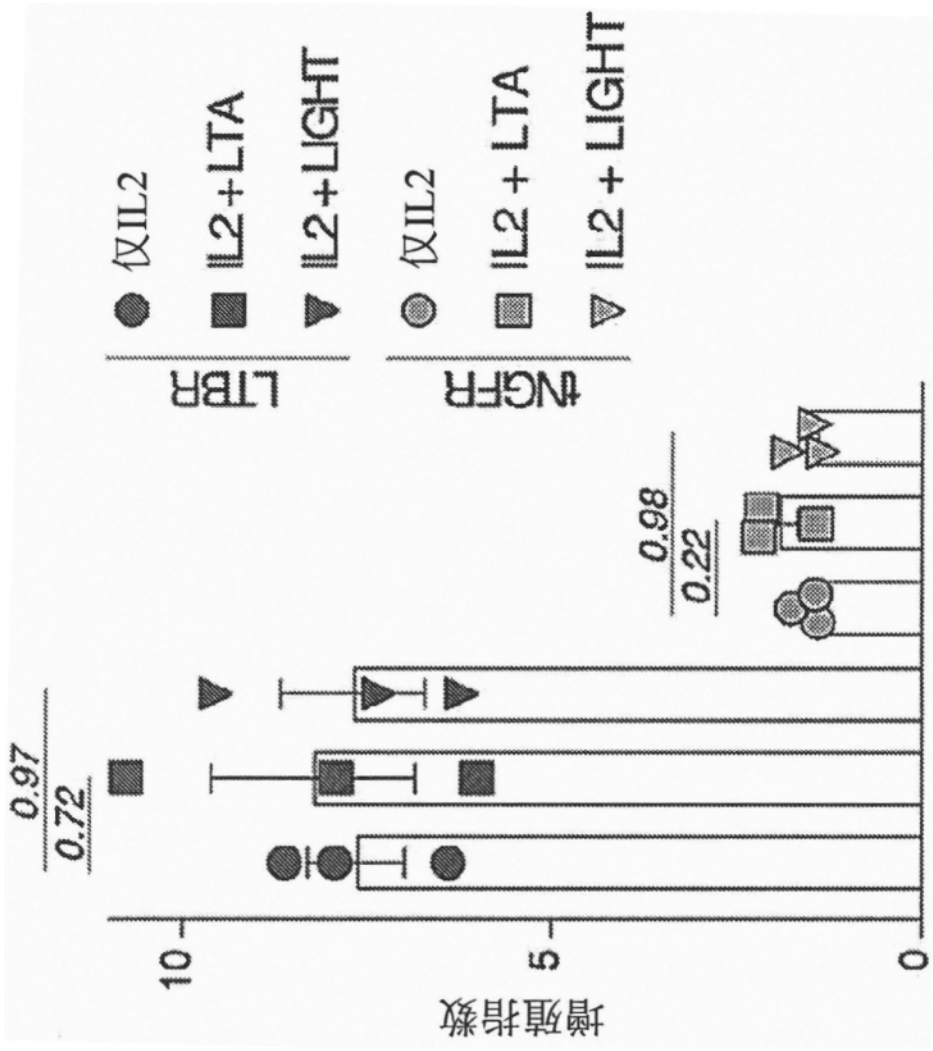

增殖指数
0
5
10
0.97
0.72
0.98
0.22
LTBR
tNGFR
仅IL2
IL2+LTA
IL2+LIGHT
仅IL2
IL2 + LTA
IL2 + LIGHT

图11E

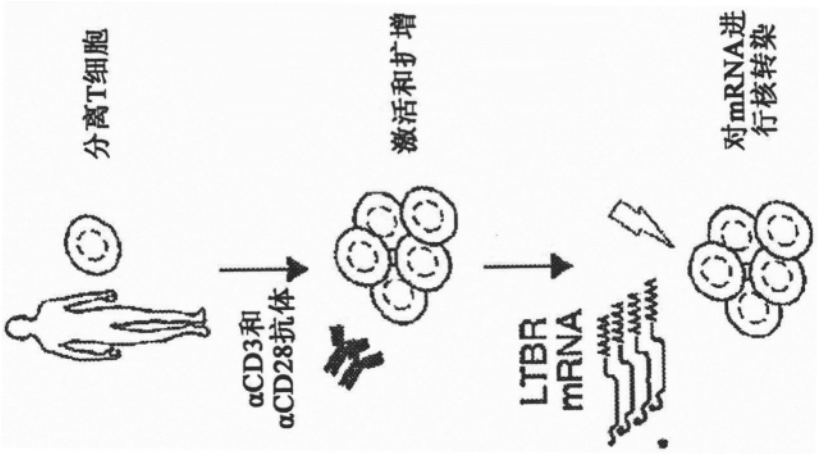

分离T细胞
αCD3和
αCD28抗体
激活和扩增
LTBR
mRNA
对mRNA进
行核转染

图11F

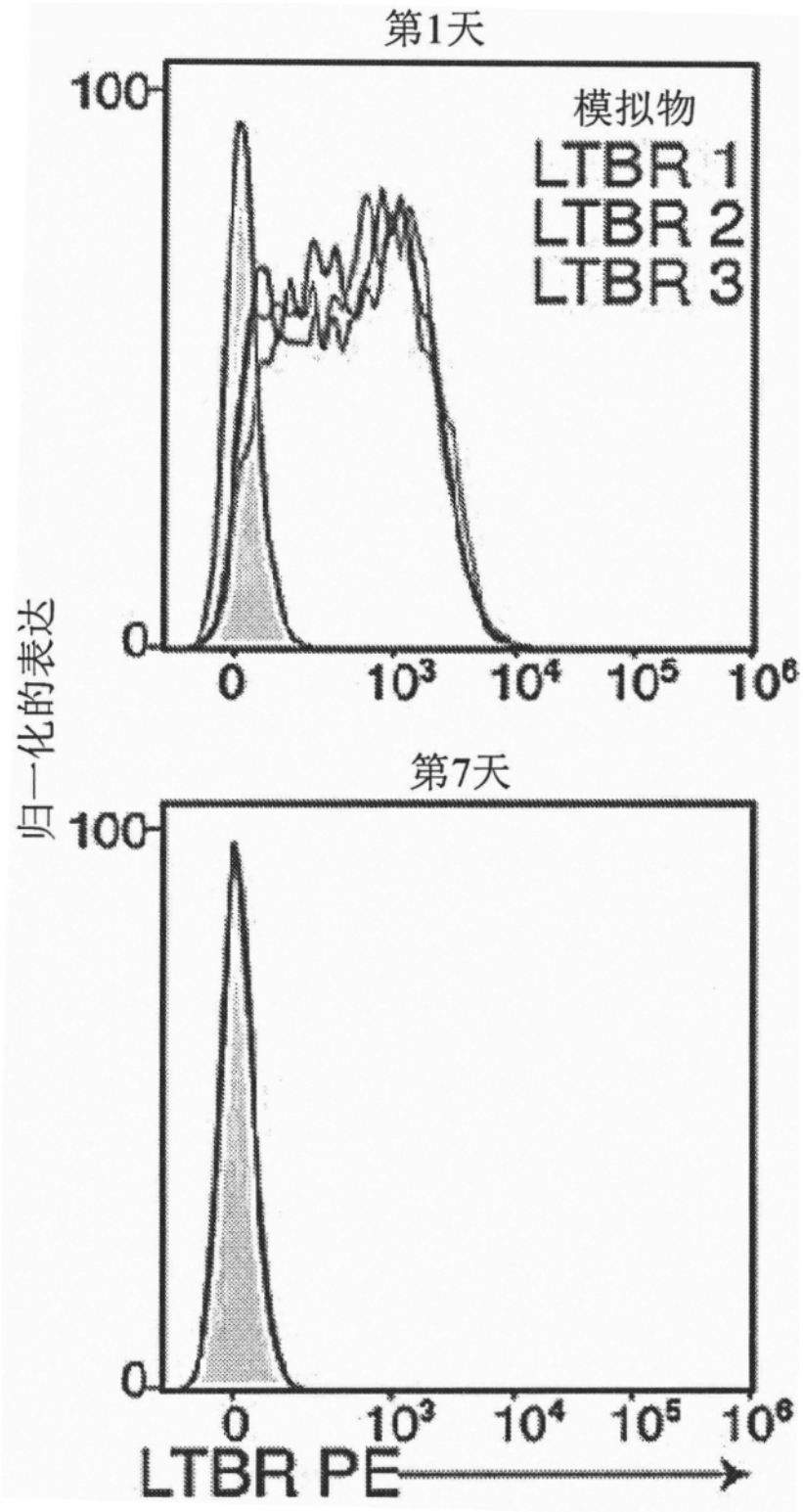

第1天
100
0
模拟物
LTBR 1
LTBR 2
LTBR 3
0
10³
10⁴
10⁵
10⁶
归一化的表达
第7天
100
0
0
10³
10⁴
10⁵
10⁶
LTBR PE

图11G

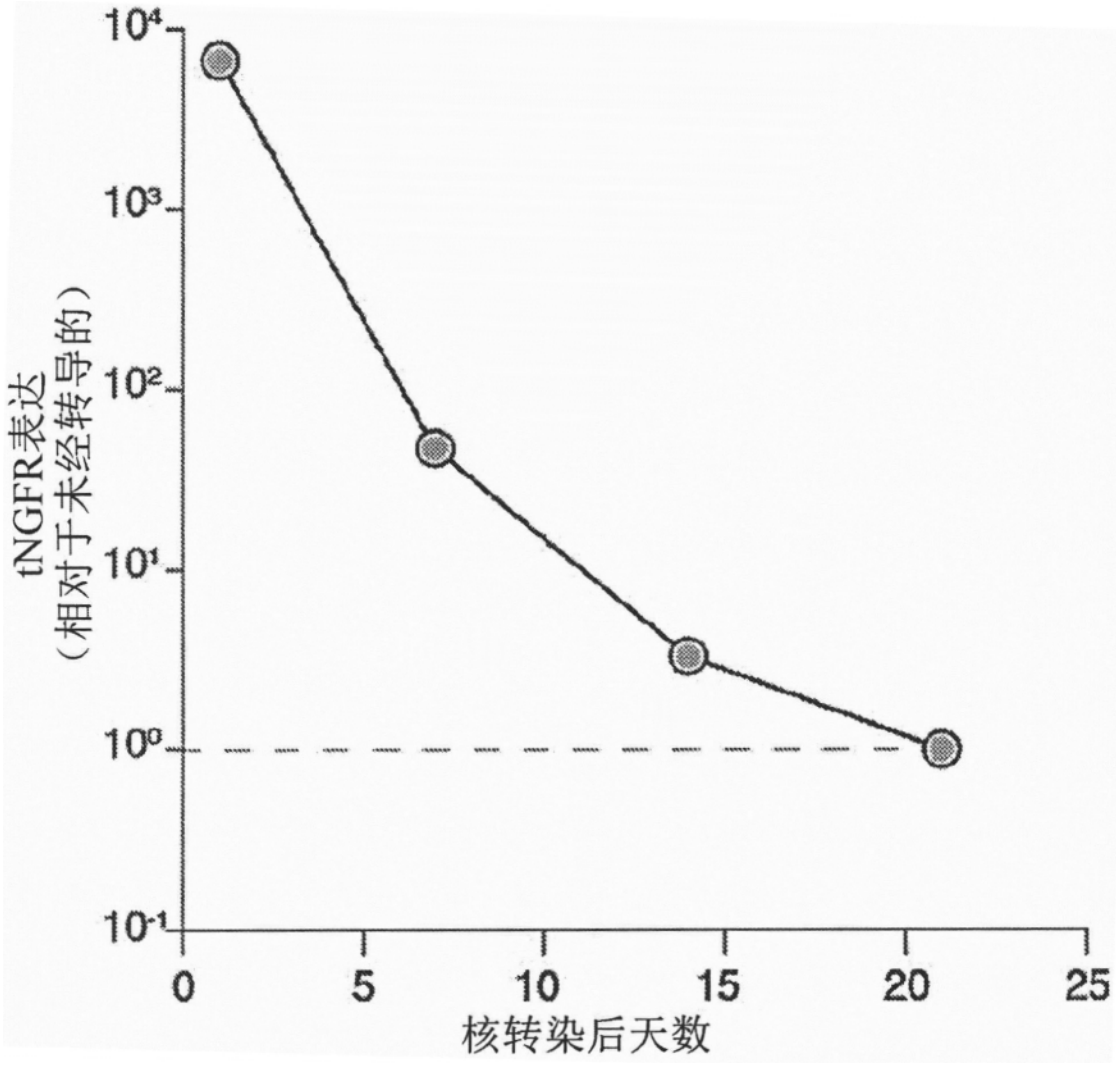


图11H

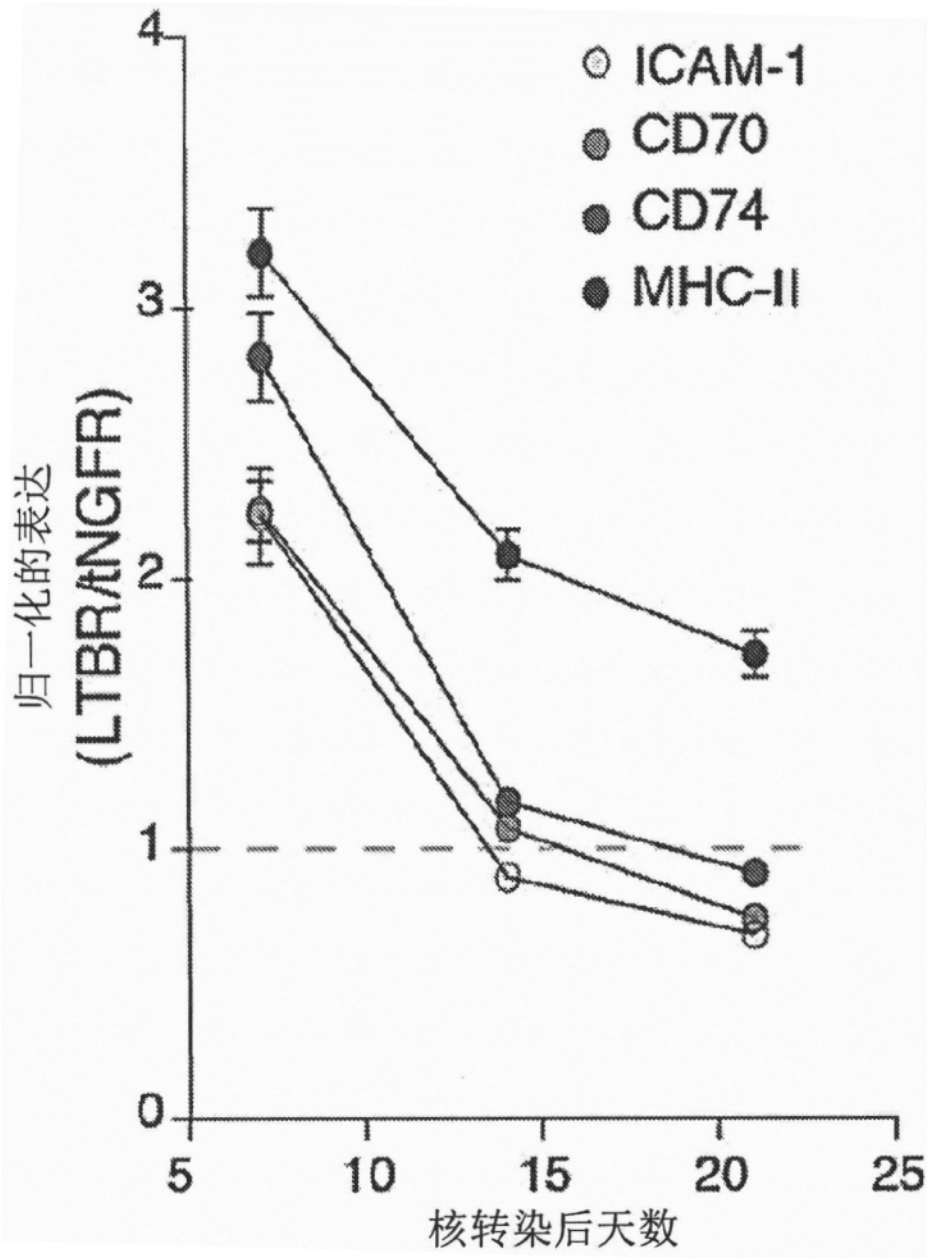

ICAM-1
CD70
CD74
MHC-II
归一化的表达
(LTBR/ΔNGFR)
0
1
2
3
4
5
10
15
20
25
核转染后天数

图11I

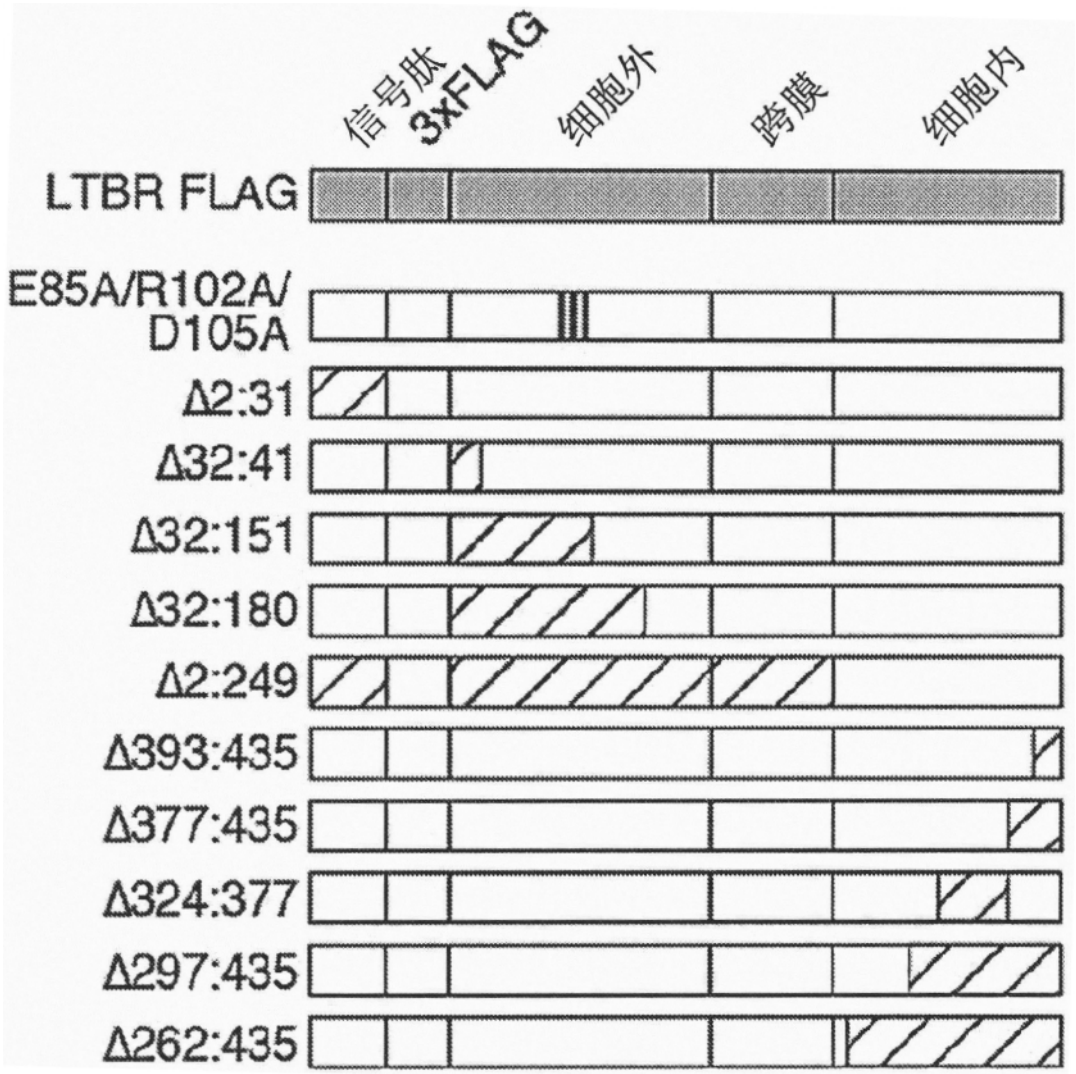

信号肽
3xFLAG
细胞外
跨膜
细胞内
LTBR FLAG
E85A/R102A/
D105A
Δ2:31
Δ32:41
Δ32:151
Δ32:180
Δ2:249
Δ393:435
Δ377:435
Δ324:377
Δ297:435
Δ262:435

图11J

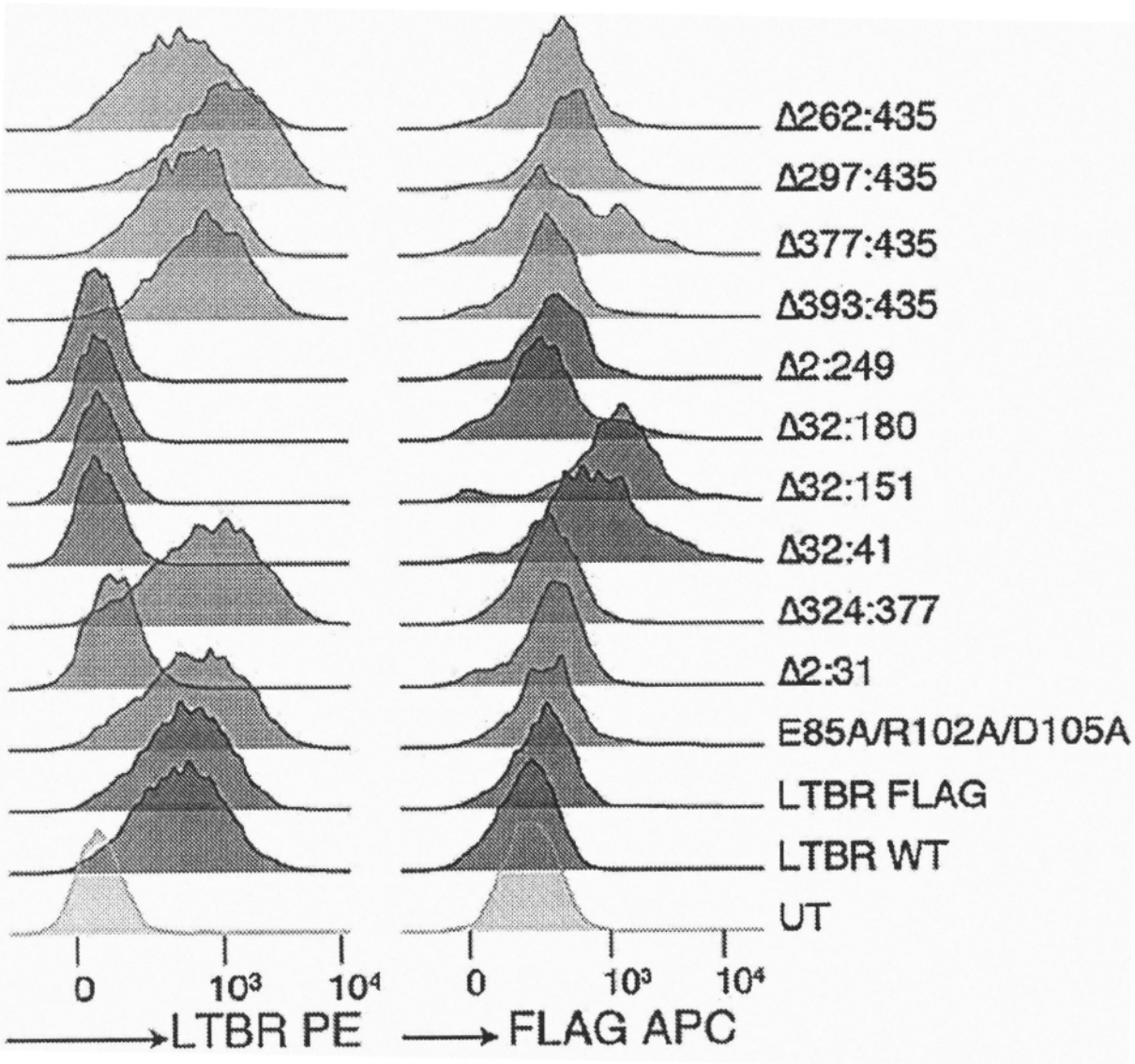

Δ262:435
Δ297:435
Δ377:435
Δ393:435
Δ2:249
Δ32:180
Δ32:151
Δ32:41
Δ324:377
Δ2:31
E85A/R102A/D105A
LTBR FLAG
LTBR WT
UT
0
10³
10⁴
LTBR PE
0
10³
10⁴
FLAG APC

图11K

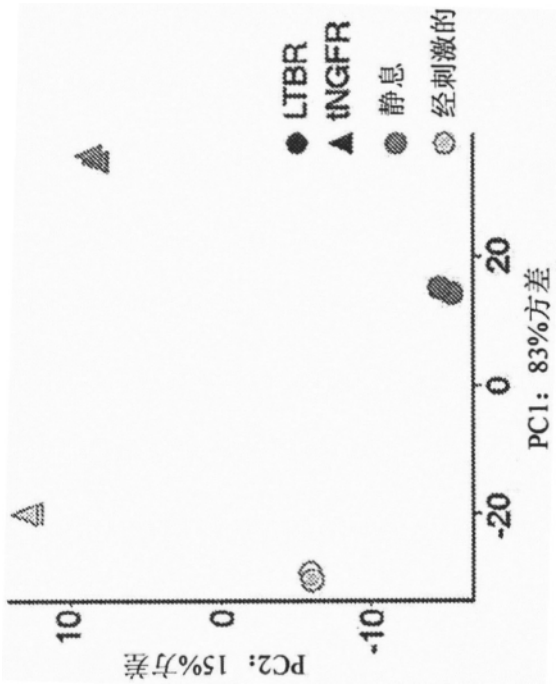


图12A

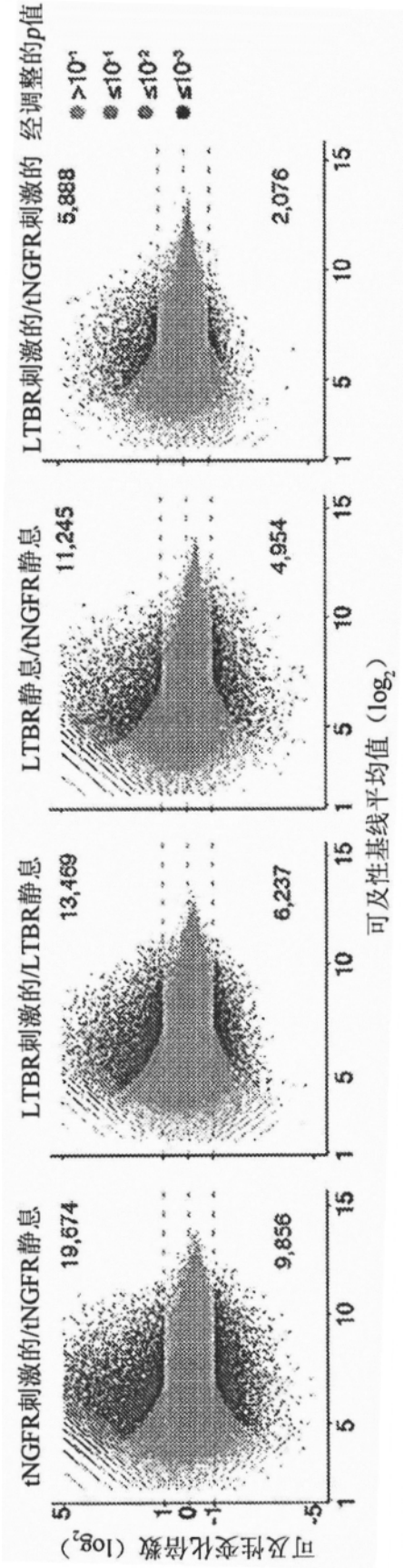

tNGFR刺激的/tNGFR静息
LTBR刺激的/LTBR静息
LTBR静息/tNGFR静息
LTBR刺激的/tNGFR刺激的
经调整的p值
>10⁻¹
≤10⁻¹
≤10⁻²
≤10⁻³
19,674
9,856
13,469
6,237
11,245
4,954
5,888
2,076
可及性变化倍数（log₂）
可及性基线平均值（log₂）

图12B

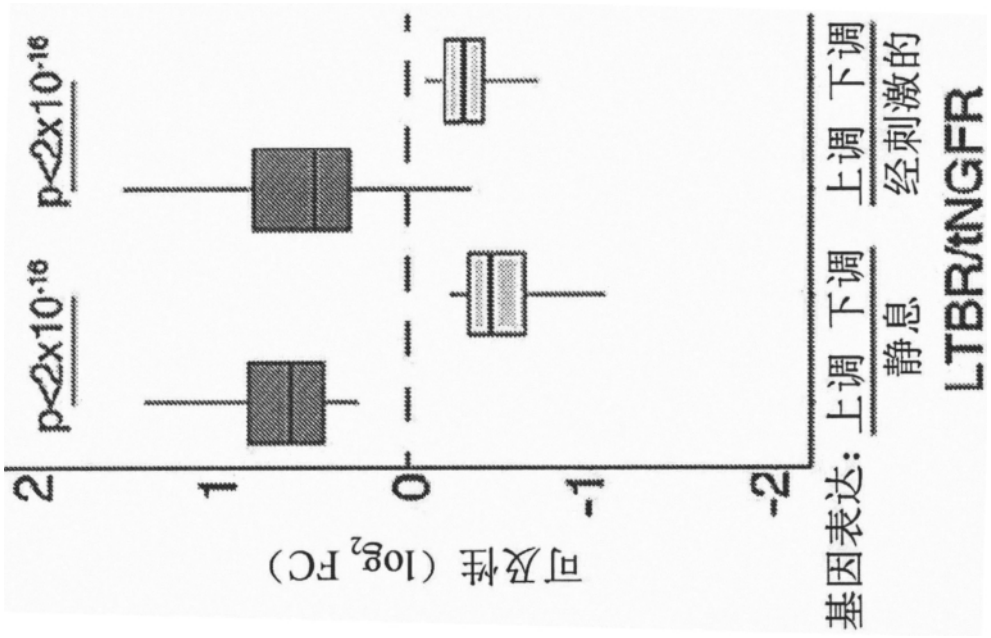

可及性（log2 FC）
2
1
0
-1
-2
p<2x10-16
p<2x10-16
基因表达：上调 下调 上调 下调
静息 经刺激的
LTBR/tNGFR

图12C

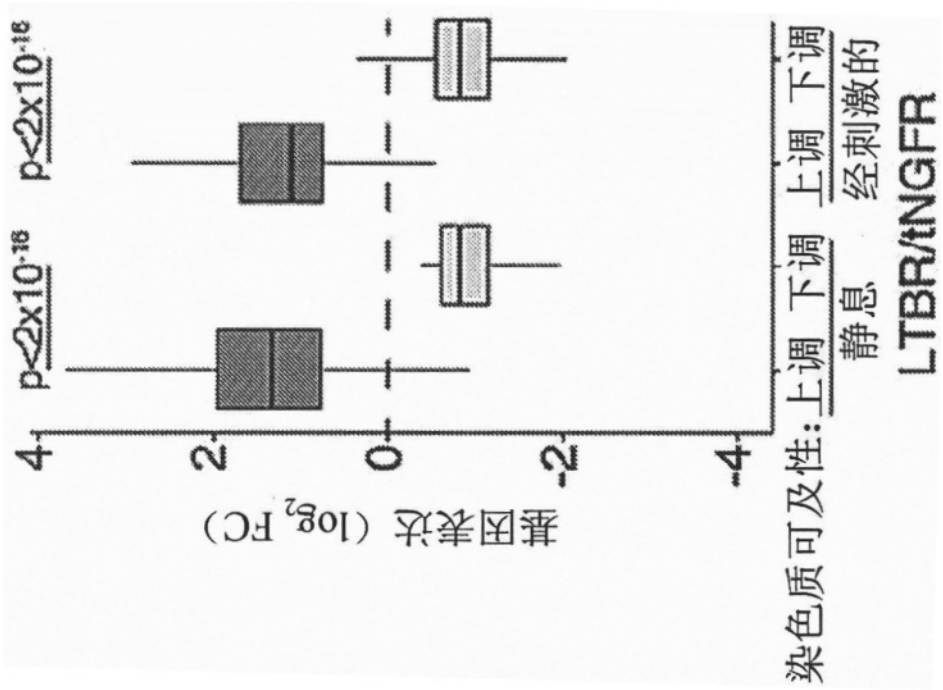

基因表达（log2 FC）
4
2
0
-2
-4
p<2x10-16
p<2x10-16
染色质可及性：上调 下调 上调 下调
静息 经刺激的
LTBR/tNGFR

图12D

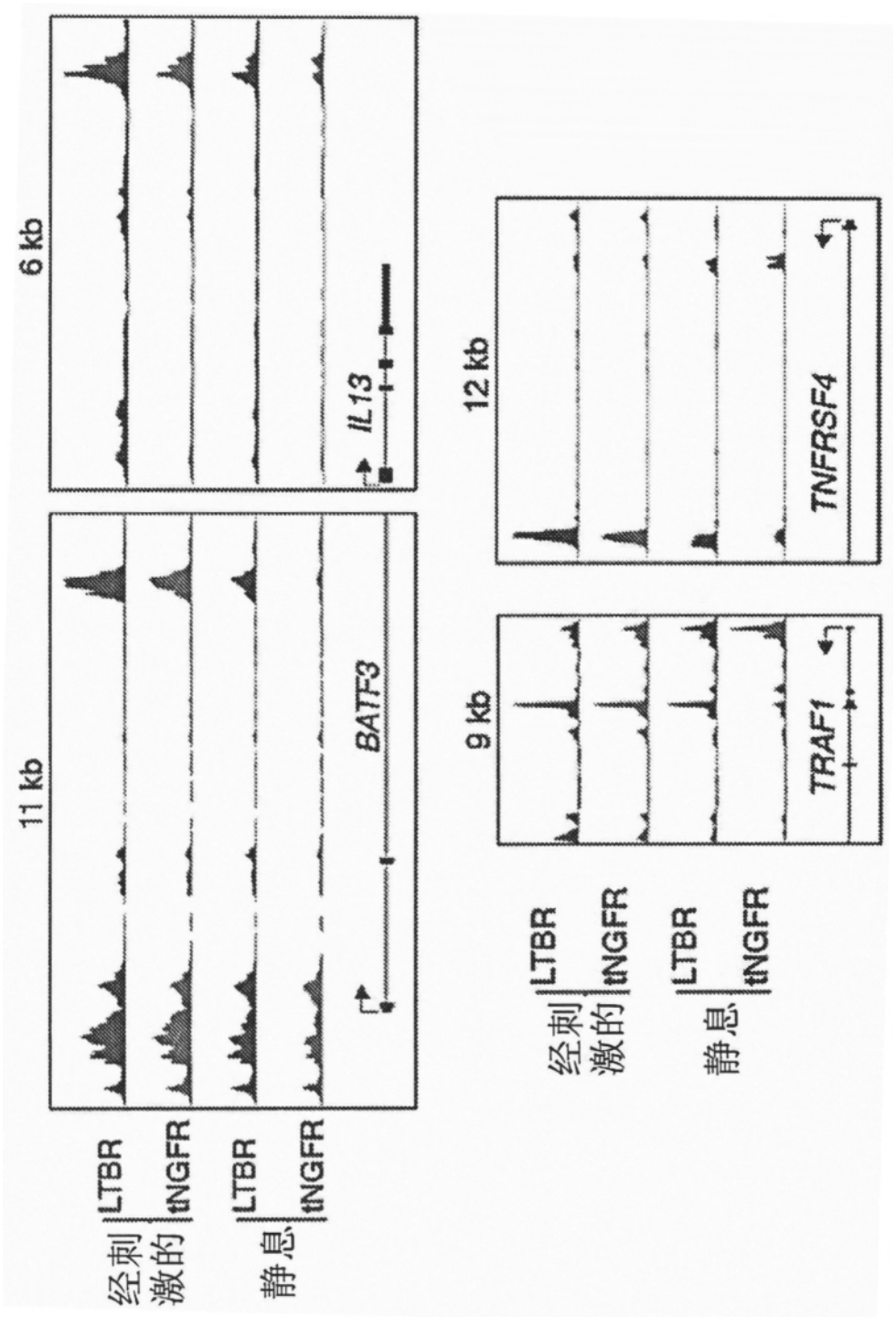

11 kb
6 kb
12 kb
9 kb
BATF3
IL13
TRAF1
TNFRSF4
经刺激的
静息
LTBR
tNGFR

图12E

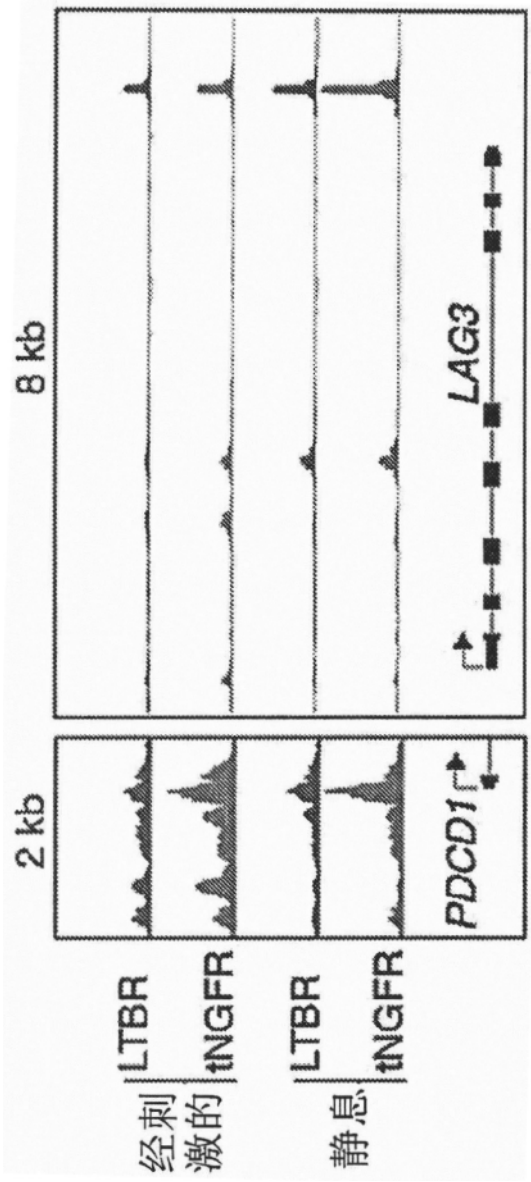


图12F

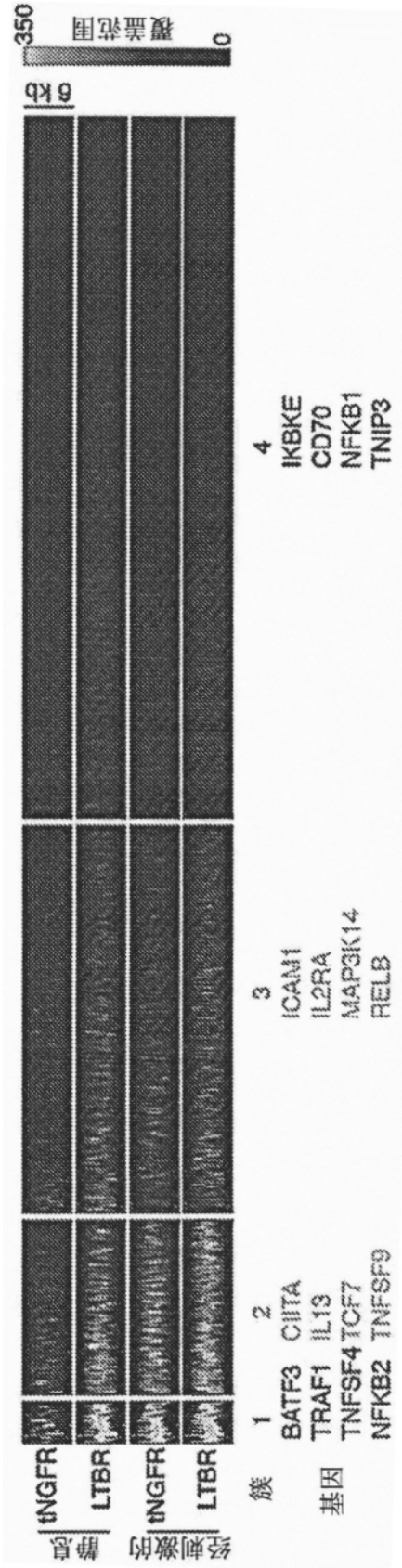

350
覆盖范围
0
5 kb
静息
经刺激的
tNGFR
LTBR
tNGFR
LTBR
簇 1 2 3 4
基因
BATF3 CIITA ICAM1 IKBKE
TRAF1 IL13 IL2RA CD70
TNFSF4 TCF7 MAP3K14 NFKB1
NFKB2 TNFSF9 RELB TNIP3

图12G

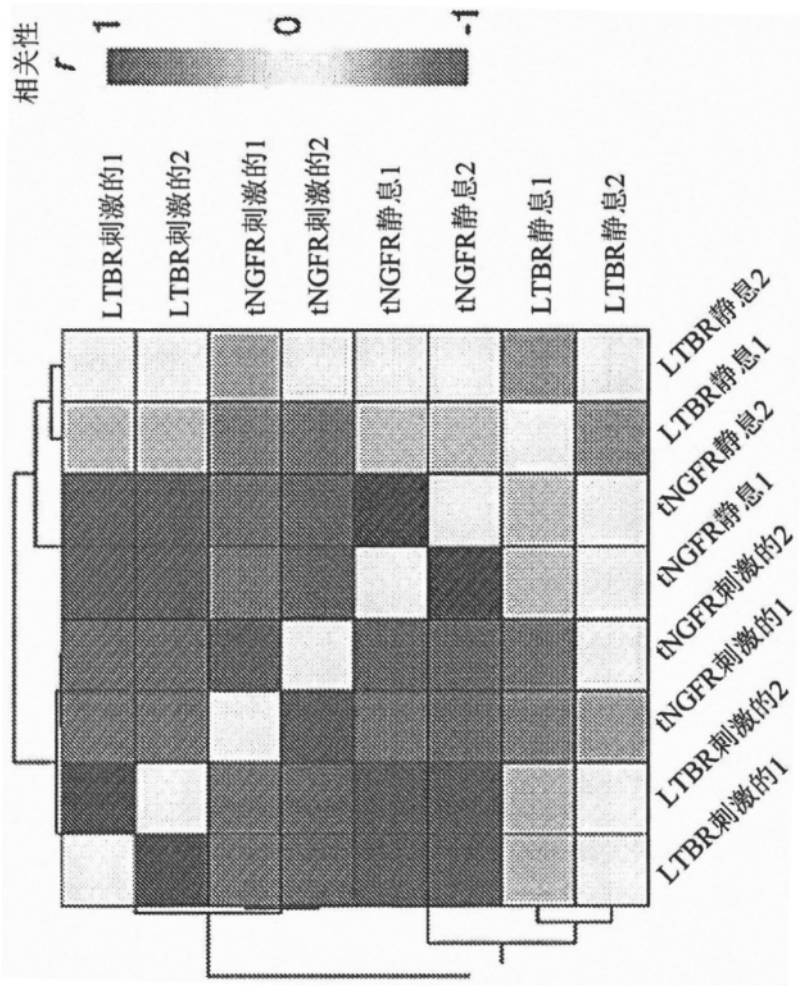

相关性
r
1
0
-1
LTBR刺激的1
LTBR刺激的2
tNGFR刺激的1
tNGFR刺激的2
tNGFR静息1
tNGFR静息2
LTBR静息1
LTBR静息2
LTBR静息2
LTBR静息1
tNGFR静息2
tNGFR静息1
tNGFR刺激的2
tNGFR刺激的1
LTBR刺激的2
LTBR刺激的1

图12H

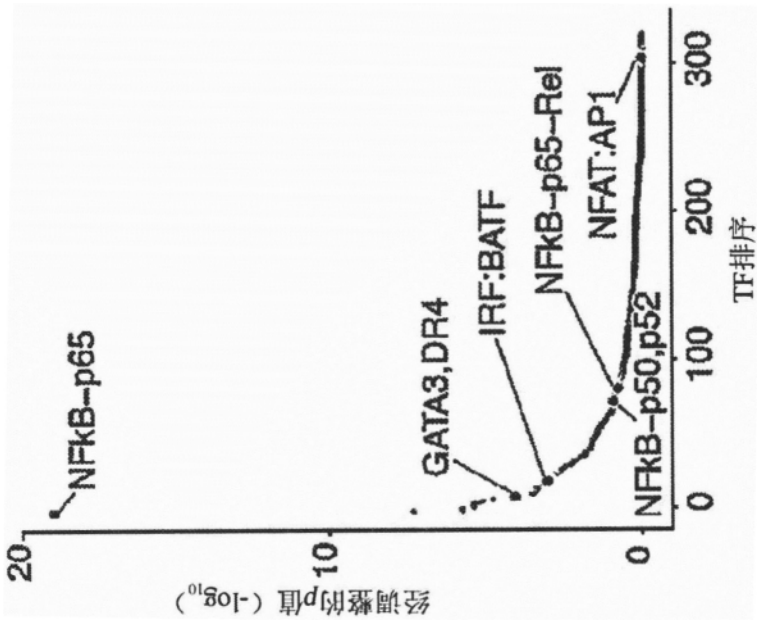

经调整的p值 (-log10)
20
10
0
NFkB-p65
GATA3,DR4
IRF:BATF
NFkB-p65-Rel
NFAT:AP1
NFkB-p50,p52
0
100
200
300
TF排序

图12I

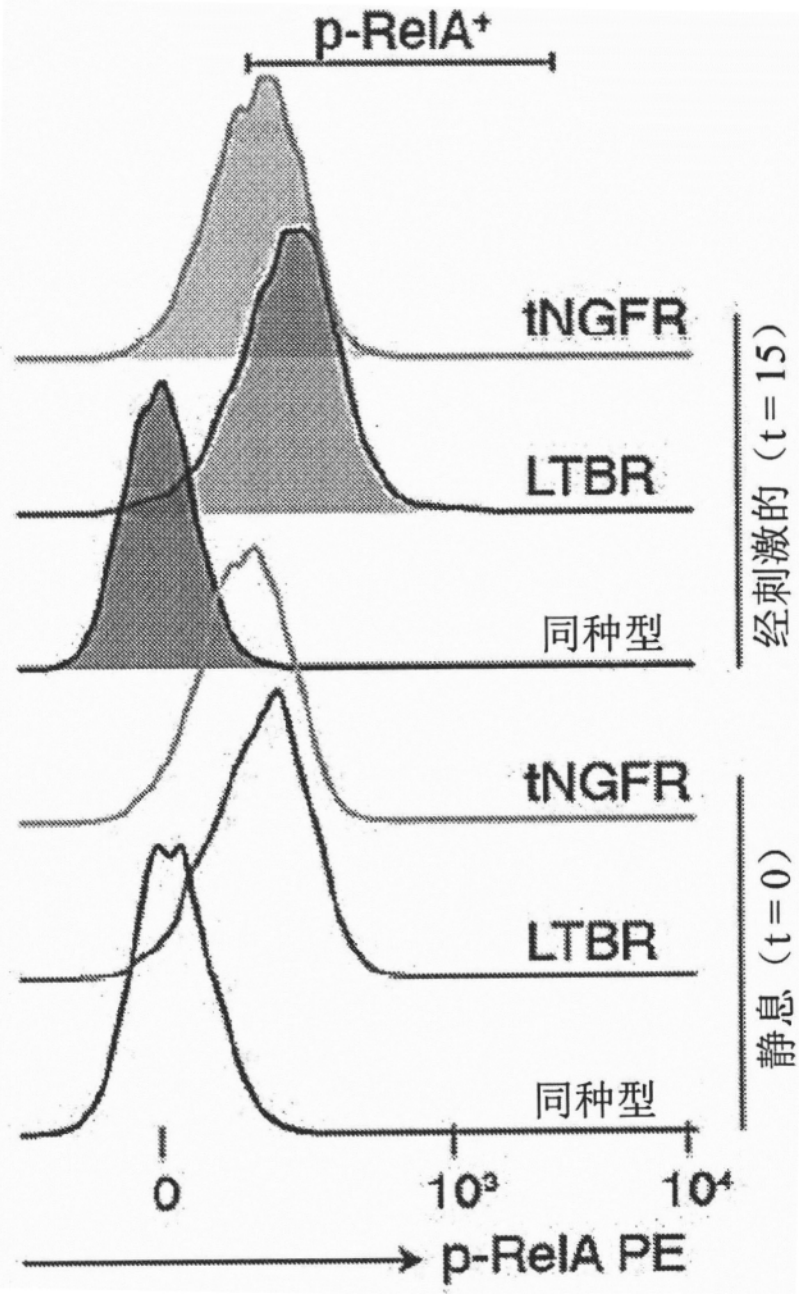

p-RelA+
tNGFR
LTBR
同种型
经刺激的（t=15）
tNGFR
LTBR
同种型
静息（t=0）
0
10³
10⁴
p-RelA PE

图13A

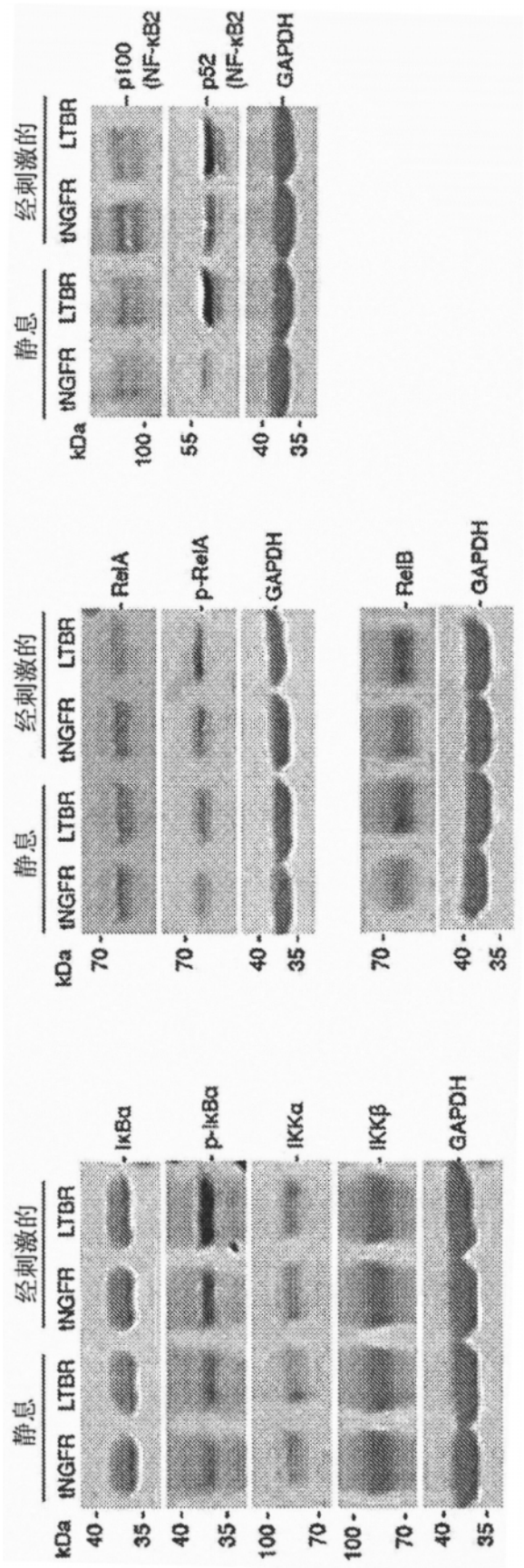

静息
经刺激的
tNGFR
LTBR
kDa
IκBα
p-IκBα
IKKα
IKKβ
GAPDH
RelA
p-RelA
RelB
p100 (NF-κB2
p52 (NF-κB2

图13B

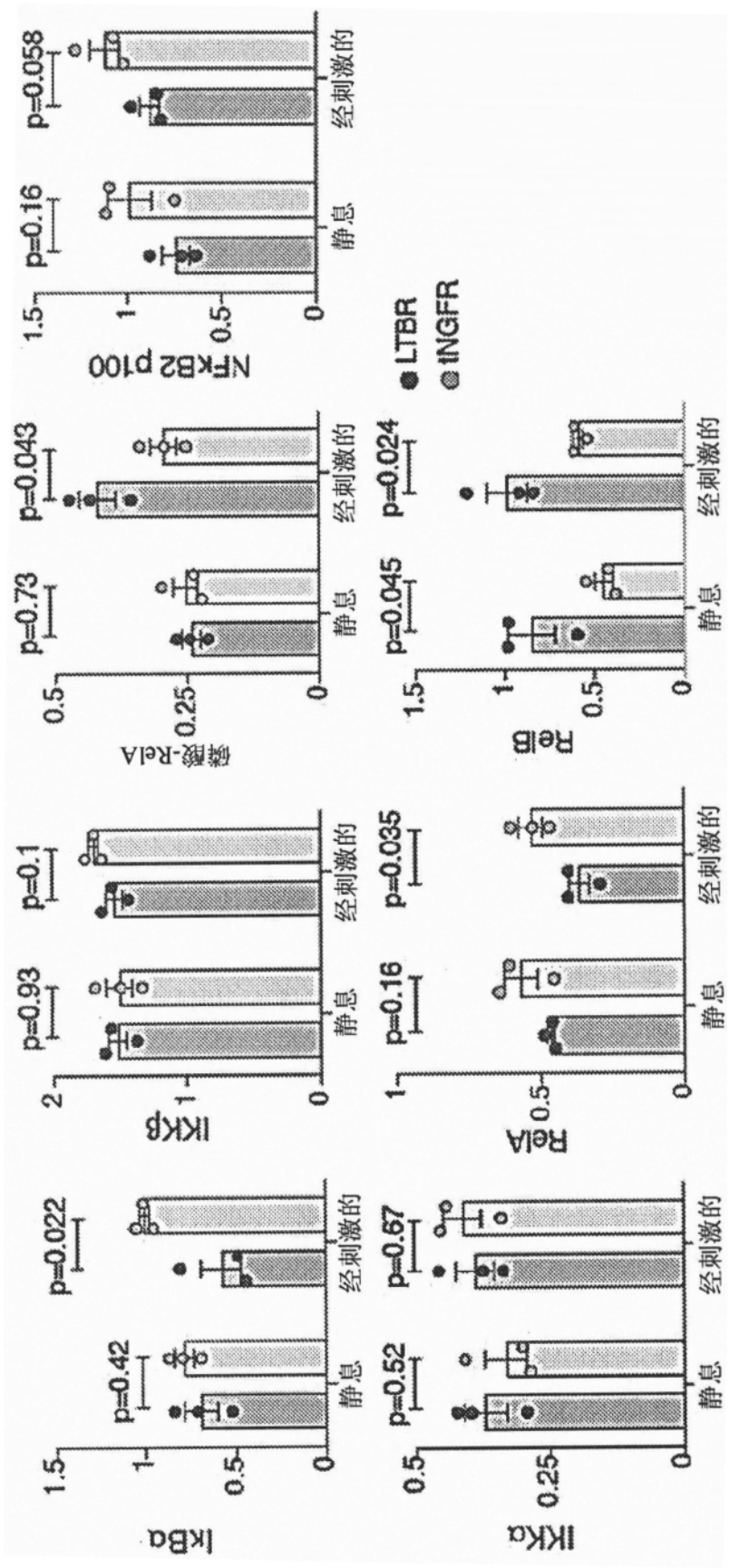

LTBR
INGFR
NFKB2 p100
磷酸-RelA
RelB
IKKβ
RelA
IκBα
IKKα
静息
经刺激的
p=0.058
p=0.16
p=0.043
p=0.73
p=0.024
p=0.045
p=0.1
p=0.93
p=0.035
p=0.16
p=0.022
p=0.42
p=0.67
p=0.52

图13C

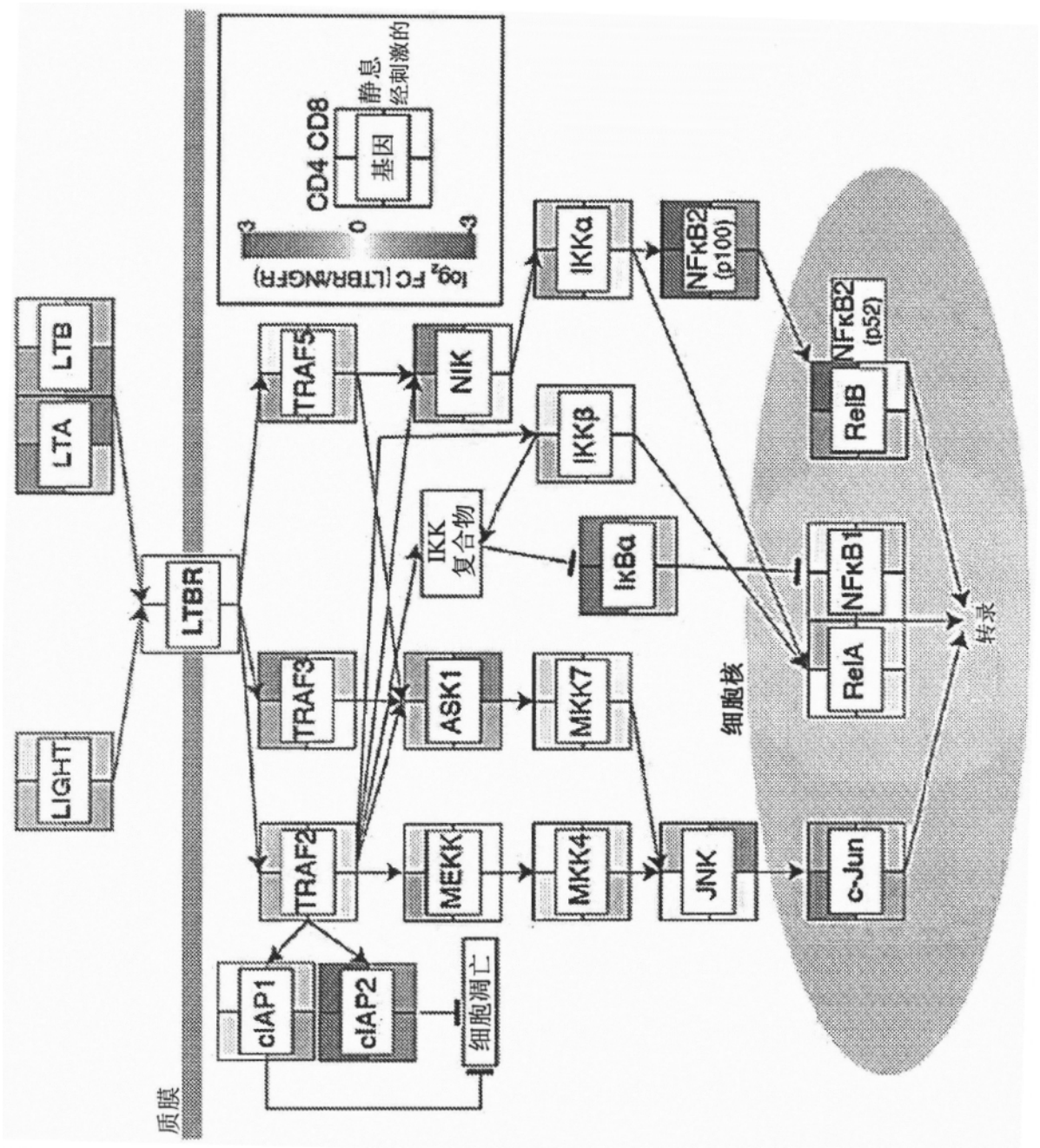

log2 FC (LTBR/NGFR)
-3
0
3
CD4 CD8
基因
静息
经刺激的
LIGHT
LTA
LTB
LTBR
TRAF5
TRAF3
TRAF2
NIK
IKK
复合物
ASK1
MEKK
IKKα
IKKβ
IκBα
MKK7
MKK4
JNK
NFκB2
(p100)
NFκB2
(p52)
RelB
NFκB1
RelA
c-Jun
转录
细胞核
cIAP1
cIAP2
细胞凋亡
质膜

图13D

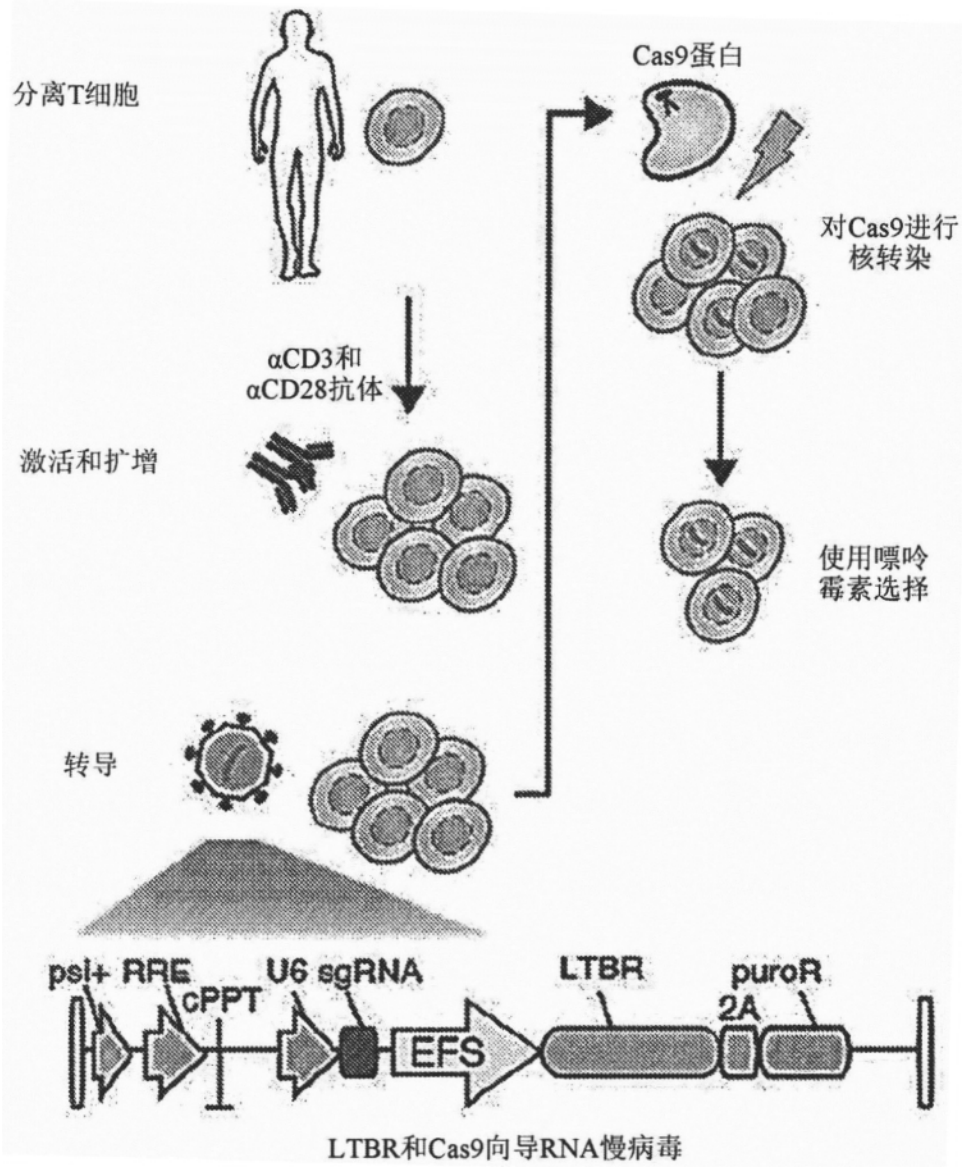

分离T细胞
αCD3和
αCD28抗体
激活和扩增
转导
Cas9蛋白
对Cas9进行
核转染
使用嘌呤
霉素选择
psi+
RRE
cPPT
U6 sgRNA
EFS
LTBR
2A
puroR
LTBR和Cas9向导RNA慢病毒

图13E

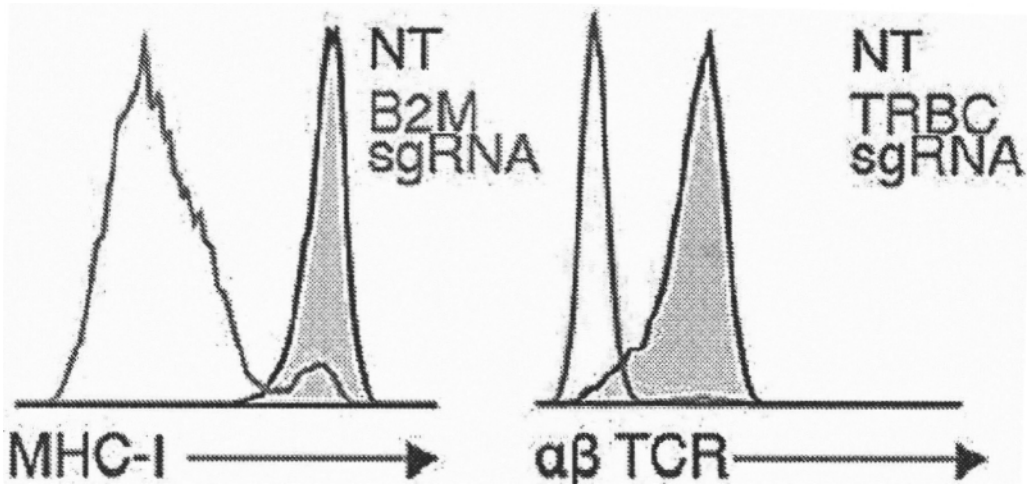

NT
B2M
sgRNA
NT
TRBC
sgRNA
MHC-I
αβ TCR

图13F

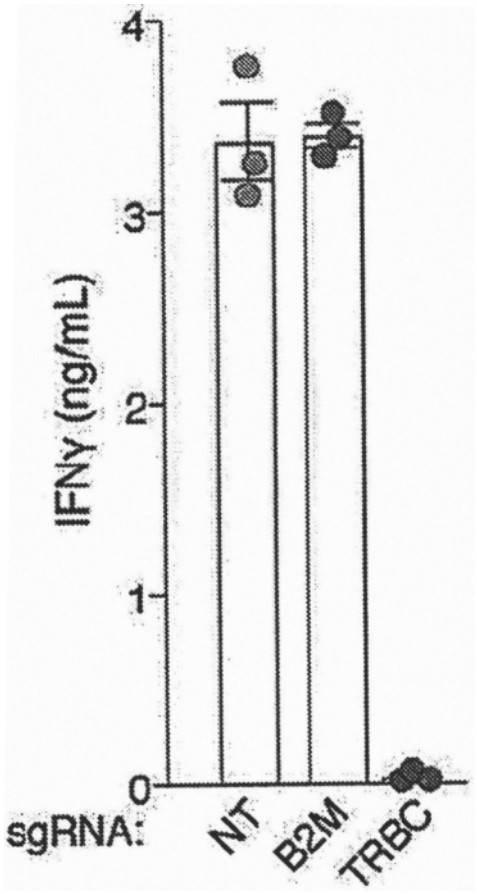

IFNγ (ng/mL)
4
3
2
1
0
sgRNA:
NT
B2M
TRBC

图13G

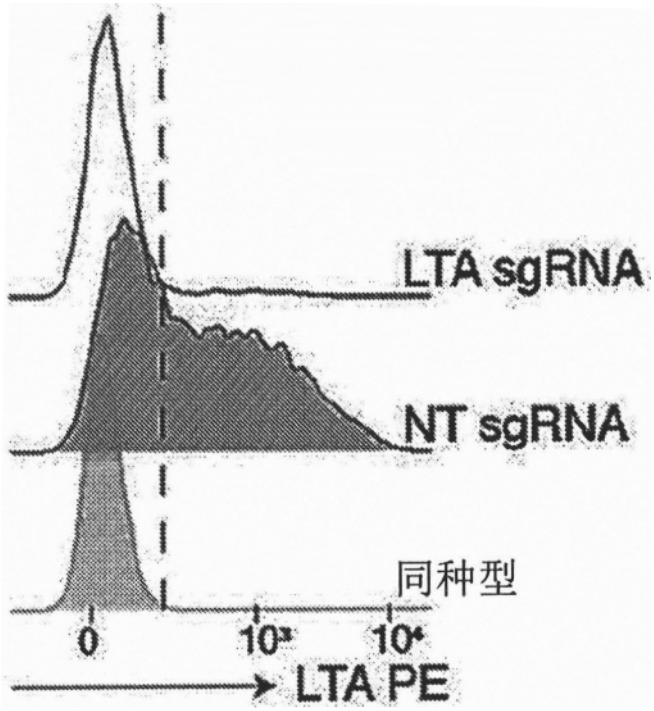

LTA sgRNA
NT sgRNA
同种型
0
10³
10⁴
LTA PE

图13H

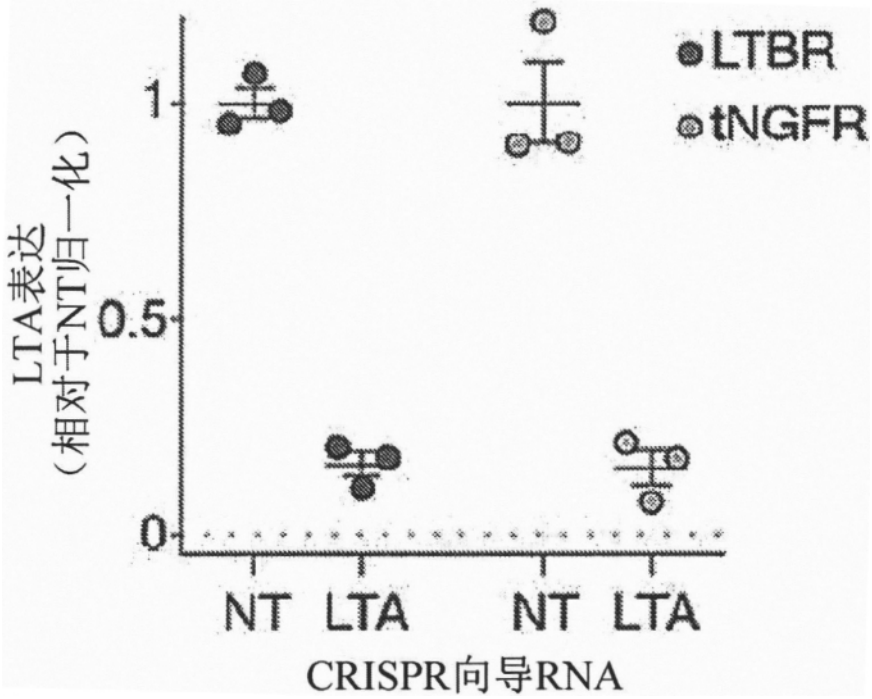

LTBR
tNGFR
LTA表达
（相对于NT归一化）
1
0.5
0
NT
LTA
NT
LTA
CRISPR向导RNA

图13I

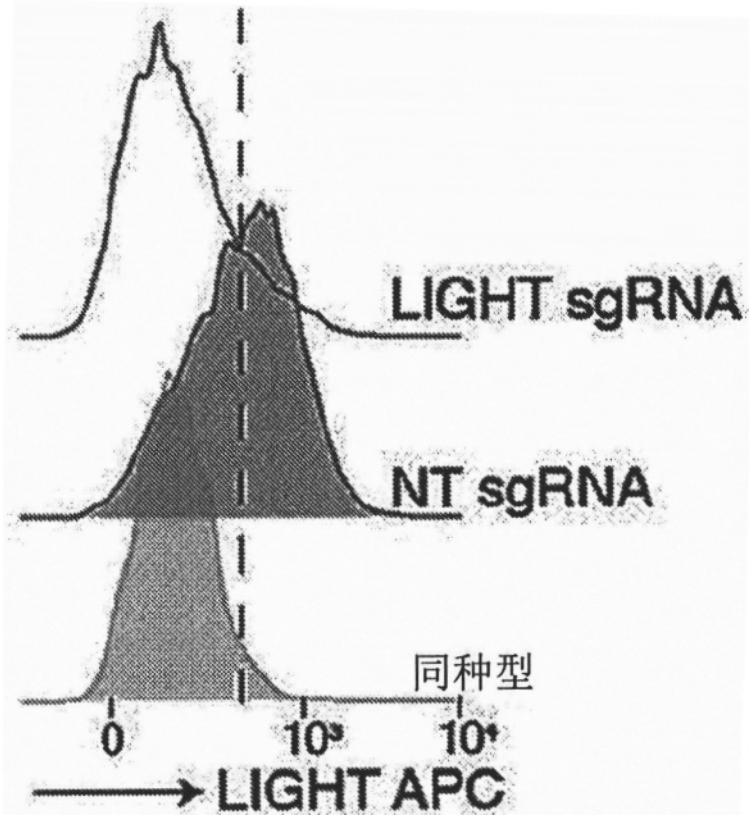

LIGHT sgRNA
NT sgRNA
同种型
0
10³
10⁴
LIGHT APC

图13J

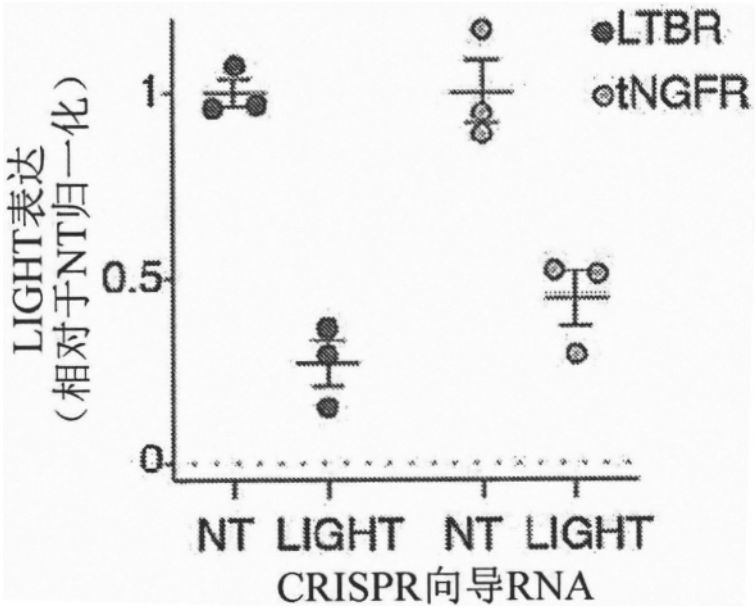

LTBR
tNGFR
LIGHT表达
（相对于NT归一化）
1
0.5
0
NT LIGHT NT LIGHT
CRISPR向导RNA

图13K

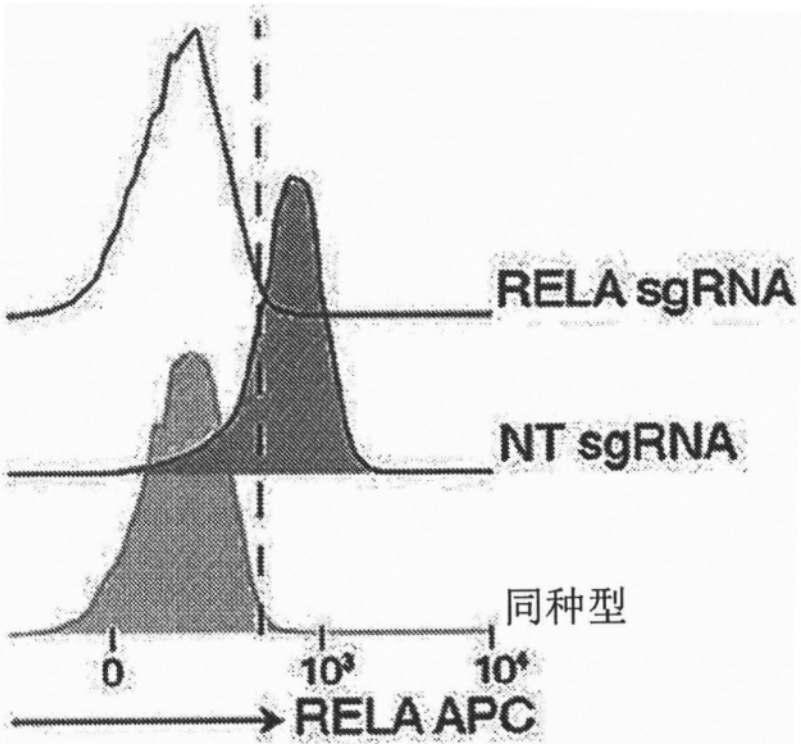

RELA sgRNA
NT sgRNA
同种型
0
10³
10⁴
RELA APC

图13L

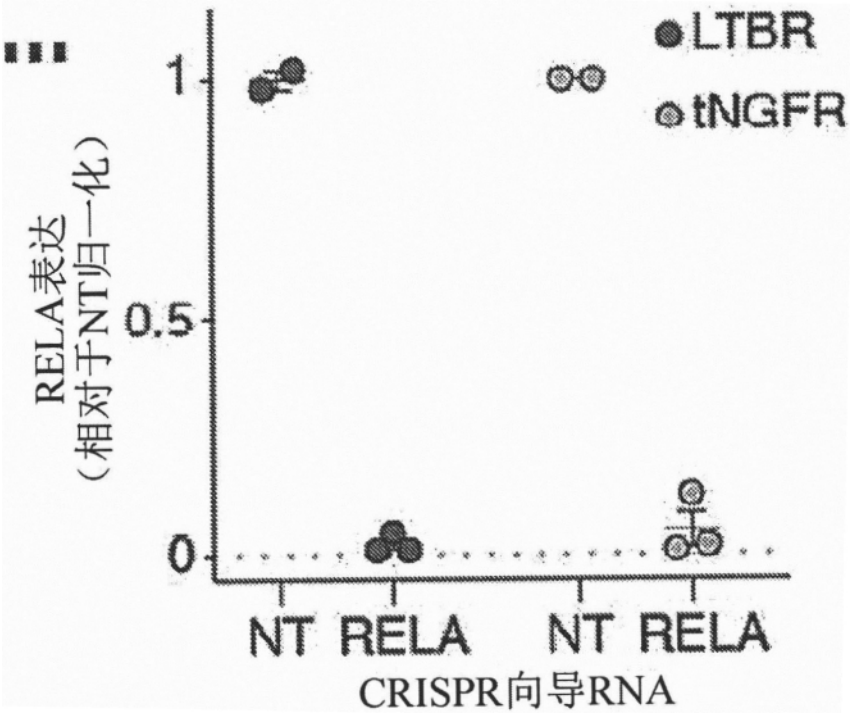

LTBR
tNGFR
RELA表达
（相对于NT归一化）
1
0.5
0
NT RELA NT RELA
CRISPR向导RNA

图13M

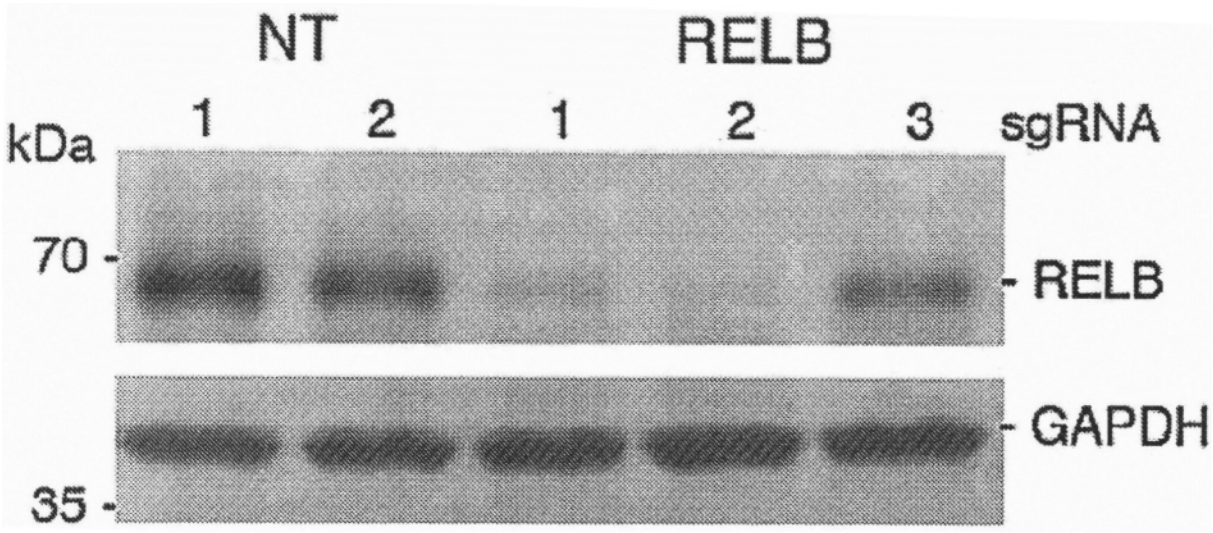

NT
RELB
kDa
1
2
1
2
3
sgRNA
70 -
- RELB
- GAPDH
35 -

图13N

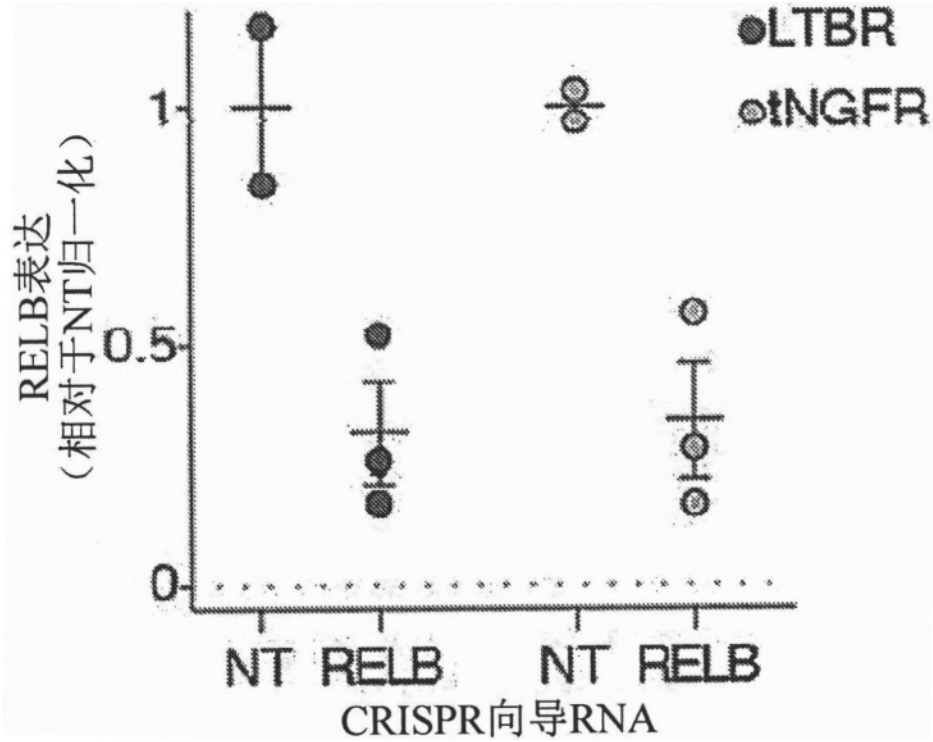

LTBR
tNGFR
RELB表达
（相对于NT归一化）
1
0.5
0
NT
RELB
NT
RELB
CRISPR向导RNA

图130

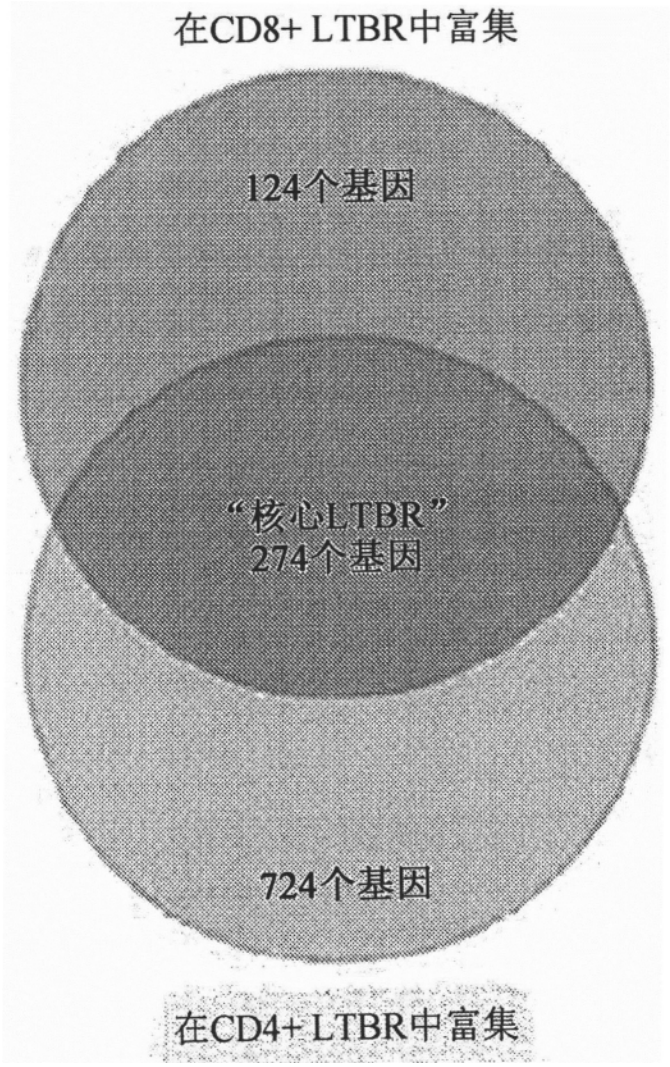


图13P

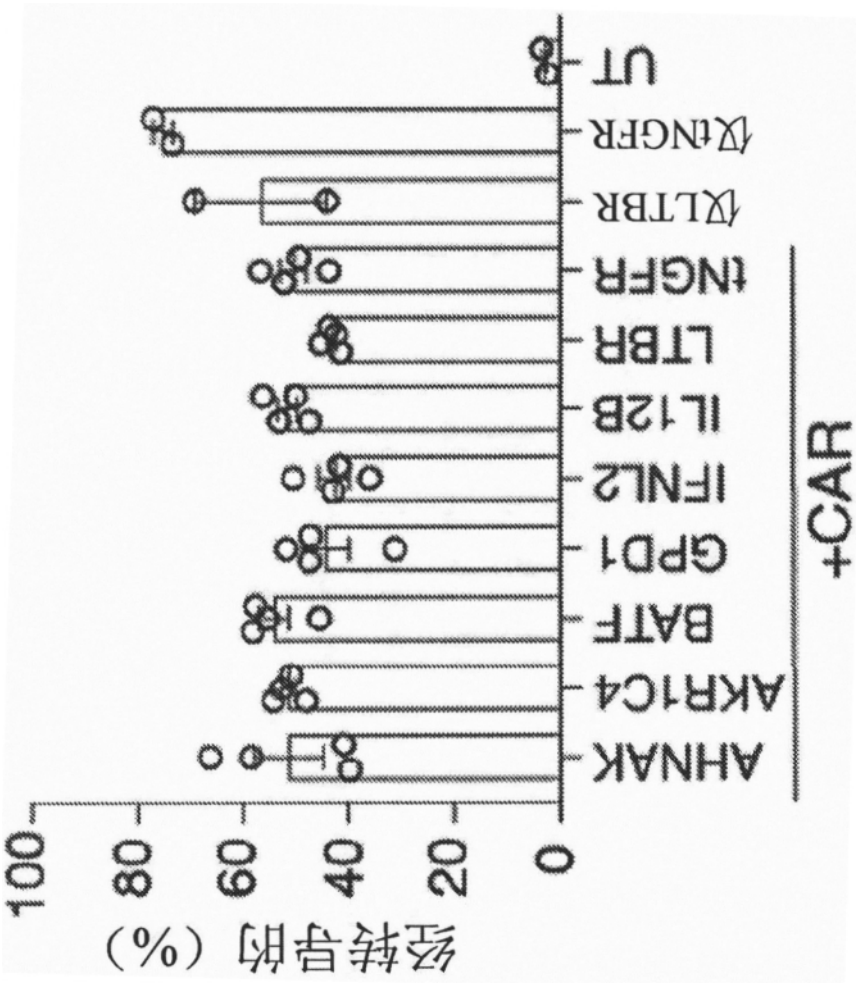

UT
ΔtNGFR
ΔLTBR
tNGFR
LTBR
IL12B
IFNL2
GPD1
BATF
AKR1C4
AHNAK
+CAR
100
80
60
40
20
0
经转导的（%）

图14A

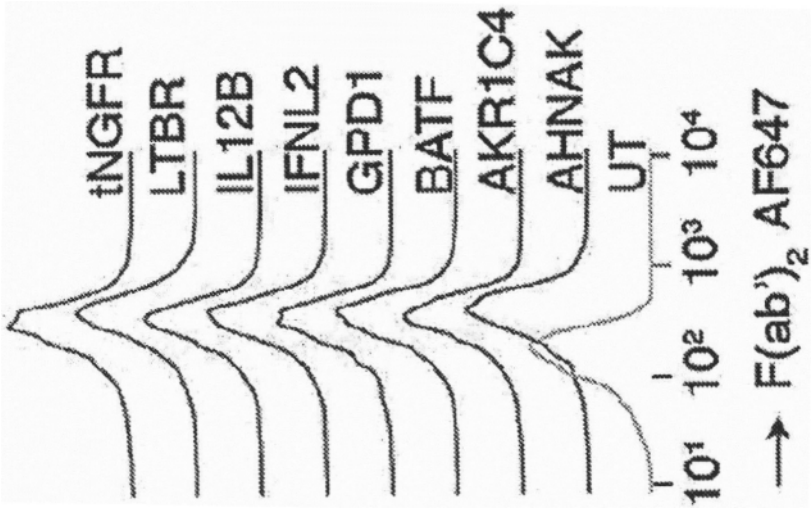

tNGFR
LTBR
IL12B
IFNL2
GPD1
BATF
AKR1C4
AHNAK
UT
10¹
10²
10³
10⁴
F(ab')2 AF647

图14B

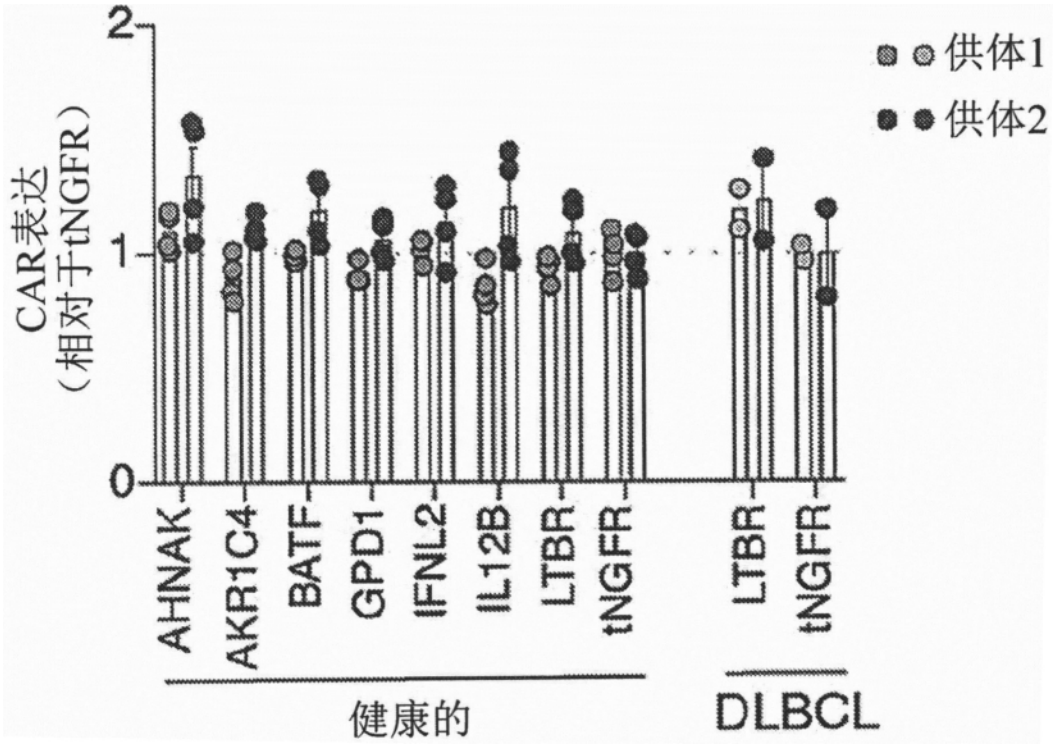

供体1
供体2
CAR表达
（相对于tNGFR）
2
1
0
AHNAK
AKR1C4
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR
LTBR
tNGFR
健康的
DLBCL

图14C

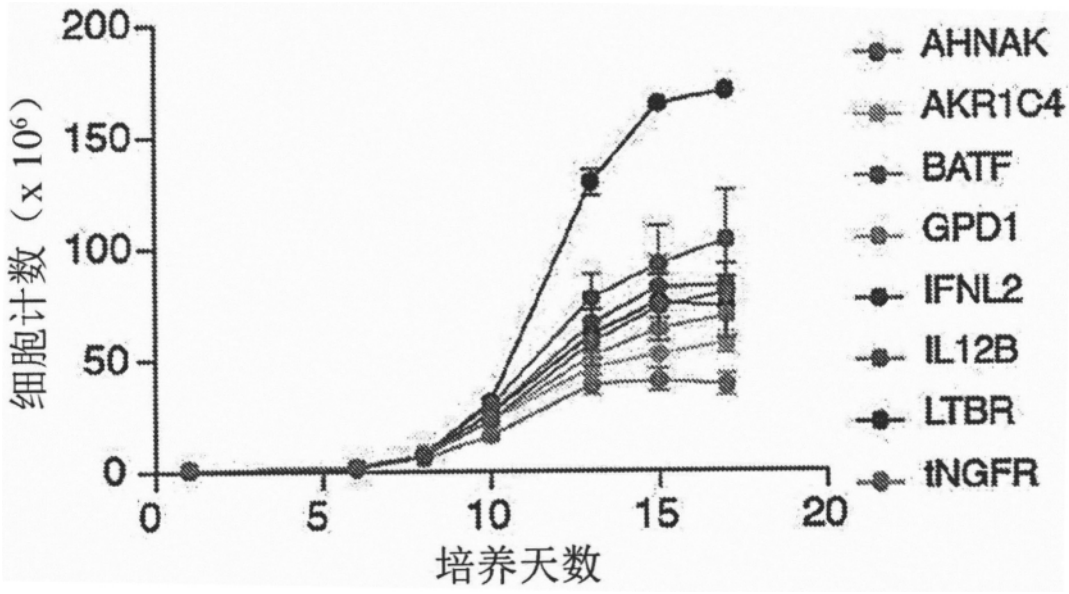

细胞计数（x 10⁶）
200
150
100
50
0
0
5
10
15
20
培养天数
AHNAK
AKR1C4
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR

图14D

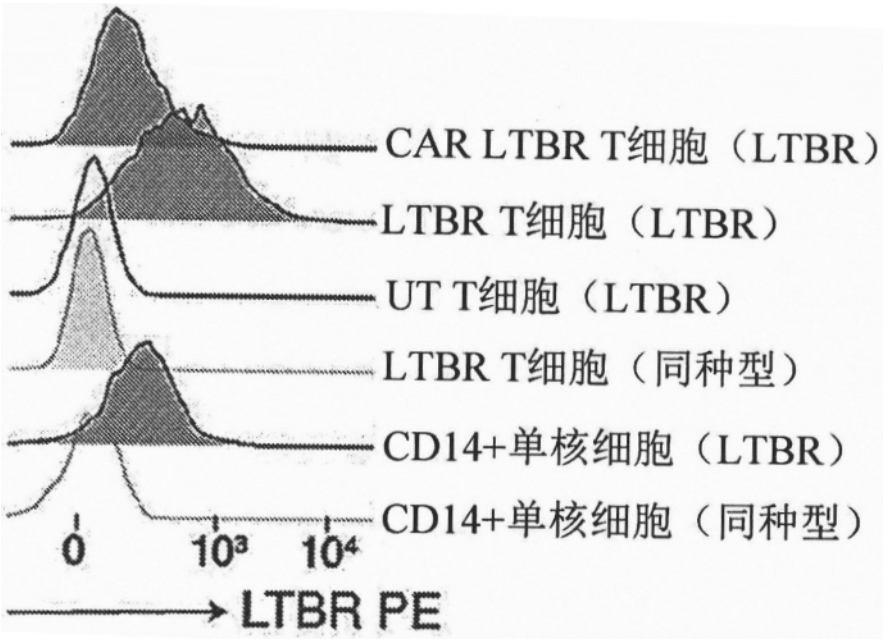

CAR LTBR T细胞（LTBR）
LTBR T细胞（LTBR）
UT T细胞（LTBR）
LTBR T细胞（同种型）
CD14+单核细胞（LTBR）
CD14+单核细胞（同种型）
0
10³
10⁴
LTBR PE

图14E

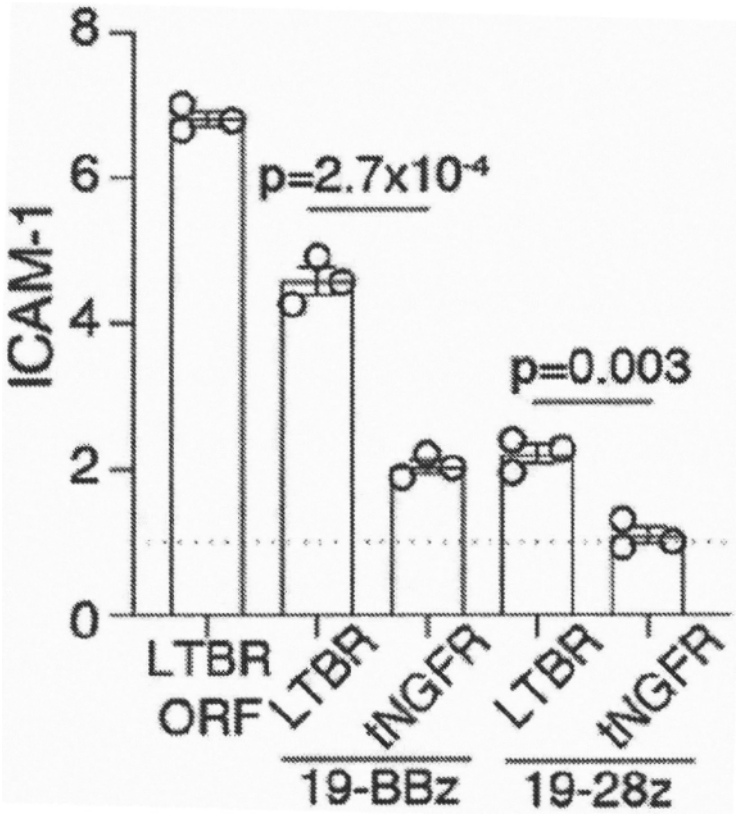

ICAM-1
8
6
4
2
0
p=2.7x10⁻⁴
p=0.003
LTBR ORF
LTBR
tNGFR
LTBR
tNGFR
19-BBz
19-28z

图14F

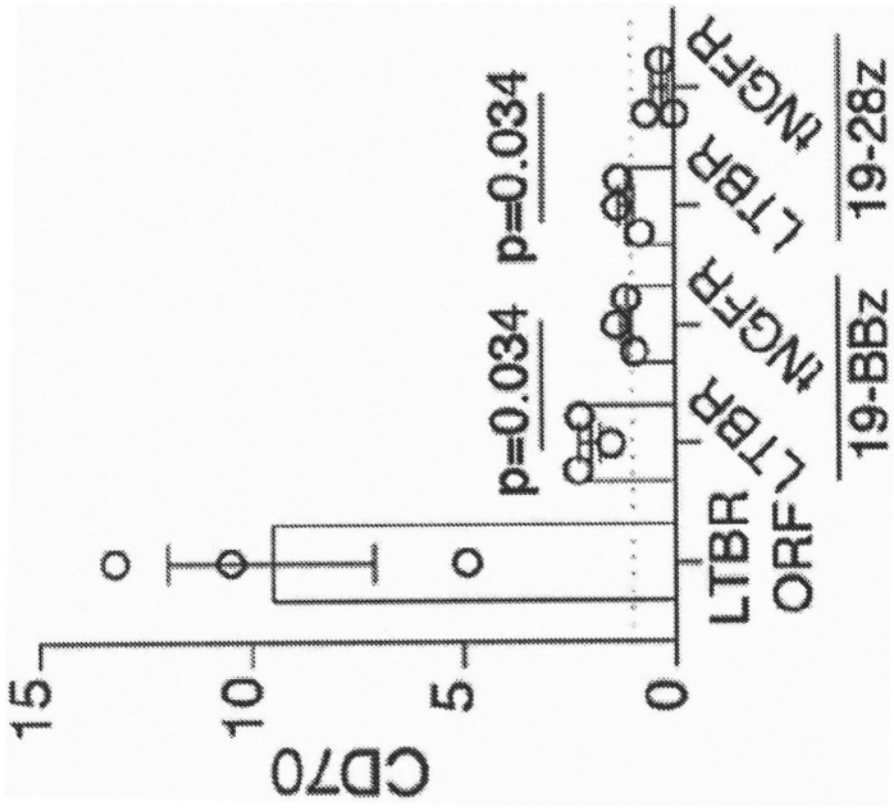

CD70
15
10
5
0
LTBR
ORF
LTBR
iNGFR
LTBR
iNGFR
19-BBz
19-28z
p=0.034
p=0.034

图14G

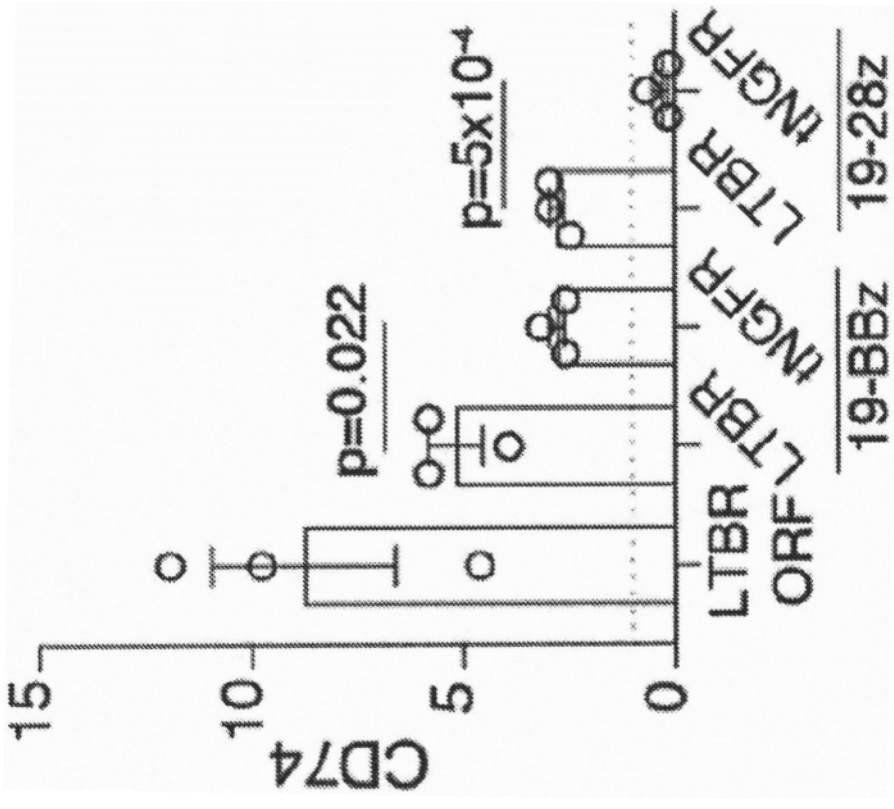

CD74
15
10
5
0
LTBR
ORF
LTBR
iNGFR
LTBR
iNGFR
19-BBz
19-28z
p=0.022
p=5x10-4

图14H

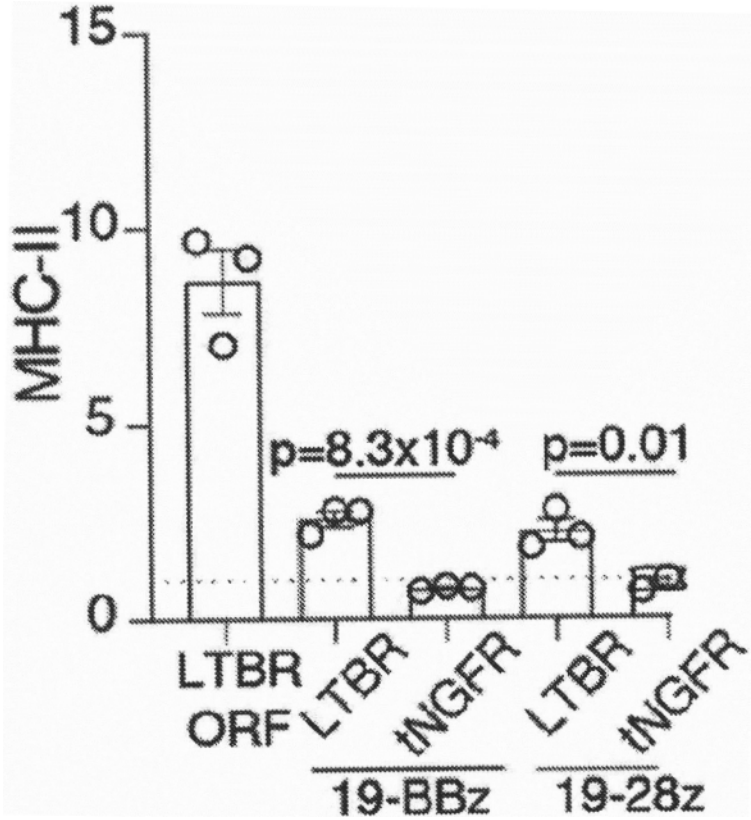

15
10
5
0
MHC-II
p=8.3x10⁻⁴
p=0.01
LTBR
ORF
LTBR
tNGFR
LTBR
tNGFR
19-BBz
19-28z

图14I

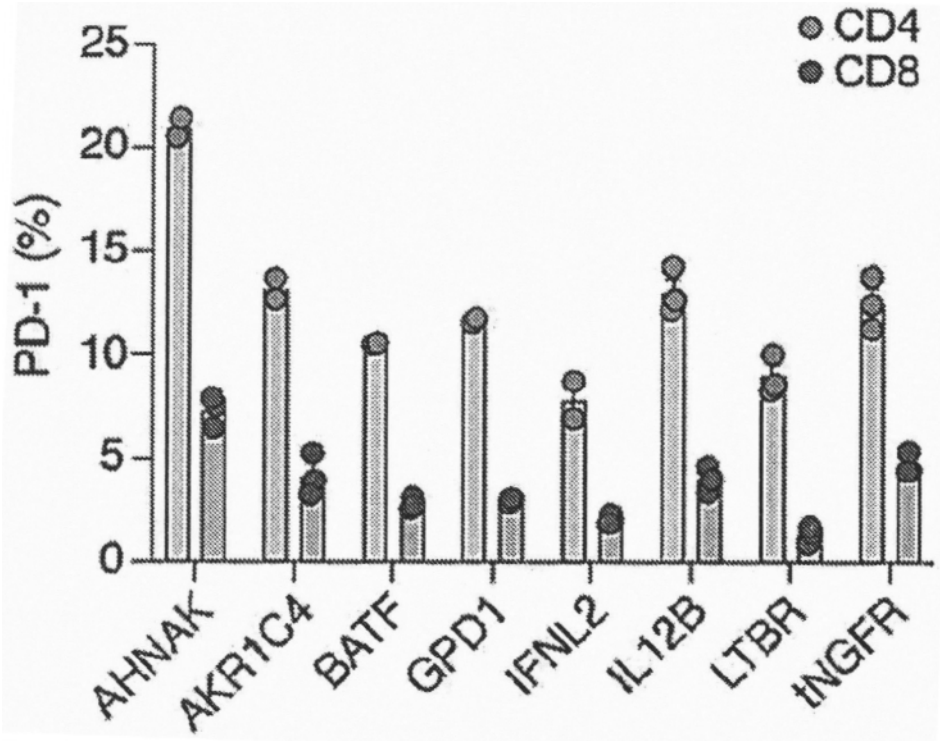

CD4
CD8
25
20
15
10
5
0
PD-1 (%)
AHNAK
AKR1C4
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR

图14J

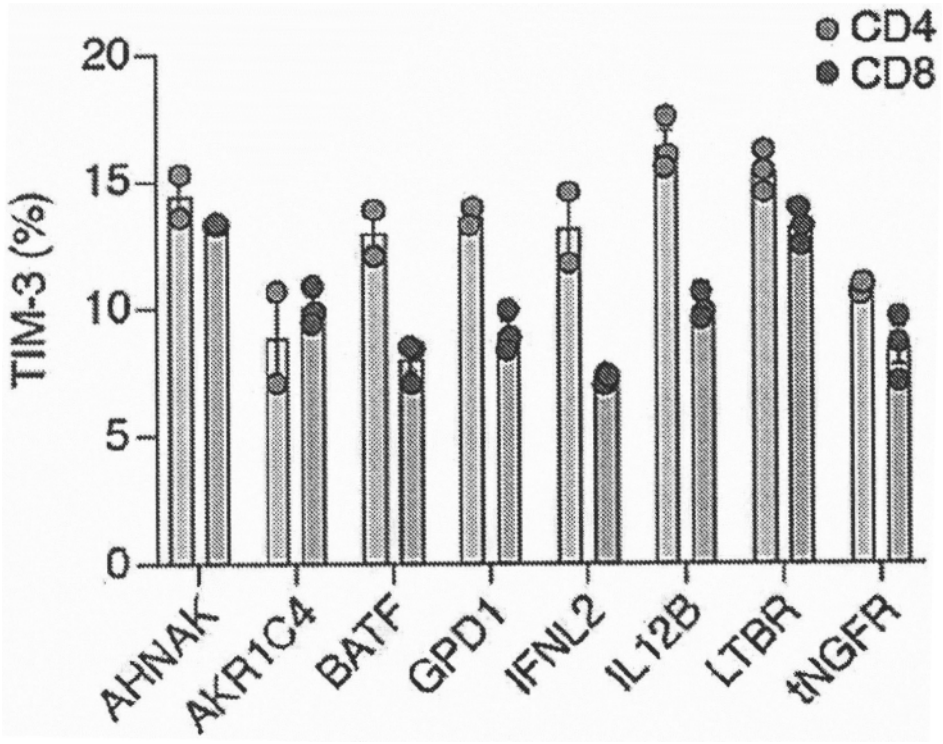

CD4
CD8
TIM-3 (%)
20
15
10
5
0
AHNAK
AKR1C4
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR

图14K

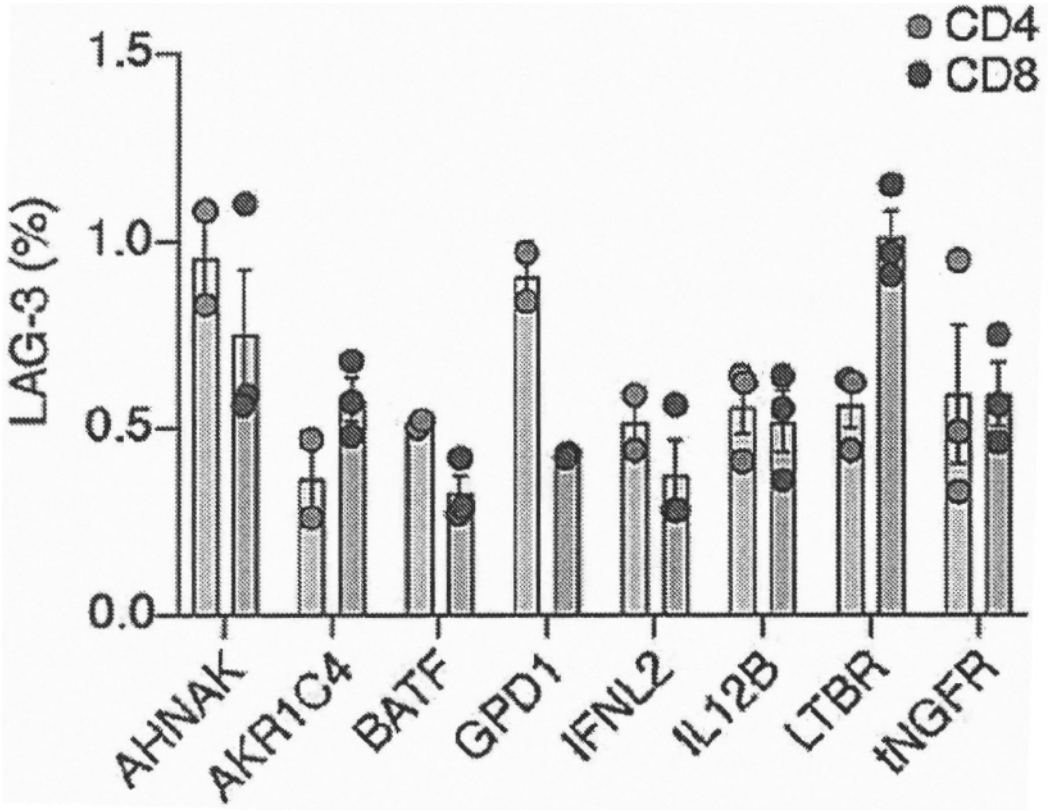

CD4
CD8
LAG-3 (%)
1.5
1.0
0.5
0.0
AHNAK
AKR1C4
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR

图14L

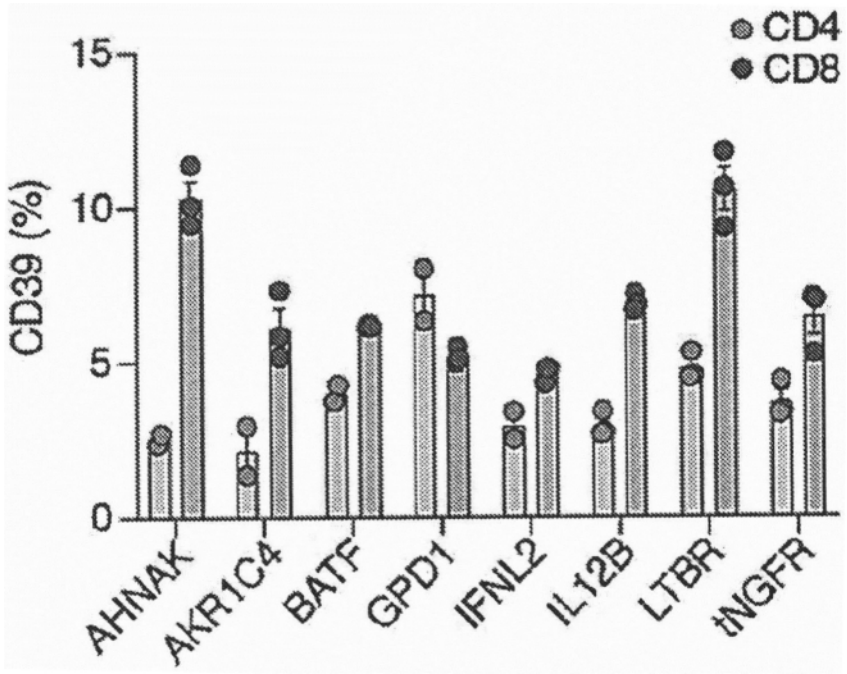

CD4
CD8
CD39 (%)
15
10
5
0
AHNAK
AKR1C4
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR

图14M

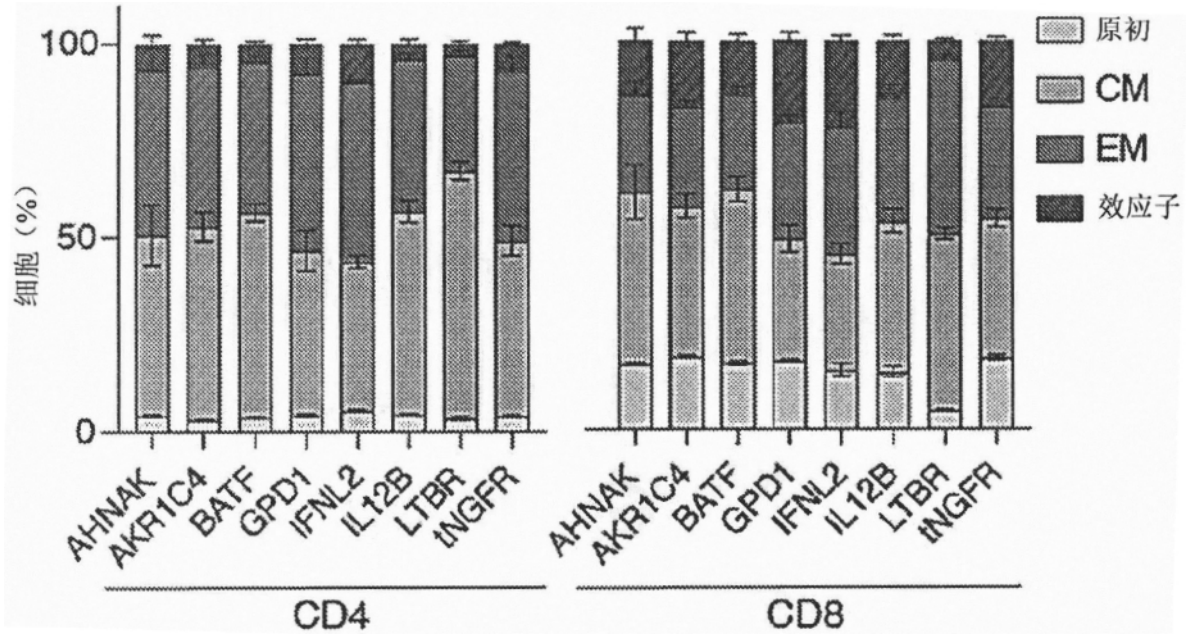

原初
CM
EM
效应子
细胞（%）
100
50
0
AHNAK
AKR1C4
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR
CD4
CD8

图14N

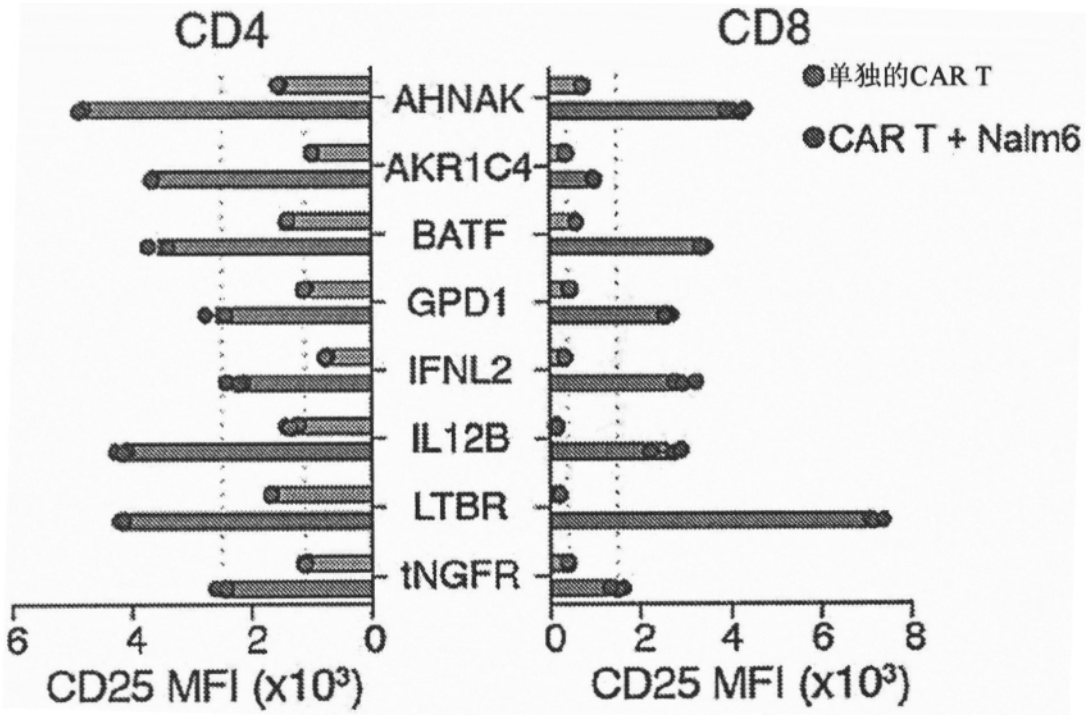

CD4
CD8
单独的CAR T
CAR T + Nalm6
AHNAK
AKR1C4
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR
6 4 2 0
0 2 4 6 8
CD25 MFI (x10³)
CD25 MFI (x10³)

图140

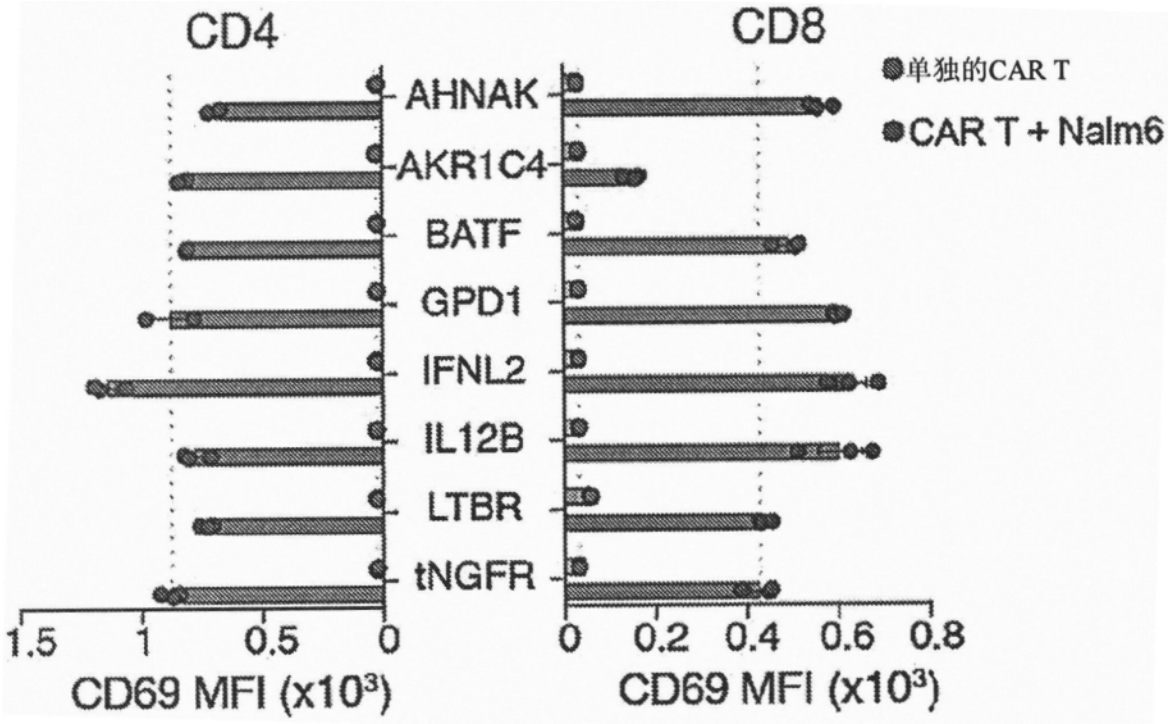

CD4
CD8
单独的CAR T
CAR T + Nalm6
AHNAK
AKR1C4
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR
1.5 1 0.5 0
0 0.2 0.4 0.6 0.8
CD69 MFI (x10³)
CD69 MFI (x10³)

图14P

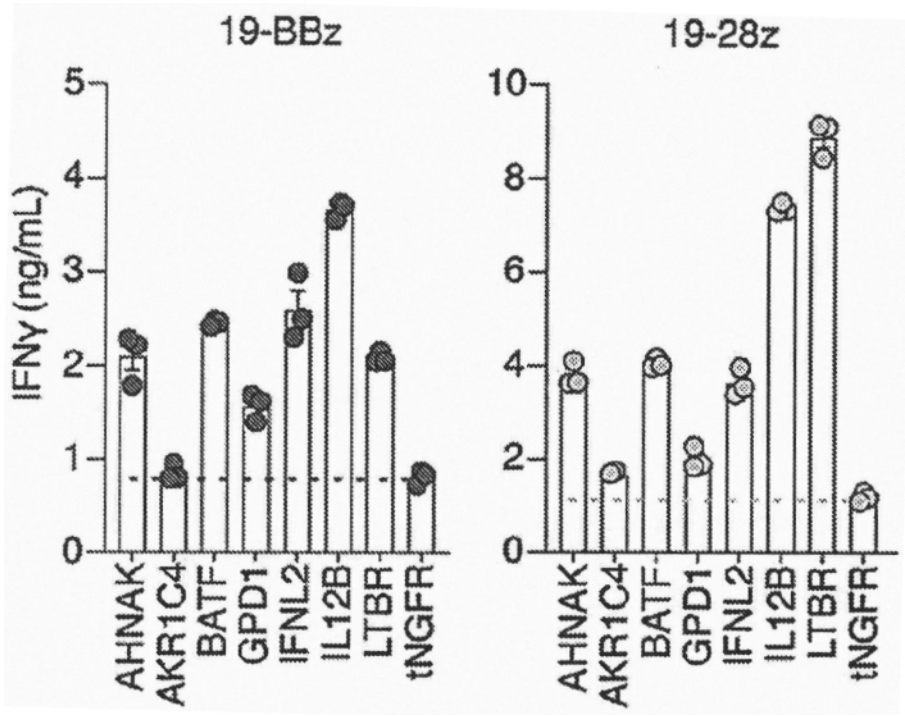

19-BBz
19-28z
IFNγ (ng/mL)
0
1
2
3
4
5
6
8
10
AHNAK
AKR1C4
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR

图15A

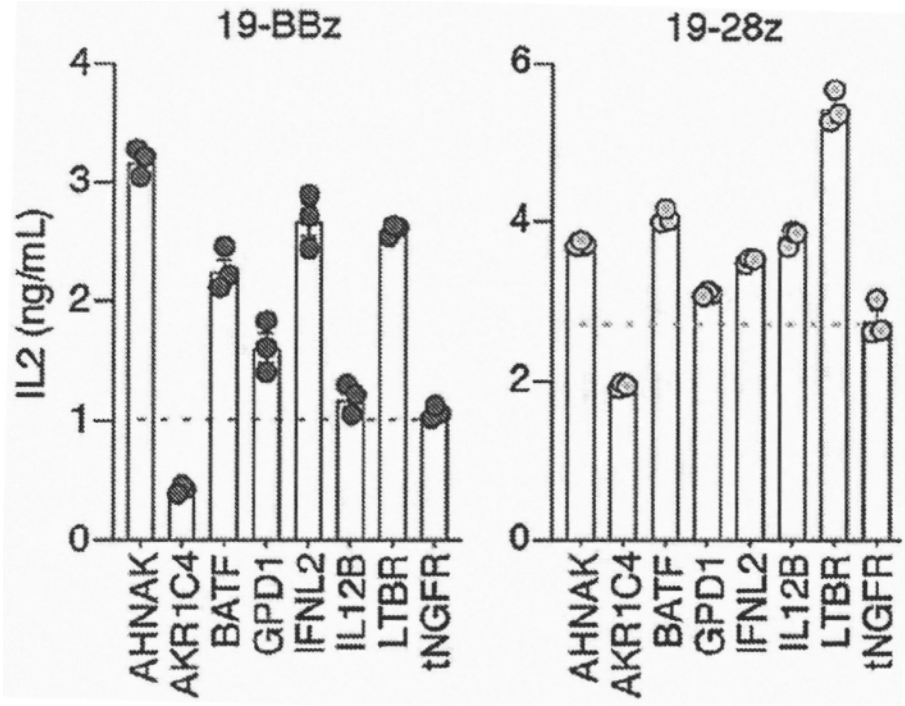

19-BBz
19-28z
IL2 (ng/mL)
0
1
2
3
4
6
AHNAK
AKR1C4
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR

图15B

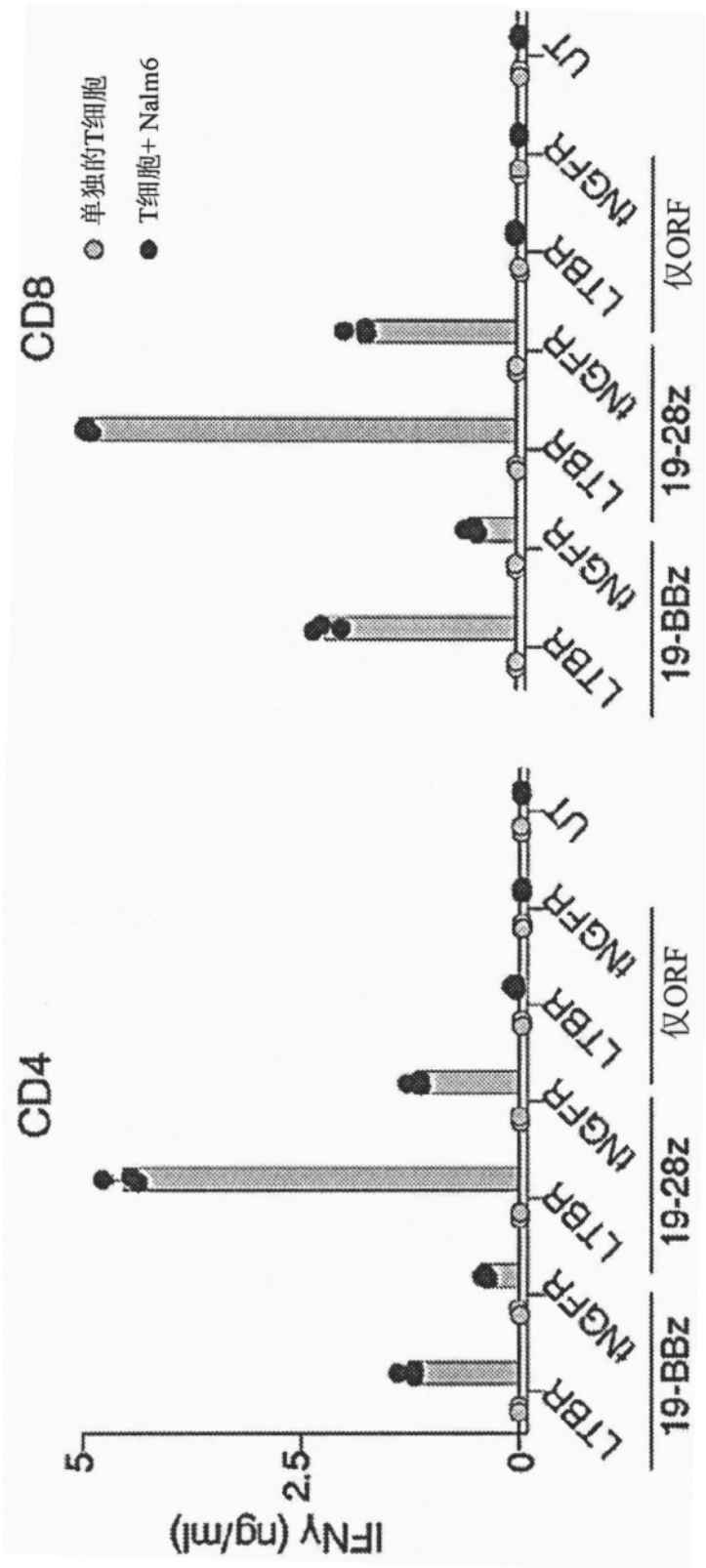

CD8
CD4
单独的T细胞
T细胞+ Nalm6
IFNγ (ng/ml)
5
2.5
0
UT
iNGFR
LTBR
19-BBz
19-28z
仅ORF

图15C

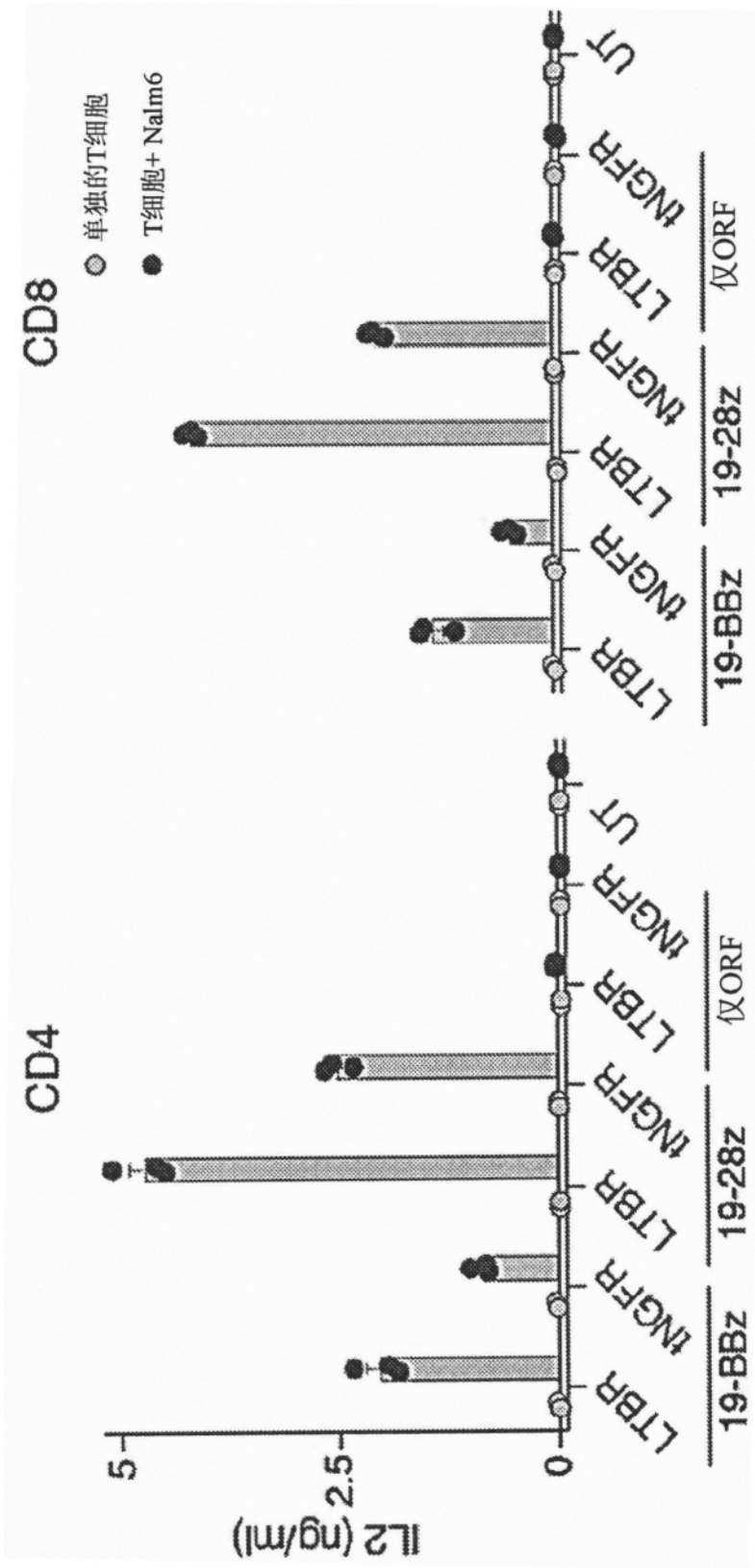

CD4
CD8
单独的T细胞
T细胞+ Nalm6
IL2 (ng/ml)
5
2.5
0
UT
iNGFR
LTBR
19-BBz
19-28z
仅ORF

图15D

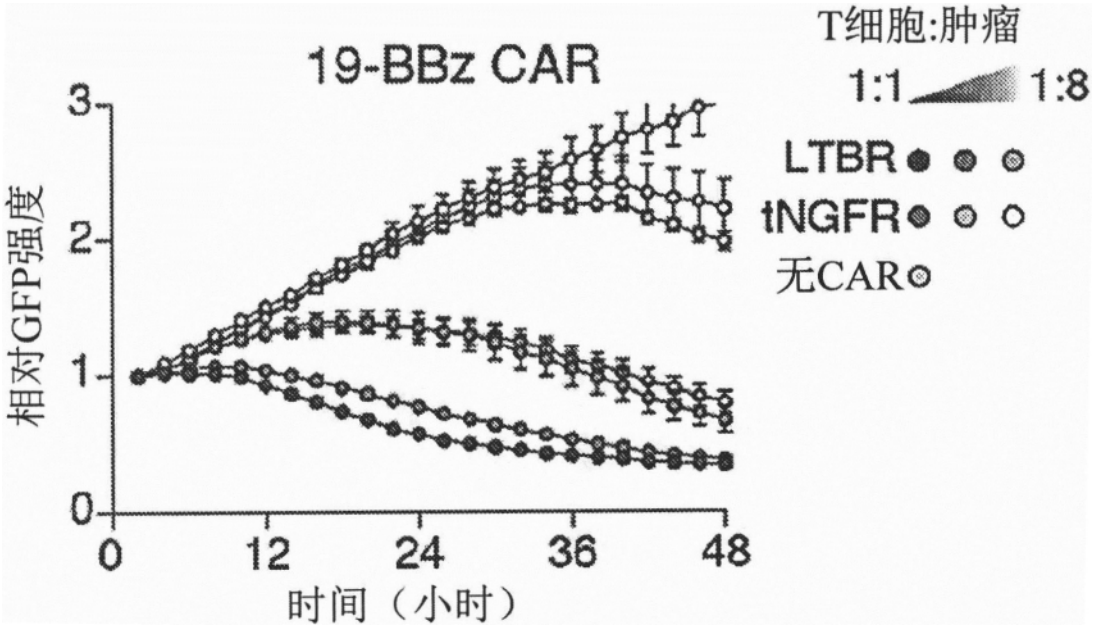

19-BBz CAR
T细胞:肿瘤
1:1
1:8
LTBR
tNGFR
无CAR
相对GFP强度
0
1
2
3
0
12
24
36
48
时间（小时）

图15E

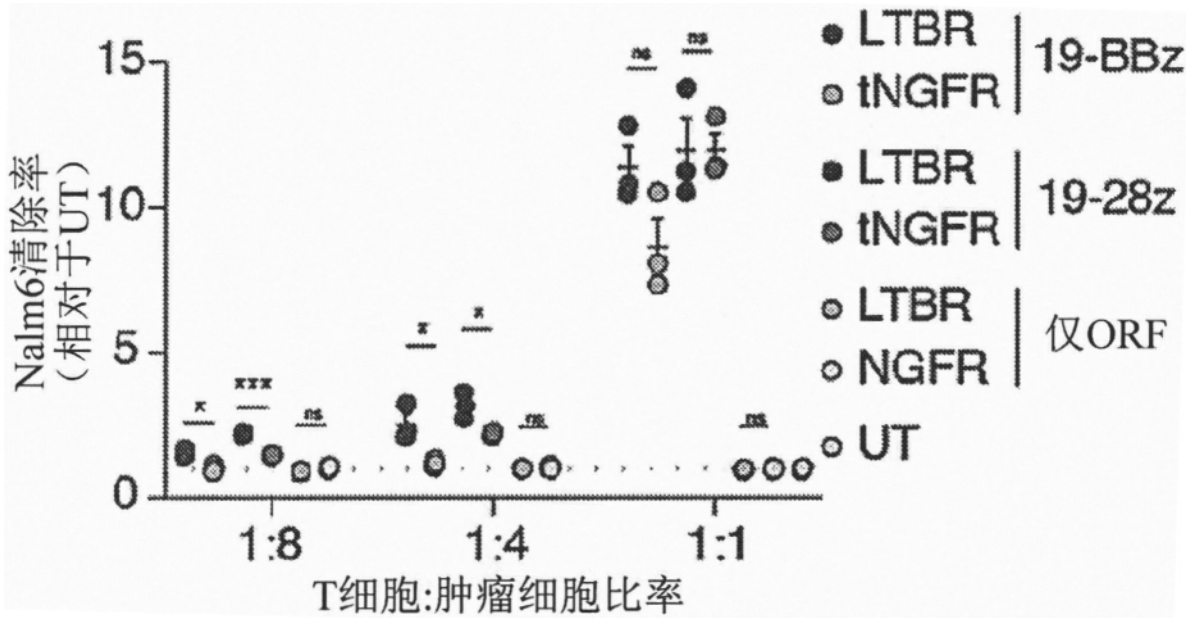

LTBR
tNGFR
19-BBz
LTBR
tNGFR
19-28z
LTBR
NGFR
仅ORF
UT
Nalm6清除率
（相对于UT）
0
5
10
15
1:8
1:4
1:1
T细胞:肿瘤细胞比率

图15F

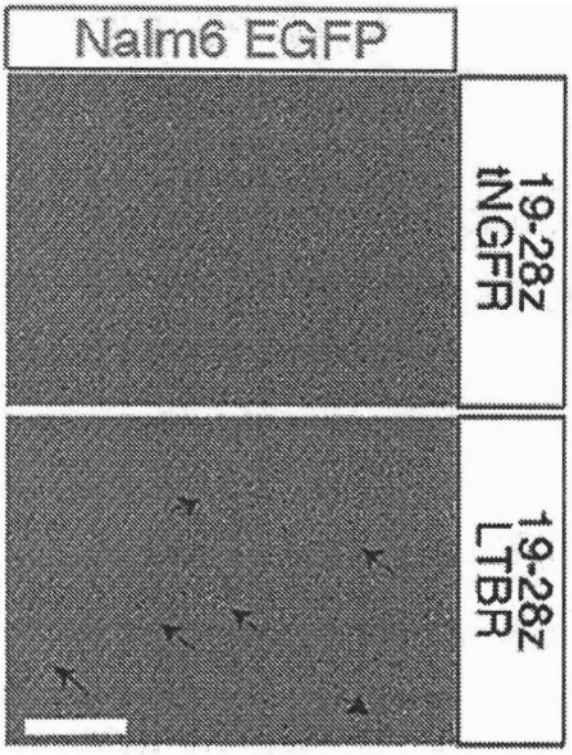


图15G

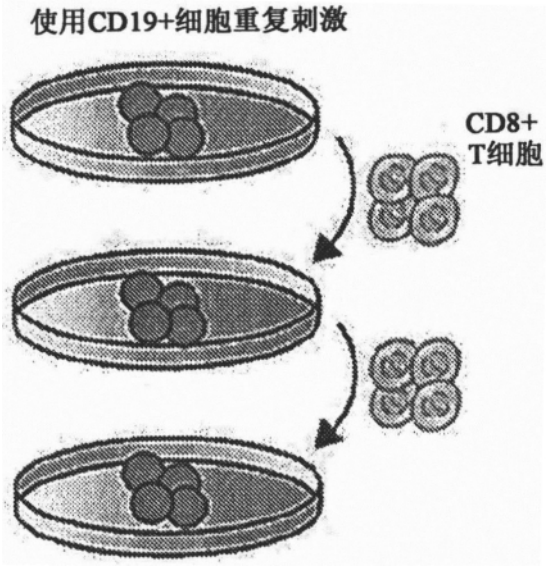


图15H

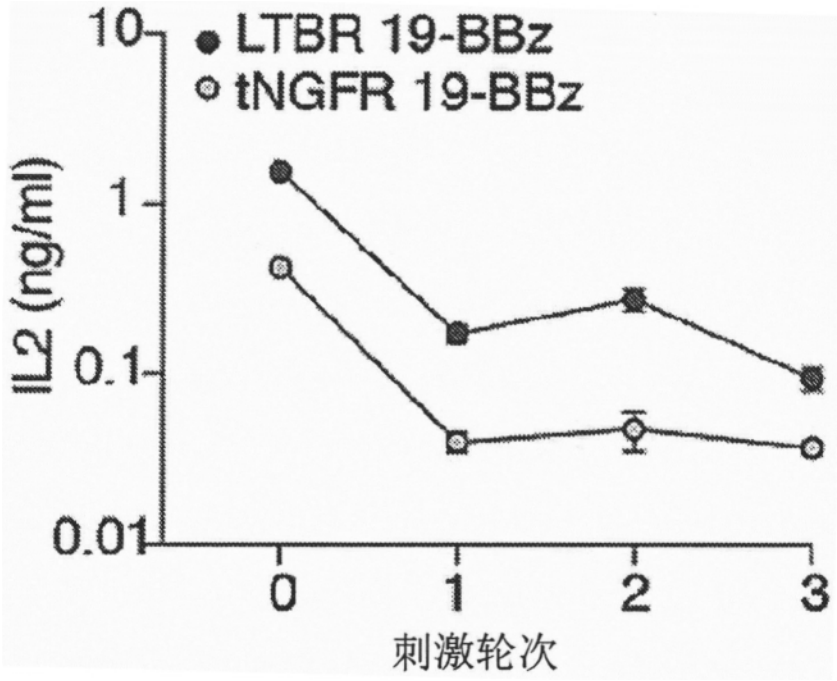

LTBR 19-BBz
tNGFR 19-BBz
IL2 (ng/ml)
10
1
0.1
0.01
0
1
2
3
刺激轮次

图15I

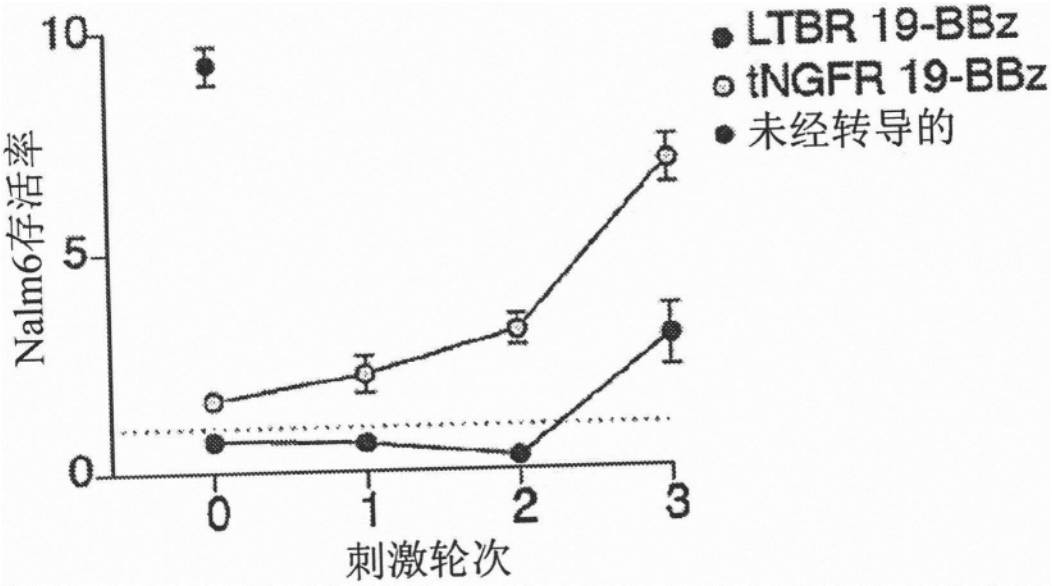

LTBR 19-BBz
tNGFR 19-BBz
未经转导的
Nalm6存活率
10
5
0
0
1
2
3
刺激轮次

图15J

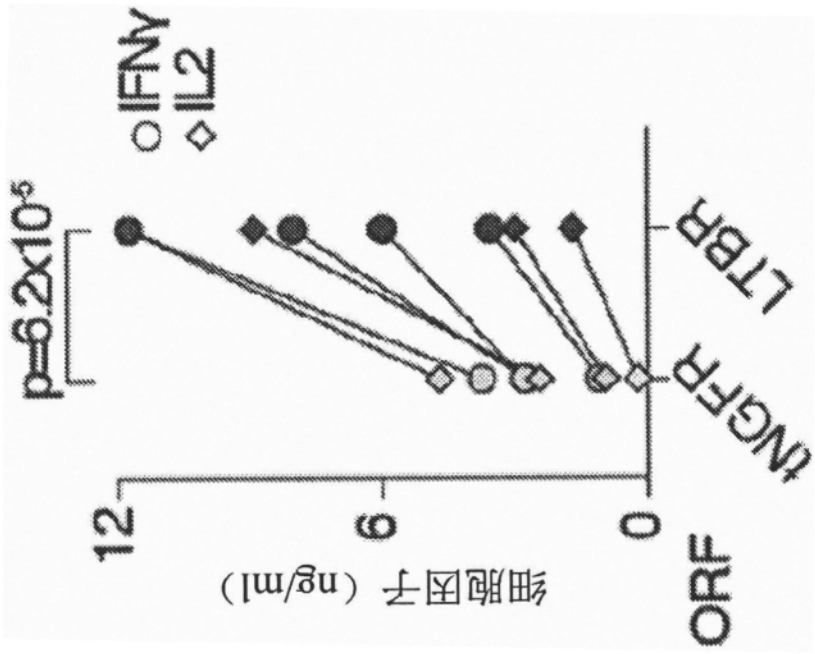

IFNγ
IL2
p=6.2x10⁻⁵
LTBR
TNFR
ORF
12
6
0
细胞因子（ng/ml）

图15K

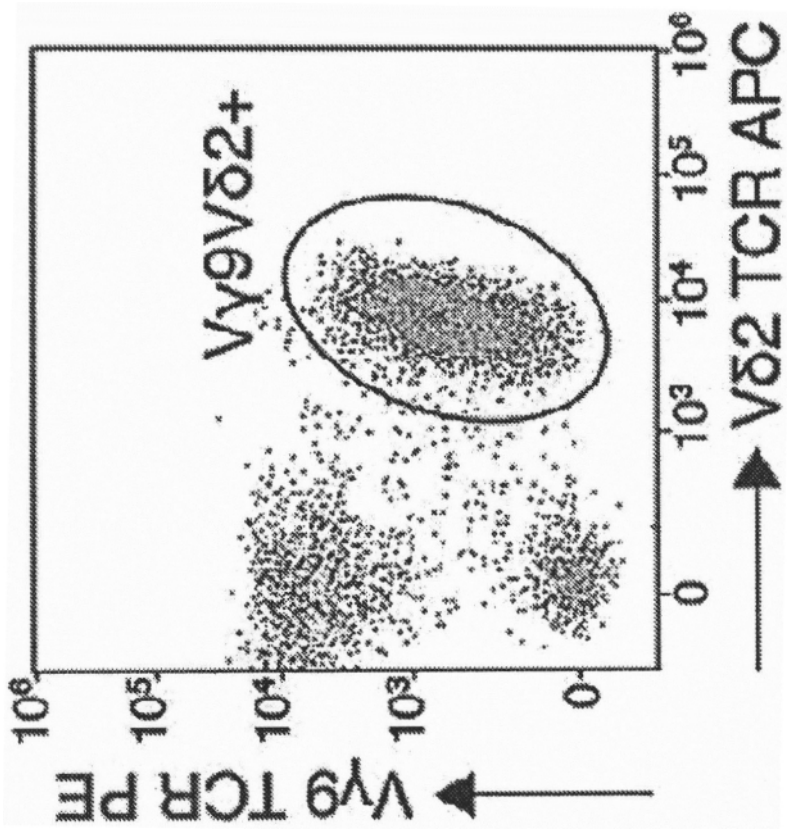

Vγ9Vδ2+
Vγ9 TCR PE
Vδ2 TCR APC
10⁶
10⁵
10⁴
10³
0

图15L

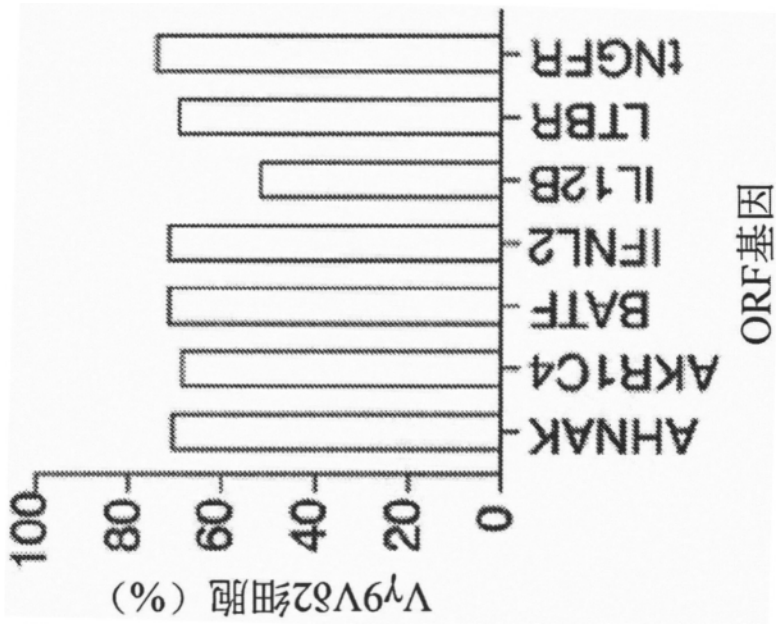

Vγ9Vδ2细胞（%）
100
80
60
40
20
0
AHNAK
AKR1C4
BATF
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR
ORF基因

图15M

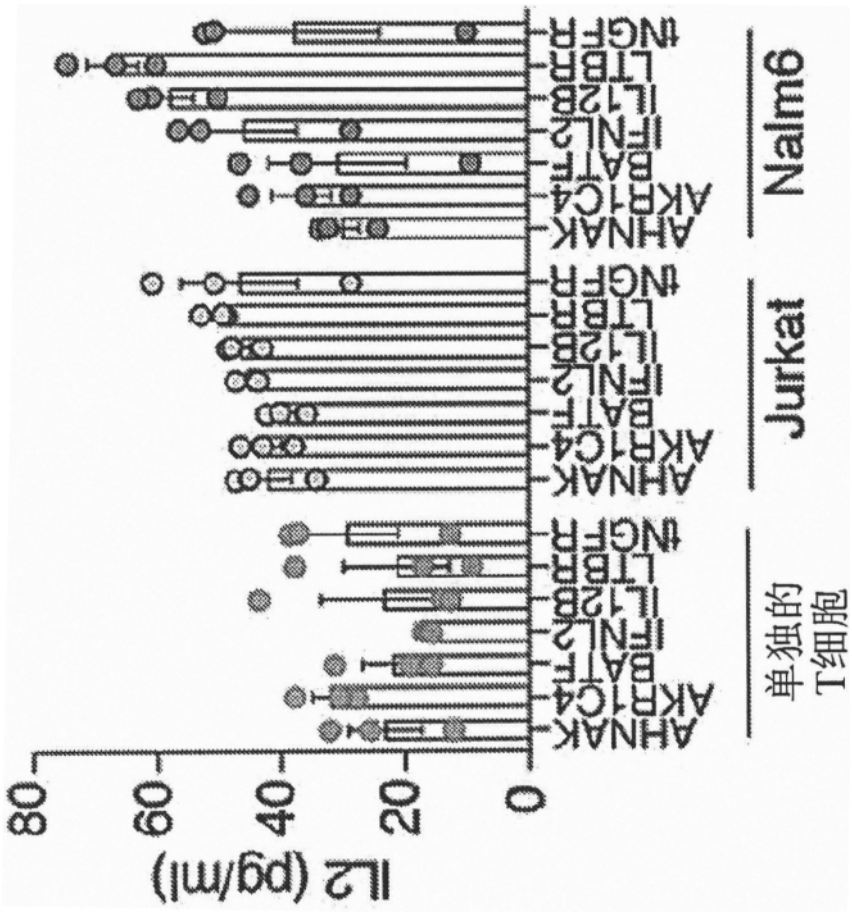

IL2 (pg/ml)
80
60
40
20
0
单独的
T细胞
Jurkat
Nalm6
AHNAK
AKR1C4
BATF
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR

图15N

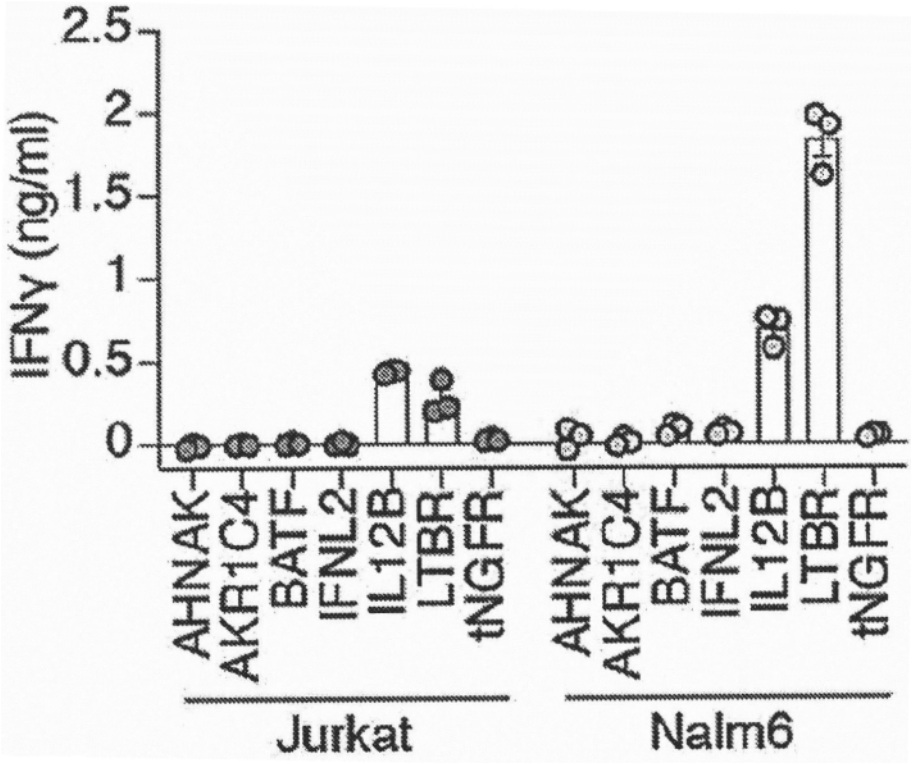

IFNγ (ng/ml)
2.5
2
1.5
1
0.5
0
AHNAK
AKR1C4
BATF
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR
AHNAK
AKR1C4
BATF
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR
Jurkat
Nalm6

图150

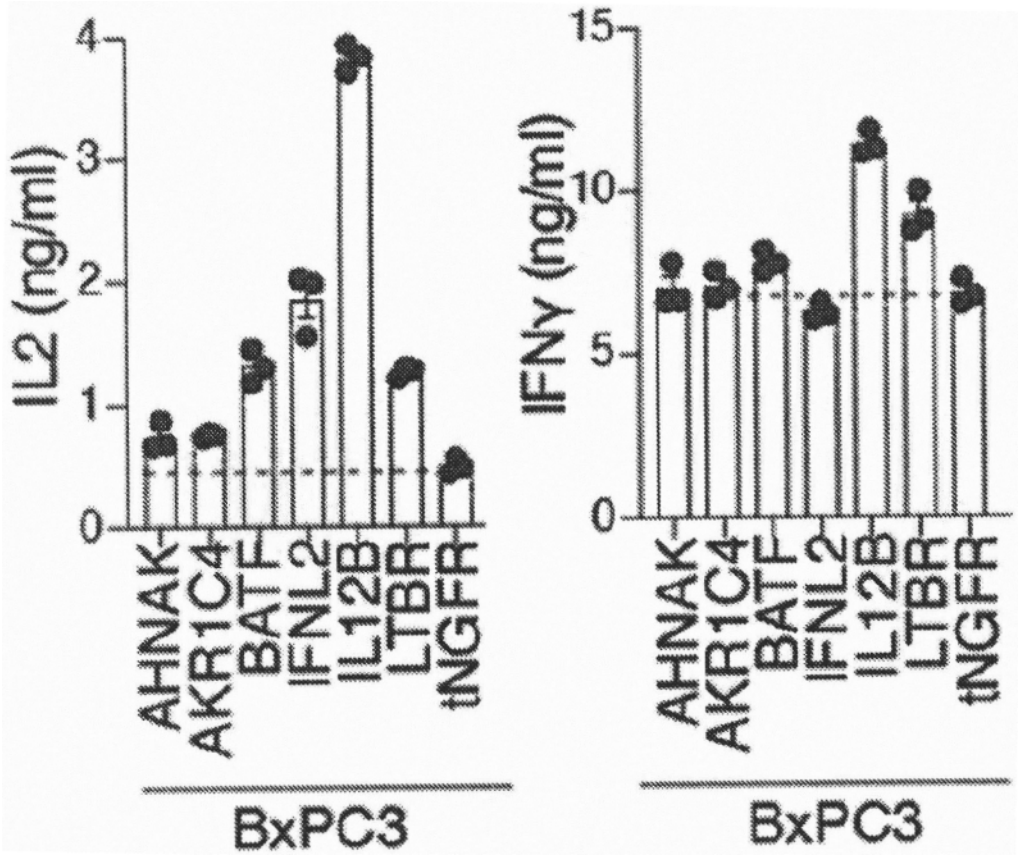

IL2 (ng/ml)
4
3
2
1
0
AHNAK
AKR1C4
BATF
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR
BxPC3
IFNγ (ng/ml)
15
10
5
0
AHNAK
AKR1C4
BATF
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR
BxPC3

图15P

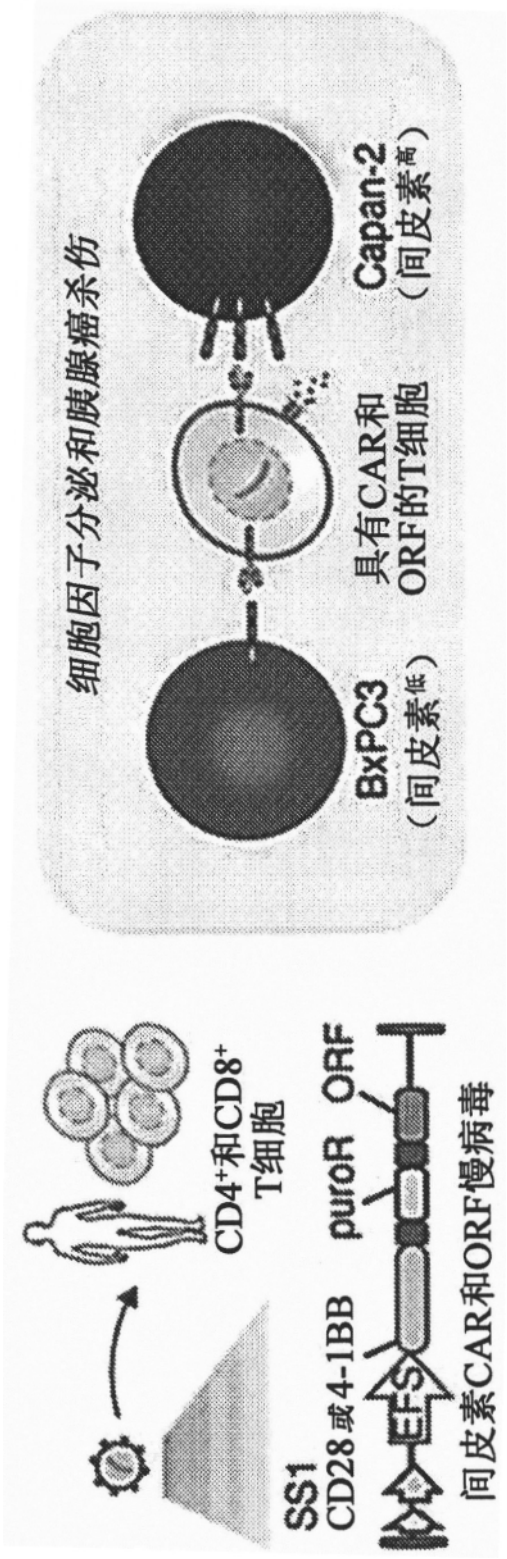

细胞因子分泌和胰腺癌杀伤
BxPC3
（间皮素低）
具有CAR和
ORF的T细胞
Capan-2
（间皮素高）
CD4+和CD8+
T细胞
SS1
CD28或4-1BB
EFS
puroR
ORF
间皮素CAR和ORF慢病毒

图16A

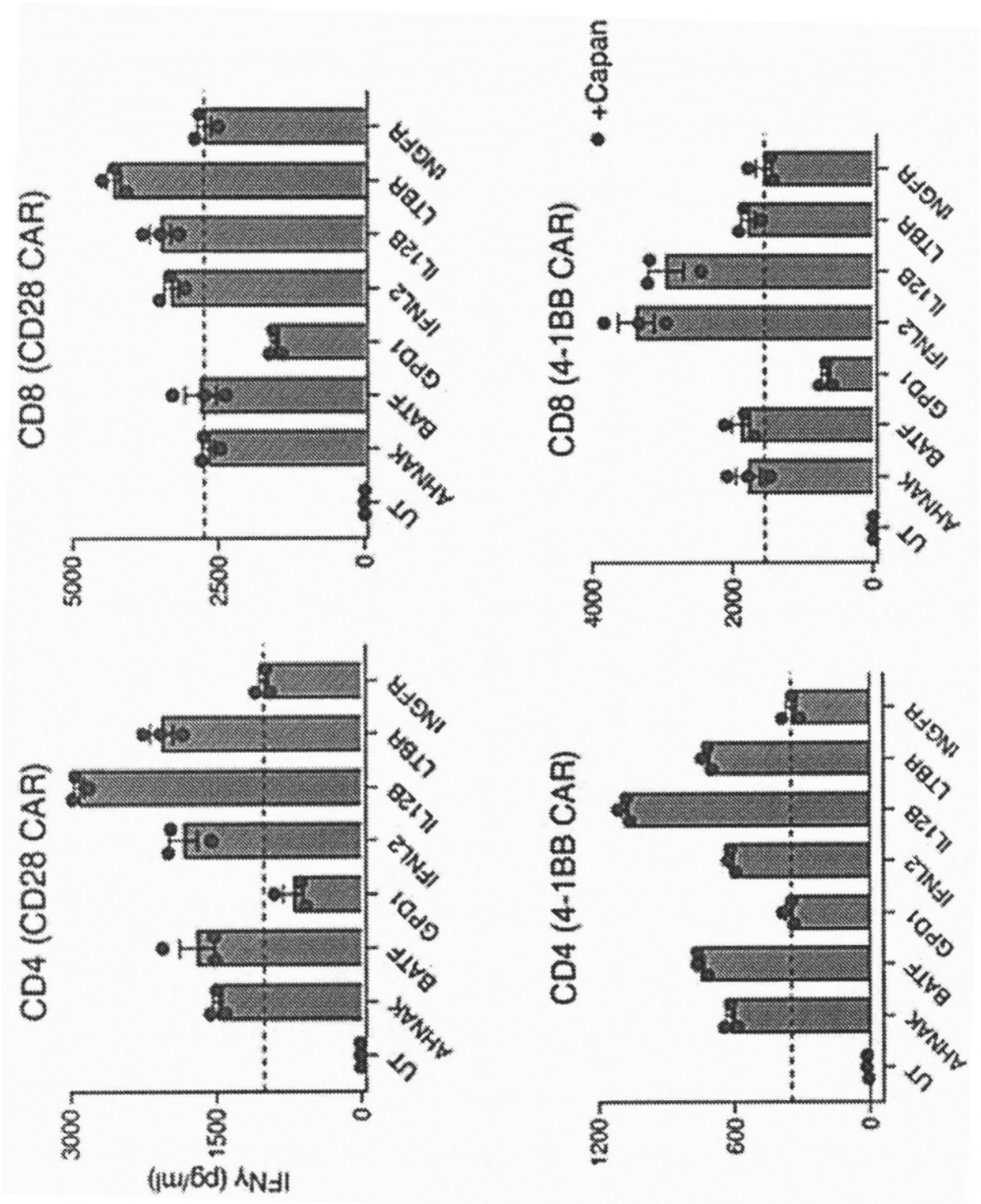

CD8 (CD28 CAR)
CD4 (CD28 CAR)
CD8 (4-1BB CAR)
CD4 (4-1BB CAR)
+Capan
IFNγ (pg/ml)
UT
AHNAK
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
NGFR

图16B

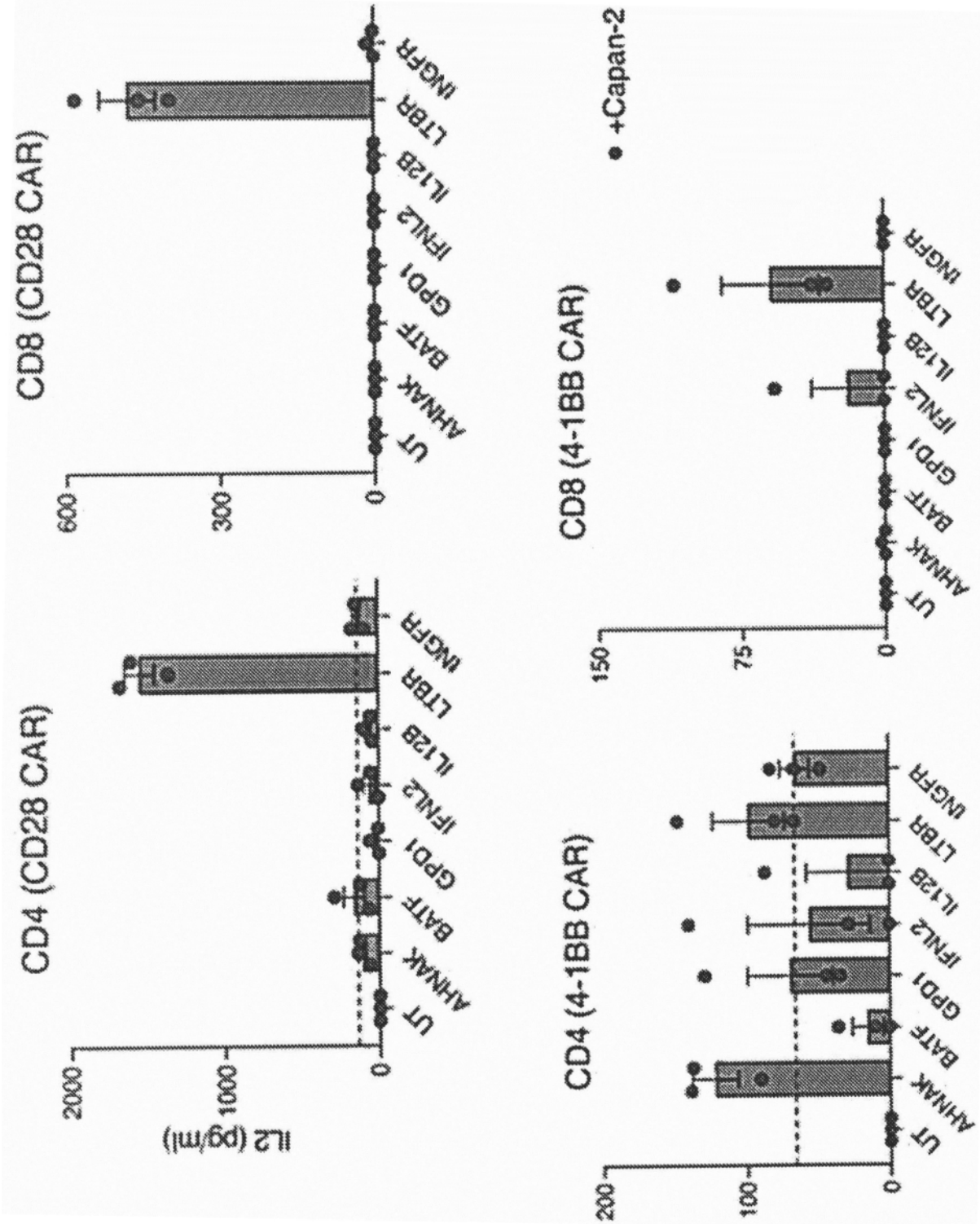

CD8 (CD28 CAR)
CD4 (CD28 CAR)
CD8 (4-1BB CAR)
CD4 (4-1BB CAR)
+Capan-2
IL2 (pg/ml)
UT
AHNAK
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
NGFR

图16C

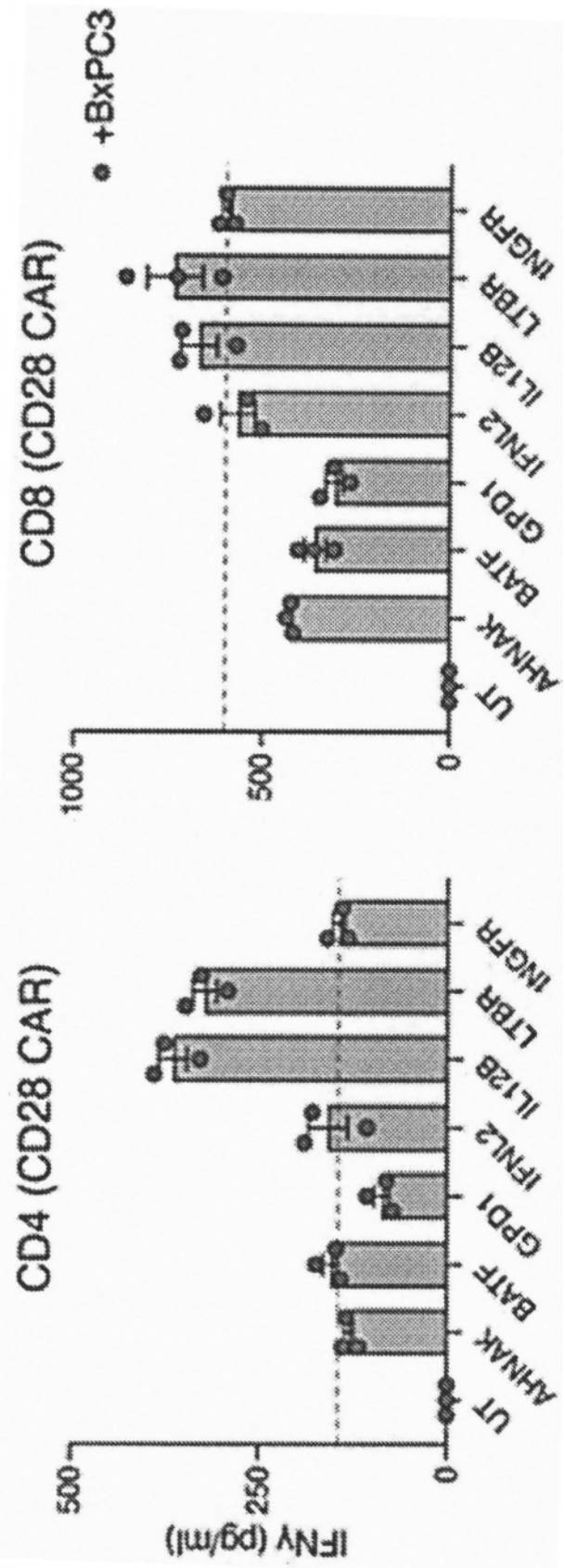

+BxPC3
CD8 (CD28 CAR)
1000
500
0
UT
AHNAK
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
INGFR
CD4 (CD28 CAR)
500
250
0
IFNγ (pg/ml)

图16D

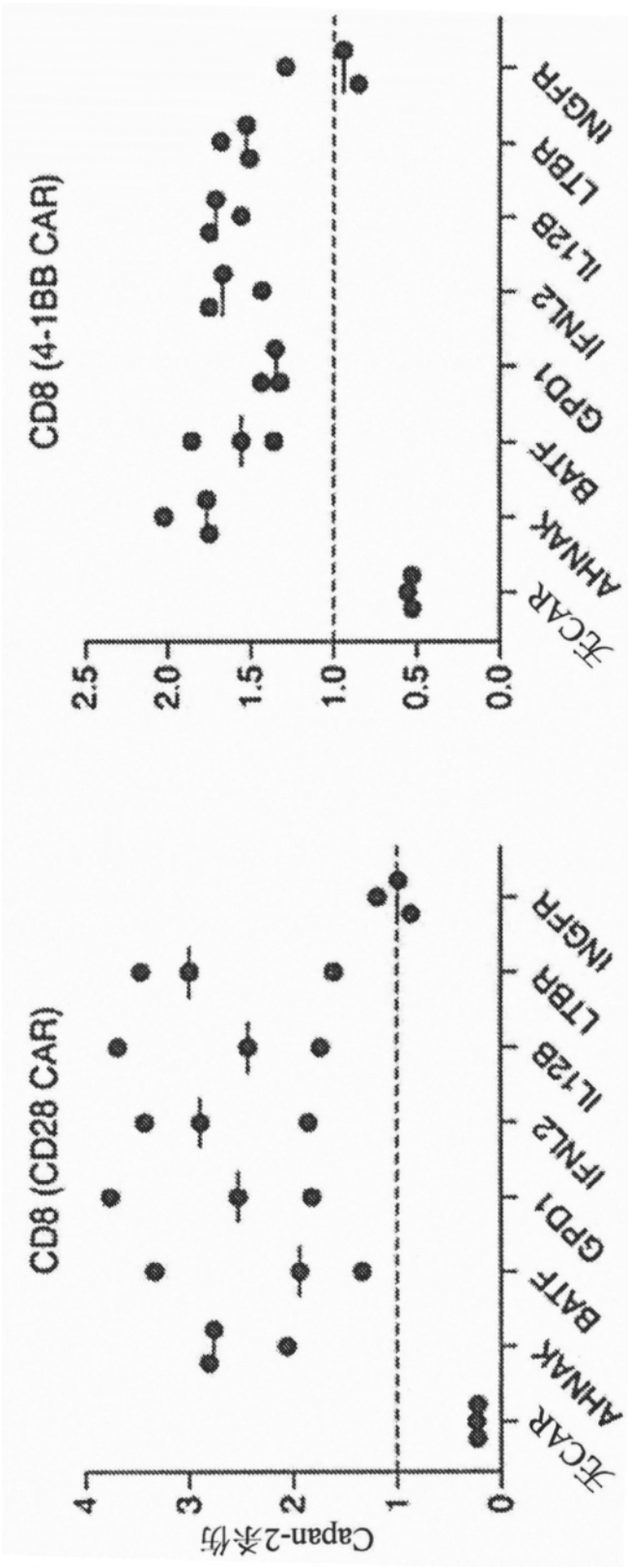

CD8 (4-1BB CAR)
CD8 (CD28 CAR)
Capan-2杀伤
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
4
3
2
1
0
无CAR
AHNAK
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
ING FR

图16E

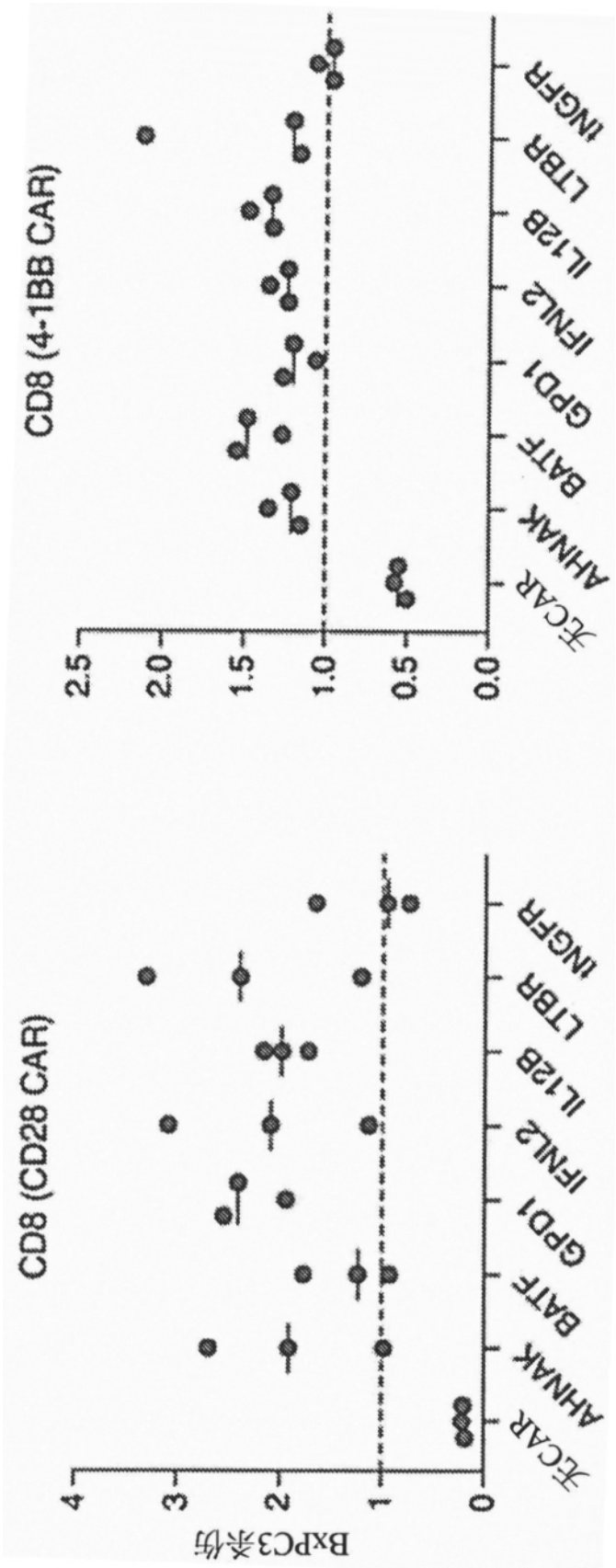

CD8 (4-1BB CAR)
CD8 (CD28 CAR)
BxPC3杀伤
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
4
3
2
1
0
无CAR
AHNAK
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
INGFR

图16F

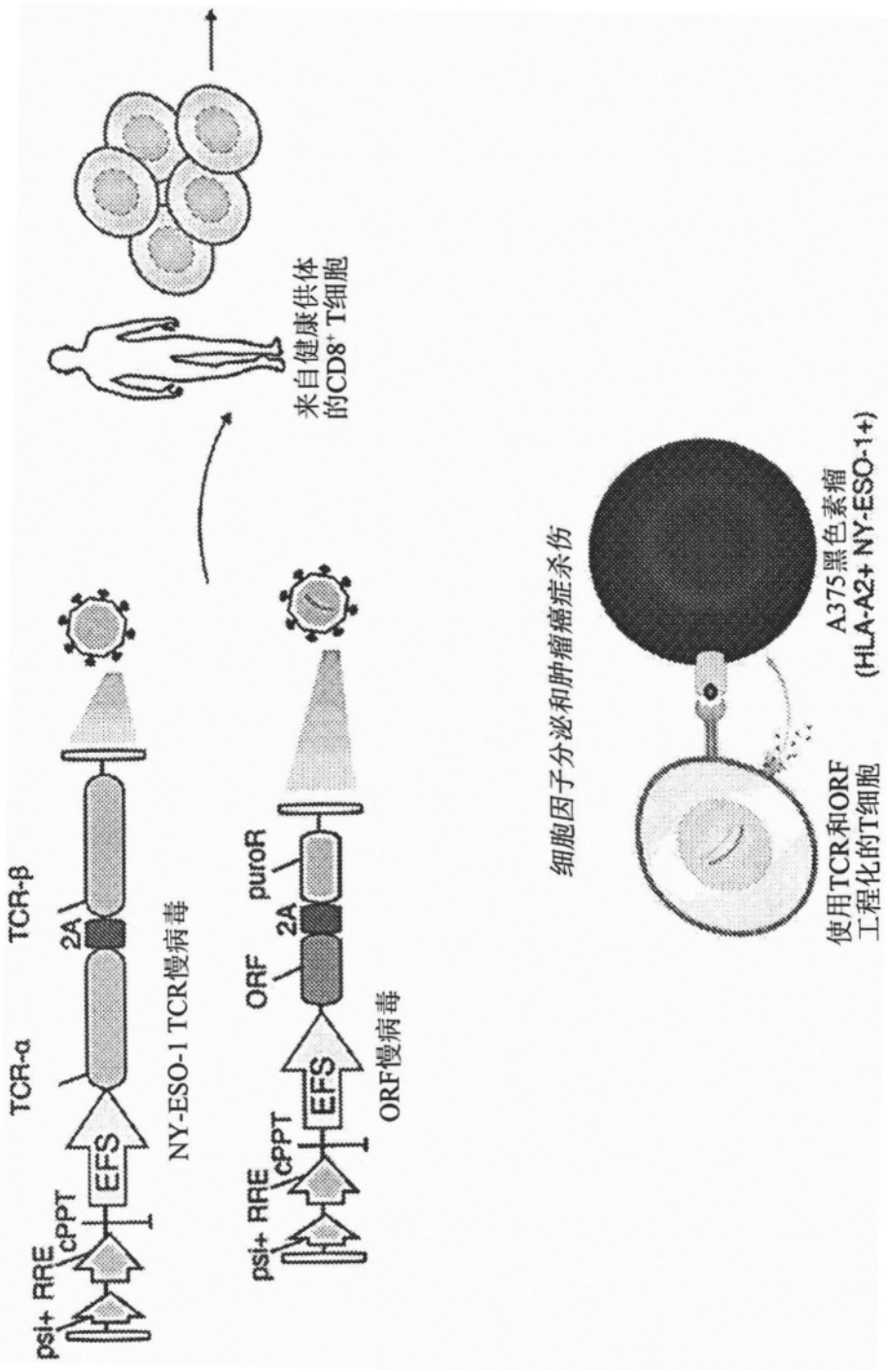

psi+ RRE
cPPT
EFS
TCR-α
2A
TCR-β
NY-ESO-1 TCR慢病毒
psi+ RRE
cPPT
EFS
ORF
2A
puroR
ORF慢病毒
来自健康供体
的CD8+ T细胞
使用TCR和ORF
工程化的T细胞
细胞因子分泌和肿瘤癌症杀伤
A375黑色素瘤
(HLA-A2+ NY-ESO-1+)

图17A

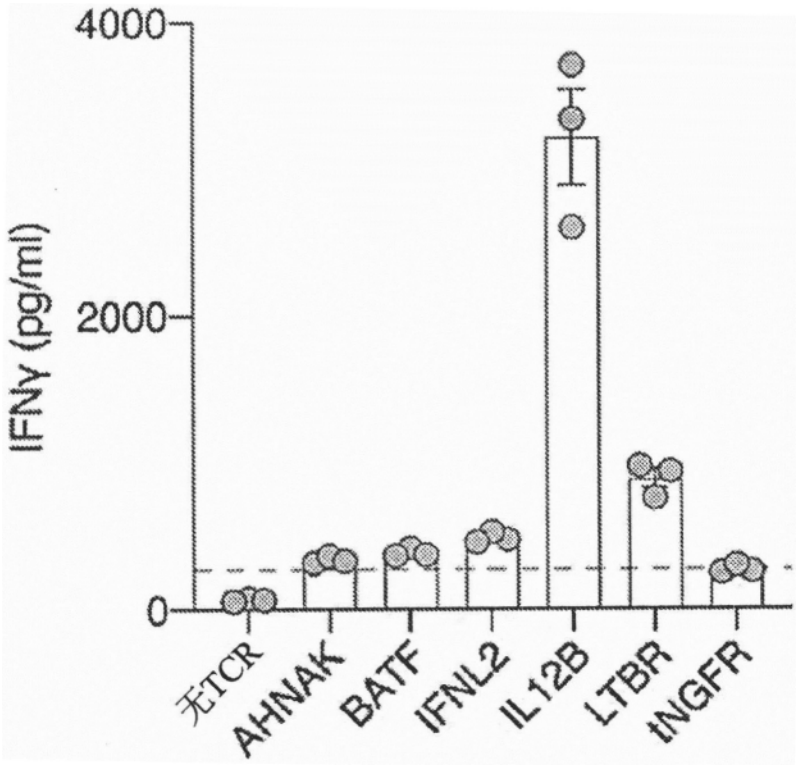

4000
2000
0
IFNγ (pg/ml)
无TCR
AHNAK
BATF
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR

图17B

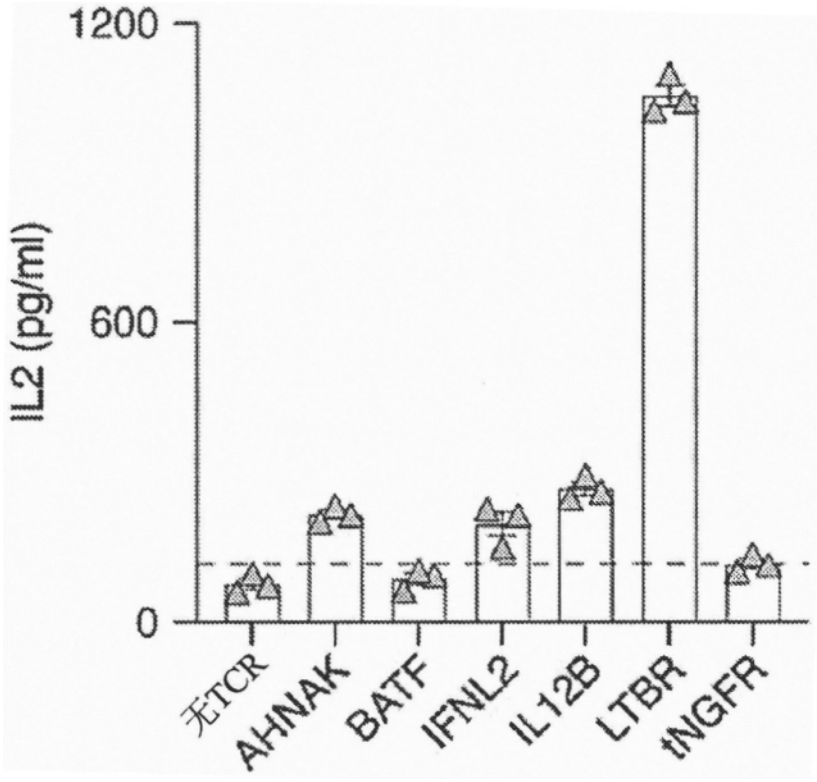

1200
600
0
IL2 (pg/ml)
无TCR
AHNAK
BATF
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR

图17C

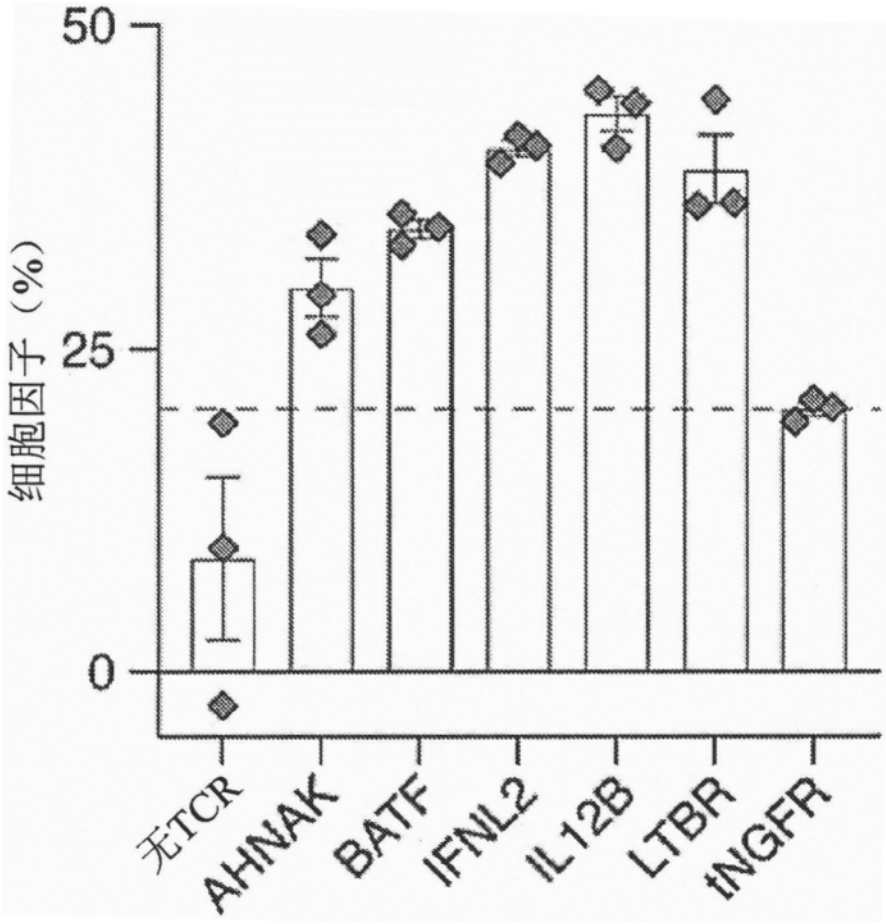


图17D

使用OverCITE-seq捕获ORF

ORF捕获通过3个步骤进行：

步骤：

1. 逆转录和模板切换-在10倍珠粒上捕获转录组和ORF（*组合的*）

2. 转录组和ORF扩增（*组合的*）

3. 转录组和ORF的扩增（*单独的*）
   - 将步骤2的输出分成2个等分试样，并且然后将每个等分试样用于转录组/ORF：
     - 对等分试样1（*转录组cDNA*）进行直接处理以用于基因表达文库（按照10倍方案）
     - 等分试样2（*ORF*）经受2次另外的PCR，以特异性地扩增来自DNA池的ORF（记住，所述池中的大部分是转录组，因此需要两阶段PCR来特异性地增强/扩增ORF）

尝试了不同版本的OverCITE-seq，并且获得了不同的产率。经优化的版本（“版本3”）产生了最佳数据。

除了示意图外，我们还呈现了总结版本1-3之间的试剂差异的一个表格，并且另一个表格详细说明了引物序列的具体变化。

我们还为所有版本提供了在步骤3（“转录组和ORF的扩增”）中使用的PCR方案。

图18A

概述和使用OverCITE-seq在10倍珠粒上捕获ORF-步骤1和2
1. 逆转录和模板切换-在10倍珠粒上捕获转录组和ORF
细胞内源性转录组mRNA
慢病毒开放阅读框（ORF）mRNA
ORF序列
puroR
剩余LV
5'
AAAAAAAAAA 3'
5'
AAAAAAAAAA 3'
具有PCR柄的Poly(dT) RT引物
puro RT引物
• 通过模板切换（10倍Genomics 5'试剂盒）在10倍珠上捕获转录物的5'端
• 核心观点：慢病毒（ORF）转录物很长，因此逆转录和珠粒捕获效率低下-因此使用与ORF下游的恒定序列结合的引物
• 为了优化ORF捕获，我们测试了puro RT与被测的poly(dT) RT引物的多种比率：1:10（版本1）、1:3和1:1（版本2和版本3）
• 在初始（逆转录，RT）步骤中，我们用poly(dT) RT引物取代puro RT引物（捕获ORF）与poly(dT) RT引物（捕获细胞转录组）的混合物
2. 转录组和ORF扩增（组合的）
Poly(dT)柄引物
恒定正向引物
恒定正向引物
嵌套puro引物1
Poly-A和PCR柄
来自内源性mRNA的cDNA
正向PCR的柄、细胞条形码和UMI
正向PCR的柄、细胞条形码和UMI
全长ORF
puroR
• 使用恒定正向引物和反向引物（一个使用添加到poly(dT)引物末端的柄；另一个嵌套在puroR内）扩增在10倍珠粒上捕获的cDNA（以增加数量）

图18B

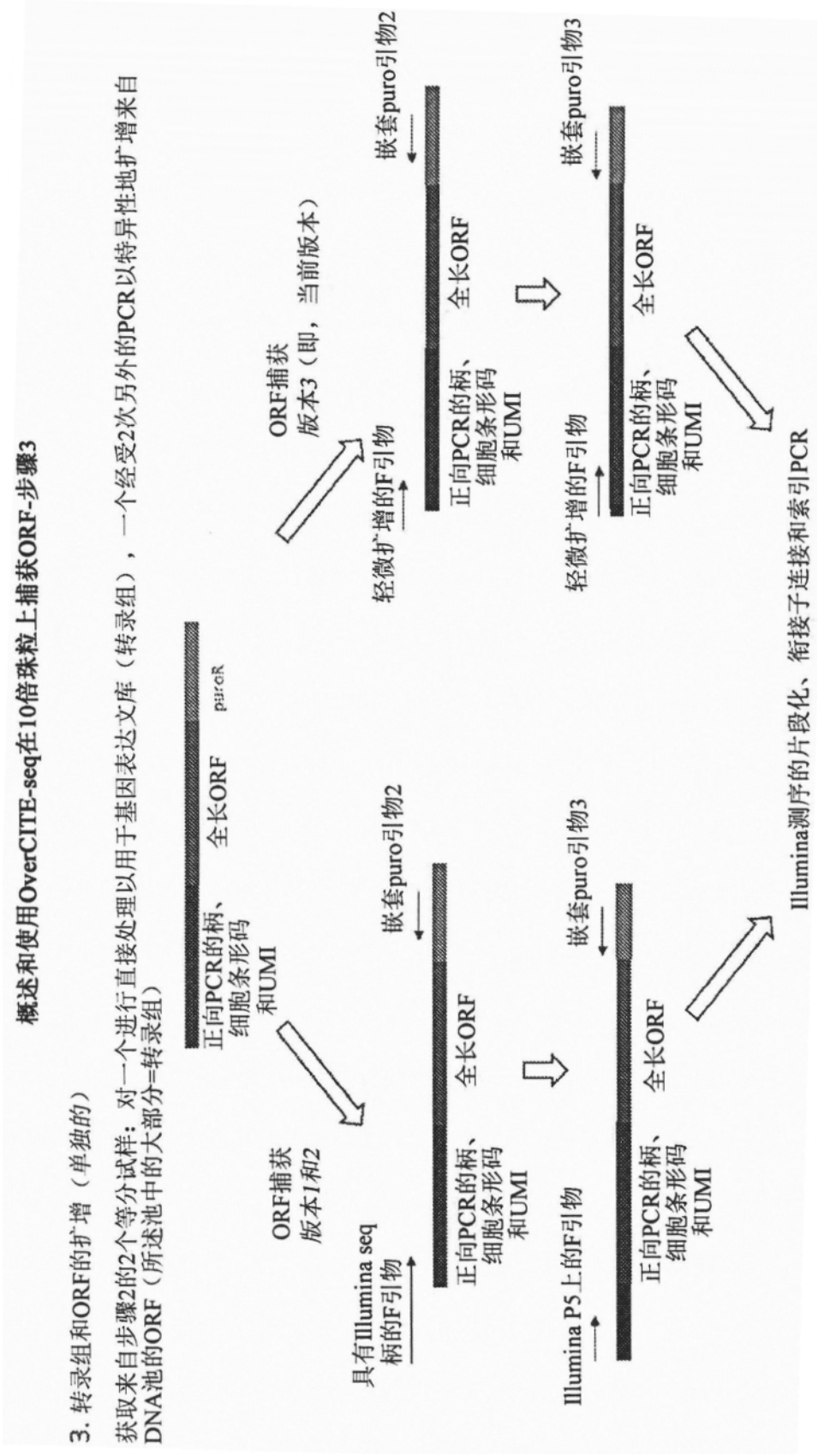

概述和使用OverCITE-seq在10倍珠粒上捕获ORF-步骤3
3. 转录组和ORF的扩增（单独的）
获取来自步骤2的2个等分试样：对一个进行直接处理以用于基因表达文库（转录组），一个经受2次另外的PCR以特异性地扩增来自DNA池的ORF（所述池中的大部分=转录组）
正向PCR的柄、细胞条形码和UMI
全长ORF
puroR
ORF捕获版本1和2
具有Illumina seq柄的F引物
嵌套puro引物2
正向PCR的柄、细胞条形码和UMI
全长ORF
Illumina P5上的F引物
嵌套puro引物3
正向PCR的柄、细胞条形码和UMI
全长ORF
ORF捕获版本3（即，当前版本）
轻微扩增的F引物
嵌套puro引物2
正向PCR的柄、细胞条形码和UMI
全长ORF
轻微扩增的F引物
嵌套puro引物3
正向PCR的柄、细胞条形码和UMI
全长ORF
Illumina测序的片段化、衔接子连接和索引PCR

图18C

RT引物掺入和PCR策略

OverCITE-seq版本号

	版本1	版本2	版本3
Puro RT与poly(dT)RT	1:10		1:1 或 1:3
Puro RT引物最终浓度	0.18 uM		0.9 uM (1:1) 或 0.5 uM (1:3)
Poly(dT) RT引物最终浓度	1.8 uM		0.9 uM (1:1) 或 1.4 uM (1:3)
ORF扩增步骤3的引物	步骤3 PCR的2种不同正向引物	步骤3 PCR的2种不同正向引物	与版本1或版本2不同的正向引物序列… …但步骤3 PCR两者中使用了相同的正向引物

图18D

用于ORF RT和扩增的引物序列

	版本1	版本2	版本3
步骤1- Puro RT		GCCTTCCATCTGTTGCTGC	SEQ. ID No. 55
步骤2-嵌套puro引物 *cDNA扩增*		ACACCTTGCCGATGTCG*A*G	SEQ. ID No. 56
步骤3 *PCR1 -正向*	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACTCTTTCCCTACACG ACGCTC SEQ. ID No. 57		GATCTACACTCTTTCCCTACAC GACGC SEQ. ID No. 58
步骤3 *PCR1 -反向*		AGGAAGAGTTCTTGCAGCTCG	SEQ. ID No. 59
步骤3 *PCR2 -正向*		AATGATACGGCGACCACCGAGATCT SEQ. ID No. 60	GATCTACACTCTTTCCCTACAC GACGC SEQ. ID No. 61
步骤3 *PCR2 -反向*		ACCGTGGGCTTGTACTC	SEQ. ID No. 62

步骤1和2反应以与转录组相同的方式进行（10 x 5'方案），并且ORF文库尚未分离（所有都在一个试管中— ORF和转录组）。

图18E

针对每个版本的ORF扩增（步骤3）的PCR方案

步骤3分离ORF和转录组。

PCR方案（V1、V2、V3相同-唯一的区别在于引物序列）：

PCR1：

组成：50 ng cDNA（步骤2），20 ul 5倍Q5缓冲液，2 ul 10 mM dNTP，4 ul 10 uM正向引物（步骤3- PCR1正向），4 ul 10 uM反向引物（步骤3- PCR1反向），1 ul Q5聚合酶，ddH2O至100 ul

循环：98C持续45秒，然后进行10次循环：98C-20秒，62C-30秒，72C-2分钟；并且最后在72C下扩增1分钟

使用0.8倍SPRI珠粒纯化PCR反应，在35 ul水中洗脱并且进行到PCR2。

PCR2：

组成：35 ul洗脱（步骤3 PCR1），20 ul 5倍Q5缓冲液，2 ul 10 mM dNTP，4 ul 10 uM正向引物（步骤3- PCR 2正向），4 ul 10 uM反向引物（步骤3- PCR 2反向），1 ul Q5聚合酶，ddH2O至100 ul

循环：98C持续45秒，然后进行10次循环：98C-20秒，62C-30秒，72C-2分钟；并且最后在72C下扩增1分钟

使用0.8倍SPRI珠粒纯化PCR反应，在35 ul水中洗脱，并且进行文库构建（与10倍转录组文库构建相同）。

图18F

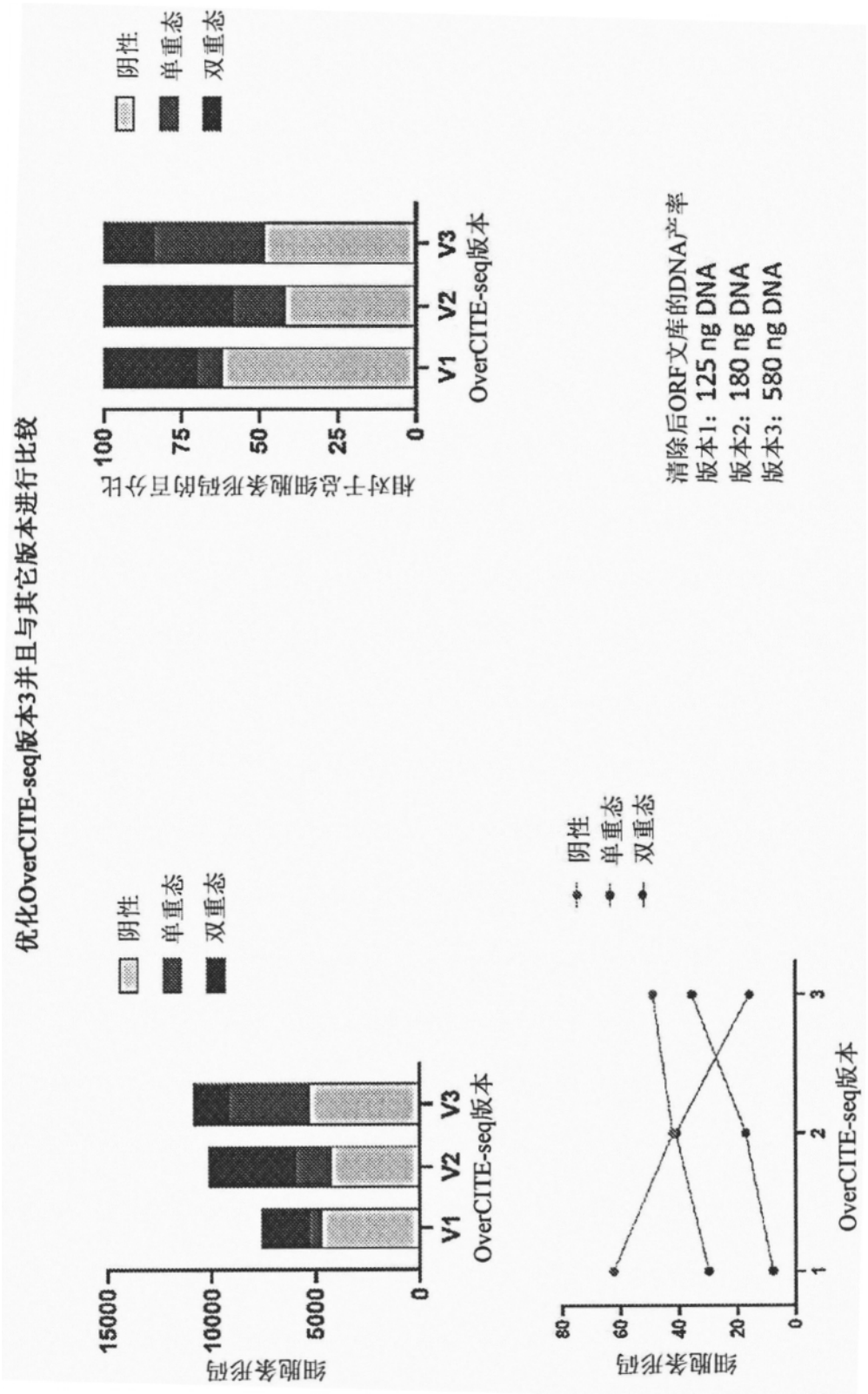

优化OverCITE-seq版本3并且与其它版本进行比较
阴性
单重态
双重态
细胞条形码
15000
10000
5000
0
V1
V2
V3
OverCITE-seq版本
相对于总细胞条形码的百分比
100
75
50
25
0
清除后ORF文库的DNA产率
版本1：125 ng DNA
版本2：180 ng DNA
版本3：580 ng DNA
80
60
40
20
1
2
3

图18G

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03423992	针对患有复发性恶性神经胶质瘤的患者的个性化嵌合抗原受体T细胞免疫疗法	神经胶质瘤|脑恶性神经胶质瘤|肿瘤复发	生物学：嵌合抗原受体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423992
NCT04650724	靶向BCMA嵌合抗原受体的T细胞输注的临床研究	多发性骨髓瘤	药物：靶向BCMA嵌合抗原受体的T细胞输注剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04650724
NCT02644655	使用用CD19特异性嵌合抗原受体工程化的自体T细胞的免疫治疗用于治疗复发性/难治性B细胞白血病	复发性B细胞肿瘤|难治性B细胞肿瘤	生物学：CD19特异性嵌合抗原受体	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644655
NCT04107142	靶向单倍体同种异体NKG2DL的嵌合抗原受体移植的γδ T细胞用于复发性或难治性实体瘤	结直肠癌|三阴性乳腺癌|肉瘤|鼻咽癌|前列腺癌|胃癌	生物学：靶向NKG2DL的嵌合抗原受体移植的γδ T细胞的过继性细胞转移	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107142
NCT03758417	针对B细胞成熟抗原（BCMA）的嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）LCAR-B38M CAR-T细胞疗法在患有复发性或难治性多发性骨髓瘤的中国参与者中的研究	多发性骨髓瘤	生物学：LCAR-B38M CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03758417
NCT03874897	实体瘤中靶向claudin18.2的嵌合抗原受体T细胞。	晚期实体瘤	药物：CAR-CLDN18.2 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03874897
NCT03938987	抗CD19双共刺激（4-1BB，CD3ζ）嵌合抗原受体T细胞用于患有复发性/难治性侵袭性淋巴瘤或急性淋巴母细胞白血病（ALL）的患者	复发性非霍奇金淋巴瘤|复发性成人ALL|复发性儿科ALL	生物学：自体CD19导向的嵌合抗原受体（CAR）T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03938987
NCT03241940	患有复发性或难治性B细胞恶性病的儿童和年轻成人中的CD19/CD22嵌合抗原受体（CAR）T细胞I期剂量递增研究	B急性淋巴母细胞白血病|CD19阳性|微小残留疾病|费城染色体阳性|复发性成人急性淋巴母细胞白血病|复发性儿童急性淋巴母细胞白血病|难治性急性淋巴母细胞白血病	生物学：嵌合抗原受体T细胞疗法|药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨|其它：实验室生物标志物分析|其它：问卷管理	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241940
NCT02659943	表达全人抗CD19嵌合抗原受体的T细胞用于治疗B细胞恶性病	B细胞淋巴瘤|非霍奇金淋巴瘤	生物学：抗分化簇19（CD19）-嵌合抗原受体（CAR）T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659943
NCT03884751	靶向Glypican-3的嵌合抗原受体T细胞	肝细胞癌	生物学：CAR-GPC3 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884751

图19-1

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02442297	表达HER2特异性嵌合抗原受体（CAR）的T细胞用于患有HER2阳性CNS肿瘤的患者	复发性脑肿瘤|难治性脑肿瘤	生物学：HER2特异性T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442297
NCT03233854	CD19/CD22嵌合抗原受体（CAR）T细胞用于患有复发性/难治性B细胞恶性病的成人	B急性淋巴母细胞白血病|CD19阳性|慢性炎症相关弥漫性大B细胞淋巴瘤|未另外指定的弥漫性大B细胞淋巴瘤|老年人爱泼斯坦巴尔病毒阳性弥漫性大B细胞淋巴瘤|微小残留疾病|费城染色体阳性|复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性纵隔（胸腺）大B细胞细胞淋巴瘤|难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤|难治性纵隔（胸腺）大B细胞细胞淋巴瘤|富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤	生物学：嵌合抗原受体T细胞疗法|药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨|其它：实验室生物标志物分析|其它：问卷管理	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233854
NCT03434769	抗CD19嵌合抗原受体T细胞用于复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤	非霍奇金淋巴瘤	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|生物学：CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434769
NCT04153799	经CXCR5修饰的EGFE嵌合抗原受体自体T细胞在患有晚期非小细胞肺癌的EGFR阳性患者中的研究	非小细胞肺癌	生物学：经CXCR5修饰的EGER嵌合抗原受体自体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04153799
NCT03118180	靶向CD19的嵌合抗原受体T细胞用于B细胞淋巴瘤	淋巴瘤	生物学：靶向CD19的嵌合抗原受体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118180
NCT04888338	嵌合抗原受体疗法和放射疗法用于血液系统恶性病后的疗效	造血和淋巴细胞赘生物	其它：数据捕获|其它：电子病历	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04888338
NCT02992834	抗CD19:TCR¶嵌合抗原受体T细胞用于治疗CD19+ B细胞淋巴瘤	B细胞淋巴瘤	生物学：IL-2预处理的CD19细胞|生物学：IL-7/IL-15预处理的CD19细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992834
NCT04480788	CD7-CART用于治疗r/r CD7阳性血淋巴系统恶性病的剂量递增和开放标签研究	T淋巴细胞白血病/淋巴瘤|髓外NK-T细胞淋巴瘤，鼻型|非特异性外周T细胞淋巴瘤|血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤|肠病相关T细胞淋巴瘤|ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤|T细胞淋巴细胞白血病	生物学：靶向CD7嵌合抗原受体的T细胞注射	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04480788
NCT02349698	靶向CD19的CAR T细胞阳性恶性B细胞衍生的白血病和淋巴瘤的临床研究	白血病|淋巴瘤	生物学：靶向CD19的嵌合抗原受体修饰的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349698

图19-2

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04205838	阿那白滞素（Anakinra）用于预防患有复发性或难治性大B细胞淋巴瘤的患者的严重嵌合抗原受体T细胞相关脑病综合征	未另外指定的弥漫性大B细胞淋巴瘤|高级别B细胞淋巴瘤|进行性疾病|复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性高级别B细胞淋巴瘤|复发性原发性纵隔（胸腺）大B细胞细胞淋巴瘤|复发性滤泡性淋巴瘤向弥漫性大B细胞淋巴瘤转化|难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤|难治性高级别B细胞淋巴瘤|难治性原发性纵膈（胸腺）大B细胞细胞淋巴瘤|难治性滤泡性淋巴瘤向弥漫性大B细胞淋巴瘤转化	生物学：阿那白滞素|生物学：阿基仑赛|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：磷酸氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205838
NCT04340154	评估CAR-T细胞治疗儿童白血病的研究	急性淋巴母细胞白血病|复发性急性淋巴母细胞白血病|难治性急性淋巴性白血病	生物学：嵌合抗原受体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340154
NCT03624686	制备临床级抗CD19嵌合抗原受体T细胞用于难治性B细胞恶性病	白血病	其它：外周血	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624686
NCT04870853	用标准护理嵌合抗原受体的细胞疗法治疗的患有复发性或难治性侵袭性B细胞淋巴瘤的成人患者中的心血管事件	复发性侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤|复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性高级别B细胞淋巴瘤|复发性原发性纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤|复发性滤泡性淋巴瘤向弥漫性大B细胞淋巴瘤转化|难治性侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤|难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤|难治性高级别B细胞淋巴瘤|难治性原发性纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤|难治性滤泡性淋巴瘤向弥漫性大B细胞淋巴瘤转化	其它：电子健康记录审查	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04870853
NCT04864821	靶向CD276的自体嵌合抗原受体T细胞输注在患有CD276阳性晚期实体瘤的患者中的临床研究	骨肉瘤|神经母细胞瘤|胃癌|肺癌	药物：靶向CD276的CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04864821
NCT04279470	嵌合抗原受体T细胞和细胞疗法用于治疗癌症或血液疾病：报告或不良事件的评估	药物不良反应|癌症	药物：CAR-T细胞和细胞疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04279470
NCT03291444	CAR-T细胞联合肽特异性树突状细胞用于复发性/难治性白血病/MDS	急性淋巴细胞性白血病（ALL）|急性髓性白血病（AML）|骨髓增生异常综合征	生物学：嵌合抗原受体T细胞|生物学：肽特异性树突状细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291444
NCT04082910	美托洛尔（Metoprolol）用于治疗用嵌合抗原受体T细胞治疗的患者的细胞因子释放综合征	实体瘤|血液系统恶性病	药物：美托洛尔|药物：抗TNF1±抗体	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082910

图19-3

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02959151	嵌合抗原受体T细胞联合介入治疗用于晚期肝脏恶性病的研究	肝细胞癌|转移性胰腺癌症|转移性结直肠癌	药物：CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959151
NCT04169022	使用嵌合抗原受体T细胞的AML细胞免疫疗法	急性髓性白血病	其它：样品收集	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169022
NCT04049513	ENABLE（接合Toll样受体信号传导用于B细胞淋巴瘤嵌合抗原受体疗法）	非霍奇金B细胞淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）|原发性纵隔B细胞淋巴瘤（PMBCL）|转化性滤泡性淋巴瘤（TFL）|滤泡性淋巴瘤（FL）|套细胞淋巴瘤（MCL）	生物学：WZTL002-1（1928T2z CAR-T细胞）|药物：环磷酰胺和氟达拉滨淋巴耗竭化学疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049513
NCT03086954	CAR-T免疫疗法用于CD19阳性淋巴瘤的效力和安全性评价研究	淋巴瘤	生物学：嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（CAR-T）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086954
NCT03267173	评估CAR-T用于治疗胰腺癌的安全性和效力。	胰腺癌|CAR	药物：嵌合抗原受体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267173
NCT01593696	抗CD19自细胞用于治疗患有B细胞白血病或淋巴瘤的儿童和年轻成人	ALL|B细胞淋巴瘤|白血病|大细胞淋巴瘤|非霍奇金淋巴瘤	生物学：抗分化簇（CD）19-嵌合抗原受体（CAR）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593696
NCT04223765	共表达κ和CD28 CAR的κ嵌合抗原受体（CAR）T淋巴细胞用于复发性/难治性κ+非霍奇金淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的研究。	套细胞淋巴瘤|滤泡性淋巴瘤|脾边缘区淋巴瘤|粘膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤|结节性边缘区淋巴瘤|惰性非霍奇金淋巴瘤	药物：CAR.k.28|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|药物：苯达莫司汀（Bendamustine）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223765
NCT02742727	CAR-pNK细胞免疫疗法用于CD7阳性白血病和淋巴瘤	急性髓性白血病|前体T细胞淋巴细胞白血病-淋巴瘤|T细胞前淋巴细胞白血病|T细胞大颗粒淋巴细胞白血病|外周T细胞淋巴瘤，NOS|血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤|结外NK/T细胞淋巴瘤，鼻型|肠病型肠道T细胞淋巴瘤|肝脾T细胞淋巴瘤	生物学：抗CD7 CAR-pNK细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742727
NCT04219163	嵌合抗原受体T细胞用于治疗表达CLL-1抗原的AML	急性髓性白血病	生物学：CLL-1.CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04219163
NCT04214392	具有氯毒素肿瘤靶向结构域的嵌合抗原受体（CAR）T细胞用于治疗MPP2+复发性或进行性胶质母细胞瘤	复发性胶质母细胞瘤|复发性恶性神经胶质瘤|复发性WHO II级神经胶质瘤|复发性 WHO III级神经胶质瘤	生物学：表达氯毒素（EQ）-CD28-CD3ζ-CD19t的CAR T淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214392
NCT04691349	CAR-T用于儿童r/r恶性肿瘤	CAR-T|仅儿童|恶性肿瘤	药物：CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691349

图19-4

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02439788	第3代GD2特异性嵌合抗原受体转导的自体自然杀伤T细胞用于神经母细胞瘤	神经母细胞瘤	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|基因：GINAKIT细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439788
NCT04029038	经修饰的免疫细胞（CD19-CD22 CAR T细胞）用于治疗患有复发性或难治性CD19阳性、CD22阳性白血病或淋巴瘤的患者	CD19阳性|CD22阳性|微小残留疾病|进展性疾病|复发性B急性淋巴母细胞白血病|复发性慢性淋巴细胞白血病|复发性 非霍奇金淋巴瘤|难治性B急性淋巴母细胞白血病|难治性慢性淋巴细胞白血病|难治性 非霍奇金淋巴瘤	生物学：自体CD19/CD22嵌合抗原受体T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029038
NCT03327285	HSCT后患有ALL的患者的C-CAR011治疗	急性淋巴母细胞白血病（ALL）	生物学：C-CAR011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327285
NCT04796688	经通用嵌合抗原受体修饰的AT19细胞用于CD19+复发性/难治性血液系统恶性病	急性淋巴母细胞白血病|慢性淋巴细胞白血病|B细胞淋巴瘤	药物：氟达拉滨+环磷酰胺+ CAR-NK-CD19细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796688
NCT03980288	第4代靶向Glypican-3的嵌合抗原受体T细胞	晚期肝细胞癌	药物：CAR-GPC3 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980288
NCT04545762	抗CD19嵌合抗原受体T细胞用于治疗复发性或难治性 非霍奇金淋巴瘤	难治性 非霍奇金淋巴瘤|伯基特淋巴瘤（Burkitt Lymphoma）|套细胞淋巴瘤|滤泡性淋巴瘤|淋巴浆细胞性淋巴瘤|原发性纵隔大B细胞淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤|小淋巴细胞淋巴瘤|转化性淋巴瘤	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：抗CD19 CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545762
NCT04231747	CC-97540、靶向CD19的NEX-T嵌合抗原受体（CAR）T细胞在患有复发性或难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤的患者中的研究	非霍奇金淋巴瘤|侵袭性淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）	生物学：CC-97540	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04231747
NCT04351022	靶向CD38的嵌合抗原受体T细胞（CART）用于复发性或难治性急性髓性白血病	急性髓性白血病	生物学：CART-38	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351022
NCT04626908	靶向CD19和CD22的嵌合抗原受体T淋巴细胞用于治疗复发性或难治性B细胞 非霍奇金淋巴瘤的临床研究	复发和难治性|淋巴血液系统恶性病	药物：GC022F CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626908
NCT02813837	嵌合抗原受体T细胞（CART）用于难治性/复发性B细胞血液系统恶性病	B细胞白血病|B细胞淋巴瘤	生物学：CD19CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813837

图19-5

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04702841	CAR-γδ T细胞用于治疗复发性和难治性CD7阳性T细胞衍生的恶性肿瘤	CAR|恶性肿瘤	药物：嵌合抗原受体修饰的γδ T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702841
NCT04691713	CD276CAR-T用于患有晚期CD276+实体瘤的患者	CAR|实体瘤	药物：靶向CD276的自体嵌合抗原受体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691713
NCT04337606	西达本胺（Chidamide）联合地西他滨（Decitabine）用于嵌合抗原受体后复发的非霍奇金淋巴瘤	非霍奇金淋巴瘤	药物：西达本胺|药物：地西他滨|药物：卡瑞利珠单抗（Camrelizumab）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337606
NCT04692948	TAA6细胞注射用于治疗患有复发性/难治性急性髓性白血病的患者	CAR|急性髓性白血病	其它：嵌合抗原受体T细胞（car-t）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04692948
NCT02259556	CD30导向的嵌合抗原受体T（CART30）疗法用于复发性和难治性CD30阳性淋巴瘤	霍奇金氏淋巴瘤|非霍奇金氏淋巴瘤	生物学：CART30	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259556
NCT02107963	表达抗GD2嵌合抗原受体的T细胞在患有GD2+实体瘤的儿童和年轻成人中的I期试验	肉瘤|骨肉瘤|神经母细胞瘤|黑色素瘤	生物学：抗GD2-CAR工程化T细胞|药物：AP19G3|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107963
NCT04404595	Claudin18.2 CAR-T（CT041）用于患有胃癌或胰腺癌的患者	胃癌|胰腺癌	生物学：CT041	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404595
NCT01087294	源自移植供体的抗CD19嵌合抗原受体转导的T细胞施用于在同种异体干细胞移植后患有复发性或持续性B细胞恶性病的患者	B细胞白血病|霍奇金淋巴瘤|非霍奇金淋巴瘤|B细胞淋巴瘤	程序：同种异体干细胞移植|生物学：抗CD19嵌合抗原受体转导的T细胞|程序：白细胞去除术	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087294
NCT04209829	患有血液系统恶性病的患者对嵌合抗原受体（CAR）-T细胞疗法的应答取决于肿瘤特性	血液疾病		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209829
NCT03829540	CD4CAR用于CD4+白血病和淋巴瘤	T细胞淋巴瘤|T细胞白血病	生物学：CD4CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829540
NCT02209376	具有嵌合抗原受体的重定向至EGFRIVIII-的自体T细胞用于患有EGFRIVIII胶质母细胞瘤的患者	患有残留性或复发性EGF RvIII+神经胶质瘤的患者	生物学：CART-EGFRvIII T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02209376

图19-6

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04394650	靶向BCMA的嵌合抗原受体（CAR）T细胞CC-98633在患有复发性和/或难治性多发性骨髓瘤的患者中的研究	多发性骨髓瘤	生物学：CC-98633	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394650
NCT03076437	抗CD19嵌合抗原受体（CAR）转导的T细胞疗法用于患有B细胞恶性病的患者	急性淋巴细胞白血病|慢性淋巴细胞白血病|淋巴瘤	组合产物：药物和抗CD19-CAR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076437
NCT02203825	靶向NKG2D配体的嵌合抗原受体修饰的T细胞的安全性研究	急性髓性白血病|骨髓增生异常综合征|多发性骨髓瘤	生物学：CM-CS1 T细胞输注	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203825
NCT03971799	表达T细胞的抗CD33嵌合抗原受体（CD33CART）在患有复发性/难治性急性髓性白血病的儿童和年轻成人中的研究	急性髓性白血病	生物学：CD33CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971799
NCT02588456	自体抗CD22嵌合抗原受体重定向T细胞在患有化学疗法抗性或难治性急性淋巴母细胞白血病的患者中的初步研究	复发性或难治性B细胞急性淋巴母细胞白血病	生物学：CART22细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588456
NCT02186860	嵌合抗原受体（CAR）修饰的T细胞疗法用于治疗患有急性淋巴母细胞白血病的患者	急性淋巴母细胞白血病	生物学：CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186860
NCT04785833	CD7 CAR-T用于治疗CD7阳性难治性复发性急性白血病	T-ALL	药物：靶向CD7嵌合抗原受体的T细胞注射	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04785833
NCT04555551	MCARH109嵌合抗原受体（CAR）修饰的T细胞用于治疗多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤	生物学：MCARH109 T细胞的输注	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04555551
NCT02905188	表达Glypican 3特异性嵌合抗原受体的T细胞用于肝细胞癌（GLYCAR）	肝细胞癌	基因：GLYCAR T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905188
NCT02932956	在T细胞中表达的Glypican 3特异性嵌合抗原受体用于患有儿科实体瘤的患者（GAP）	肝癌	基因：GAP T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932956
NCT04377932	在T细胞中表达的白介素-15装甲的Glypican 3特异性嵌合抗原受体用于儿科实体瘤	肝癌|横纹肌肉瘤|恶性横纹肌样肿瘤|脂肪肉瘤|威尔姆斯瘤|卵黄囊肿瘤	基因：AGAR T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04377932

图19-7

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02456350	抗CD19嵌合抗原受体（CAR）转导的T细胞疗法用于患有B细胞恶性病的患者	慢性淋巴细胞白血病|急性淋巴细胞白血病|淋巴瘤	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：抗CD19-CAR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456350
NCT04715191	在T细胞中表达的白介素-15和白介素-21装甲的Glypican -3特异性嵌合抗原受体用于儿科实体瘤	肝癌|横纹肌肉瘤|恶性横纹肌样肿瘤|脂肪肉瘤|威尔姆斯瘤|卵黄囊肿瘤	基因：CARE T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04715191
NCT04325841	抗CD19 CAR-T细胞治疗儿童白血病的II期研究	儿科急性淋巴母细胞白血病|复发性急性淋巴母细胞白血病|难治性急性淋巴母细胞白血病	生物学：小鼠自体抗CD19嵌合抗原受体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04325841
NCT04093648	具有细胞因子白介素-21和15的共同表达第二代Glypican 3特异性嵌合抗原受体的T细胞作为用于患有肝癌的患者的免疫疗法（TEGAR）	肝细胞癌|肝母细胞瘤	基因：TEGAR T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093648
NCT04340167	抗CD22 CAR-T细胞治疗儿童白血病的研究	急性淋巴母细胞白血病|复发性急性淋巴母细胞白血病|难治性急性淋巴母细胞白血病	生物学：自体人源化抗CD22嵌合抗原受体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340167
NCT04500431	评估spCART-269注射用于治疗MM的安全性和可行性的临床研究	多发性骨髓瘤	生物学：靶向CD269的嵌合抗原受体工程化T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04500431
NCT03548207	针对B细胞成熟抗原（BCMA）的嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）JNJ-68284528疗法在患有复发性或难治性多发性骨髓瘤的参与者中的研究	多发性骨髓瘤	生物学：JNJ-68284528	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03548207
NCT04452994	JNJ-68284528的个体患者研究新药（IND）扩大准入计划，一种针对患有多发性骨髓瘤的参与者的嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法	多发性骨髓瘤	药物：JNJ-68284528	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452994
NCT04151186	CAR-T疗法用于TM4SF1和EpCAM阳性实体瘤的安全性和有效性临床研究	晚期实体瘤|赘生物	生物学：TM4SF1和EpCAM阳性嵌合抗原受体T细胞疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151186
NCT03302403	具有嵌合抗原受体的重定向自体T细胞在患有恶性肿瘤的患者中的临床研究	B细胞淋巴瘤|B细胞白血病|骨髓瘤|肝细胞癌|胰腺癌|食管胃交界处腺癌	基因：CAR-CD19 T细胞|基因：CAR-BCMA T细胞|基因：CAR-GPC3 T细胞|基因：CAR-CLD18 T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302403

图19-8

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT01822652	第3代GD-2嵌合抗原受体和iCaspase自杀安全开关，神经母细胞瘤，GRAIN	神经母细胞瘤	基因：iC9-GD2 T细胞-冷冻|基因：iC9-GD2 T细胞-新鲜|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：可瑞达（Keytruda）|基因：iC9-GD2 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822652
NCT04778579	ARI-0001细胞输注用于患有疗法抗性或难治性CD19+急性淋巴性白血病的患者的研究	急性淋巴性白血病	药物：ARI-0001细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778579
NCT04767308	CT12SA细胞用于治疗复发性/难治性CD5+造血恶性病的安全性和有效性	CD5+复发性/难治性造血恶性病|慢性淋巴细胞白血病（CLL）|套细胞淋巴瘤（MCL）|弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）|滤泡性淋巴瘤（FL）|外周T细胞淋巴瘤（PTCL）	生物学：CT125A细胞|药物：环磷酰胺、氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04767308
NCT02723942	CAR-T细胞免疫疗法用于靶向GPC3的HCC	GPC3阳性肝细胞癌|CAR-T细胞免疫疗法	生物学：CAR-T细胞免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723942
NCT03500991	HER2特异性CART细胞局部免疫疗法用于HER2阳性复发性/难治性儿科CNS肿瘤	儿科中枢神经系统肿瘤|神经胶质瘤|室管膜瘤|成神经管细胞瘤|生殖细胞肿瘤|非典型畸胎样/横纹肌样瘤|原始神经外胚层肿瘤|脉络丛癌|松果体母细胞瘤	生物学：HER2特异性嵌合抗原受体（CAR）T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500991
NCT00902044	HER2嵌合抗原受体表达|晚期|肉瘤中的细胞	肉瘤	基因：自体HER2特异性T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|基因：自体CAR阳性T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902044
NCT03696030	HER2-CART细胞用于治疗患有复发性脑转移或软脑膜转移的患者	恶性赘生物|脑中的转移性恶性赘生物|软脑膜中的转移性恶性赘生物|乳腺癌|HER2-阳性乳腺癌	生物学：嵌合抗原受体T细胞疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696030
NCT03144583	ARI-0001细胞输注在患有疗法难治性CD19+白血病或淋巴瘤的患者中的初步研究	白血病|淋巴瘤	生物学：成人分化的自体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583
NCT02839954	CAR-pNK细胞免疫疗法用于MUC1阳性复发性或难治性实体瘤	肝细胞癌|非小细胞肺癌|胰腺癌|三阴性侵袭性乳腺癌|脑恶性神经胶质瘤|结直肠癌|胃癌	生物学：抗MUC1 CAR-pNK细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02839954
NCT04892277	CD19导向的CAR-T细胞疗法用于治疗复发性/难治性B细胞恶性病	复发性B细胞非霍奇金淋巴瘤|复发性慢性淋巴细胞白血病|复发性小淋巴细胞淋巴瘤|难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤|难治性慢性淋巴细胞白血病|难治性小淋巴细胞淋巴瘤|里克特综合征（Richter Syndrome）	生物学：嵌合抗原受体T细胞疗法|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892277
NCT03448978	表达抗BCMA CAR的自体CD8+ T细胞用于患有骨髓瘤的患者	多发性骨髓瘤	生物学：Descartes-08|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448978
NCT04817774	嵌合抗原受体T-Reg细胞疗法用于活体肾移植接受者的安全性和耐受性研究	肾移植排斥反应|终末期肾病	生物学：TX2C0-TR101	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04817774

图19-9

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03277729	评估使用经工程化以表达CD20特异性嵌合抗原受体的自体T细胞的细胞免疫疗法用于患有复发性或难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤的患者的安全性的I/II期研究	复发性B细胞非霍奇金淋巴瘤|复发性慢性淋巴细胞白血病|复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性滤泡性淋巴瘤|复发性淋巴浆细胞性淋巴瘤|复发性套细胞淋巴瘤|复发性边缘区淋巴瘤|难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤|难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤|难治性滤泡性淋巴瘤|难治性淋巴浆细胞性淋巴瘤|难治性套细胞淋巴瘤|难治性转化性非霍奇金淋巴瘤|复发性转化性B细胞非霍奇金淋巴瘤|复发性转化性慢性淋巴细胞白血病|难治性边缘区淋巴瘤|难治性转化性B细胞非霍奇金淋巴瘤|难治性转化形慢性淋巴细胞白血病|复发性小淋巴细胞淋巴瘤|难治性慢性淋巴细胞白血病|难治性小淋巴细胞淋巴瘤	生物学：嵌合抗原受体T细胞疗法|药物：环磷酰胺|其它：实验室生物标志物分析|程序：白细胞去除术|药物：磷酸氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277729
NCT03294954	GD2特异性CAR和表达自体NKT细胞的白介素-15用于治疗患有神经母细胞瘤的儿童	神经母细胞瘤	基因：GINAKIT细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03294954
NCT04025216	CART-TnMUC1在患有TnMUC1阳性晚期癌症的患者中的研究	非小细胞肺癌|卵巢癌|输卵管癌|三阴性乳腺癌|多发性骨髓瘤|肺腺导管腺癌	生物学：CART-TnMUC1|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025216
NCT02547961	嵌合抗原受体修饰的T细胞用于乳腺癌	乳腺癌	生物学：靶向HER-2的CAR T细胞输注	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547961
NCT04240808	UCD19嵌合抗原受体（CAR）T细胞在患有复发性/难治性（R/R）B细胞非霍奇金氏淋巴瘤（B-NHL）的成人患者中的可行性和安全性研究	非霍奇金淋巴瘤	生物学：UCD19CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04240808
NCT03614858	靶向CD19/CD22的嵌合抗原受体工程化T细胞（CART）用于B细胞急性淋巴母细胞白血病。	B细胞白血病	生物学：CART-19/22	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614858
NCT04089215	靶向CD19的CAR T细胞用于复发性和难治性（R/R）非霍奇金淋巴瘤	非霍奇金淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤|滤泡性淋巴瘤	生物学：靶向CD19的嵌合抗原受体（CAR）T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089215
NCT04923919	嵌合抗原受体T淋巴细胞（CAR-T）用于治疗髓性白血病的临床研究	急性髓性白血病	药物：抗CLL1 CART细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923919
NCT04718883	靶向CD19的CAR T细胞用于复发性和难治性（R/R）套细胞淋巴瘤	套细胞淋巴瘤	生物学：靶向CD19的嵌合抗原受体（CAR）T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04718883

图19-10

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03999697	靶向CD22的CAR-T用于B细胞恶性病的临床研究	弥漫性大B细胞淋巴瘤|滤泡性淋巴瘤|原发性皮肤毛囊中心淋巴瘤|（粘膜相关淋巴组织的结外边缘区淋巴瘤|套细胞淋巴瘤|浆细胞赘生物|B细胞淋巴瘤	药物：靶向CD22的自体嵌合抗原受体T细胞输注剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999697
NCT04007029	经修饰的免疫细胞（CD19/CD20 CAR-T细胞）用于患有复发性或难治性B细胞淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病的患者	CD19阳性|CD20阳性|复发性慢性淋巴细胞白血病|复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性滤泡性淋巴瘤|复发型套细胞淋巴瘤|复发性原发性纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤|复发性小淋巴细胞淋巴瘤|难治性慢性淋巴细胞白血病|难治弥漫性大B细胞淋巴瘤|难治性滤泡性淋巴瘤|难治性套细胞淋巴瘤|难治性原发性纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤|难治性小淋巴细胞淋巴瘤	生物学：嵌合抗原受体T细胞疗法|药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨|生物学：托珠单抗（Tocilizumab）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029
NCT04409314	缺氧特异性成像用于预测嵌合抗原受体T细胞疗法的结果	复发性侵袭性非霍奇金淋巴瘤|复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性高级别B细胞淋巴瘤|复发性恶性赘生物|复发性浆细胞骨髓瘤|复发性原发性纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤|难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤|难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤|难治性高级别B细胞淋巴瘤|难治性恶性赘生物|难治性浆细胞骨髓瘤|难治性原发性纵隔（胸腺）大B细胞细胞淋巴瘤	药物：氟F18-氟氯霉素阿糖脲苷（fluoroazomycin Arabinoside）|程序：正电子发射断层扫描	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04409314
NCT04214886	CD19嵌合抗原受体（CAR）T细胞用于患有复发性或难治性B细胞恶性病的成人	成人B细胞急性淋巴母细胞白血病|难治性B细胞淋巴瘤|复发性B细胞淋巴瘤	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：CD19-CD34 CAR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214886
NCT04003649	含有或不含纳武单抗（Nivolumab）和伊匹单抗（Ipilimumab）的靶向IL13Rα2的嵌合抗原受体（CAR）T细胞用于治疗患有复发性或难治性胶质母细胞瘤的患者	复发性胶质母细胞瘤|难治性胶质母细胞瘤	生物学：IL13Rα2特异性铰链优化的4-1BB共刺激CAR/截短的表达CD19的自体TN/MEM细胞|生物：伊匹单抗（Ipilimumab）|生物：纳武单抗|其它：生活质量评估|其他：问卷管理	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04003649
NCT04897321	B7-H3特异性嵌合抗原受体自体T细胞疗法用于患有儿童实体瘤的儿科患者（3CAR）	儿科实体瘤|骨肉瘤|横纹肌肉瘤|神经母细胞瘤|尤文肉瘤（Ewing Sarcoma）|威尔姆斯肿瘤（Wilms Tumor）|肾上腺皮质癌|促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤|生殖细胞癌|横纹肌样瘤|透明细胞肉瘤|肝母细胞瘤|黑色素瘤|癌|恶性周围神经鞘瘤|软组织肉瘤	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|药物：MESNA|药物：B7-H3 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04897321

图19-11

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02765243	靶向难治性和/或复发性神经母细胞瘤的抗GD2第4代CART细胞	神经母细胞瘤|免疫疗法的效果	生物学：抗GD2 CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765243
NCT04008251	人源化CD19嵌合抗原受体（CAR）修饰的T细胞疗法用于治疗患有B细胞恶性病的患者	急性淋巴母细胞白血病|B细胞淋巴瘤	基因：第二代人源化CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008251
NCT02965092	CD19嵌合抗原受体（CAR）修饰的T细胞疗法用于治疗患有B细胞恶性病的患者	急性淋巴母细胞白血病|B细胞淋巴瘤	基因：第二代CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965092
NCT04464200	19(T2)28z1xx嵌合抗原受体（CAR）T细胞用于患有B细胞癌症的人	弥漫性大B细胞淋巴瘤|原发性纵隔大B细胞淋巴瘤|转化为弥漫性大B细胞淋巴瘤的滤泡性淋巴瘤|慢性淋巴细胞白血病|指性非霍奇金淋巴瘤|边缘区淋巴瘤|华氏巨球蛋白血症|伯基特淋巴瘤|原代CNS淋巴瘤	药物：19(T2)28z1xx CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464200
NCT03203369	评估UCART123在患有BPDCN的患者中的安全性和临床活性的研究	母细胞性浆细胞样树突状细胞赘生物（BPDCN）	生物学：UCART123	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03203369
NCT04732845	人抗CD19嵌合抗原受体T细胞用于复发性或难治性淋巴恶性病	非霍奇金淋巴瘤|急性淋巴母细胞白血病|慢性淋巴细胞白血病	生物学：全人抗CD19 CAR-T细胞剂量|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04732845
NCT04184414	嵌合抗原受体T细胞用于治疗CD19阳性复发性难治性B细胞源性血液系统恶性病的临床应用	B急性淋巴母细胞白血病|套细胞淋巴瘤|滤泡性淋巴瘤	药物：CD19-CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184414
NCT04614987	血清神经丝轻链（NfL）作为用于经受嵌合抗原受体修饰的T疗法的个体的脑损伤的标志物	神经毒性		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614987
NCT04712864	靶向CD4的嵌合抗原受体T细胞（CD4-CAR-T）在患有复发性或难治性T细胞淋巴瘤的患者中的研究	T细胞淋巴瘤|难治性外周T细胞淋巴瘤|难治性皮肤T细胞淋巴瘤|复发性皮肤T细胞淋巴瘤	生物学：LB1901	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712864
NCT02349724	靶向CEA阳性癌症的CAR T细胞的临床研究	肺癌|结直肠癌|胃癌|乳腺癌|胰腺癌	生物学：抗CEA-CAR T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349724
NCT04160195	表达全人源抗CD19和抗CD20嵌合抗原受体的T细胞用于治疗B细胞恶性病和霍奇金淋巴瘤	B细胞淋巴瘤|非霍奇金淋巴瘤|慢性淋巴细胞白血病|B细胞慢性淋巴细胞白血病	生物学：抗CDIS-CAR和抗CD20-CAR T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04160195

图19-12

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04205409	纳武单抗用于患有血液系统恶性病的患者的嵌合抗原受体T细胞治疗后的复发性、难治性或可检测疾病	复发性慢性淋巴细胞白血病|复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性滤泡性淋巴瘤|复发性1级滤泡性淋巴瘤|复发性2级滤泡性淋巴瘤|复发性3级滤泡性淋巴瘤|复发性3a级滤泡性淋巴瘤|复发边缘区淋巴瘤|复发性非霍奇金淋巴瘤|复发性浆细胞骨髓瘤|难治性慢性淋巴细胞白血病|难治弥漫性大B细胞淋巴瘤|难治性滤泡性淋巴瘤|难治性边缘区淋巴瘤|难治性非霍奇金淋巴瘤|难治性浆细胞性骨髓瘤|复发性套细胞淋巴瘤|难治性套细胞淋巴瘤	生物学：纳武单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205409
NCT03851146	抗路易斯Y嵌合抗原受体T细胞（LeY-CAR-T）在患有实体瘤的患者中的研究	晚期癌症	生物学：LeY CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851146
NCT04133636	针对B细胞成熟抗原（BCMA）的嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）JNJ-68284528疗法在患有多发性骨髓瘤的参与者中的研究	多发性骨髓瘤	药物：JNJ-68284528|药物：来那度胺|药物：达雷木单抗（Daratumumab）|药物：硼替佐米|药物：地塞米松	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133636
NCT03448393	CD19/CD22嵌合抗原受体（CAR）T细胞用于患有复发性或难治性表达CD19/CD22的B细胞恶性病的儿童和年轻成人	急性淋巴性白血病|B细胞白血病|B细胞淋巴细胞白血病|B细胞淋巴瘤|非霍奇金淋巴瘤	生物学：CD19/CD22 CAR T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448393
NCT02772198	表达抗CD19 CAR的T细胞用于患有B细胞恶性病的儿童和年轻成人	B前体急性淋巴母细胞白血病|B细胞非霍奇金淋巴瘤	生物学：CD19 CART细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772198
NCT02830724	向患有表达CD70的癌症的人施用使用CD70结合嵌合抗原受体转导的外周血淋巴细胞	胰腺癌|肾细胞癌|乳腺癌|黑色素瘤|卵巢癌	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：阿地白介素（Aldesleukin）|生物学：抗hCD70 CAR转导的PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830724
NCT03954106	去纤维蛋白多核苷酸（Defibrotide）用于预防嵌合抗原受体T细胞相关神经毒性的安全性和效力研究	DLBCL|神经毒性综合征	药物：去纤维蛋白多核苷酸	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954106
NCT04121273	靶向GPC3的CAR-T细胞用于治疗GPC3阳性晚期HCC	肝细胞癌	生物学：CAR-T细胞免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121273
NCT03638167	EGFR806特异性CAR T细胞局部免疫疗法用于EGFR阳性复发性或难治性儿科CNS肿瘤	儿科中枢神经系统肿瘤|神经胶质瘤|室管膜瘤|成神经管细胞瘤|生殖细胞肿瘤|非典型畸胎样/横纹肌样瘤|原始神经外胚层肿瘤|脉络丛癌|松果体母细胞瘤	生物学：EGFR806特异性嵌合抗原受体（CAR）T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638167

图19-13

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03497819	针对胰腺癌的自体CARMeso/19	胰腺癌	生物学：CARTmesoCART19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497819
NCT01454596	靶向EGFRvIII的CART细胞受体免疫疗法用于患有表达EGFRvIII的恶性神经胶质瘤的患者	恶性神经胶质瘤|胶质母细胞瘤|脑癌|神经胶质肉瘤	生物学：表皮生长因子受体（EGFRv）III嵌合抗原受体（CAR）转导的PBL|药物：阿地白介素|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454596
NCT03252171	CAR-T细胞免疫疗法用于GD2阳性胶质瘤患者	GD2阳性胶质瘤|CAR-T细胞免疫疗法	生物学：CAR-T细胞免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252171
NCT03126864	使用用慢病毒转导以表达CD33特异性嵌合抗原受体的自体T细胞的过继性细胞疗法在患有复发性或难治性CD33阳性急性髓性白血病的患者中的研究	造血/淋巴癌|急性骨髓性白血病	程序：白细胞去除术|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：CD33-CAR-T细胞输注	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126864
NCT03502577	BCMA特异性CAR T细胞与γ分泌酶抑制剂（JSMD194）组合用于治疗复发性或持续性多发性骨髓瘤	复发性浆细胞骨髓瘤|难治性浆细胞骨髓瘤	生物学：表达CAR的BCMA特异性T淋巴细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：γ分泌酶抑制剂LY3039478|其它：实验室生物标志物分析|其它：药代动力学研究	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502577
NCT02640209	工程化以表达抗CD19嵌合抗原受体（CART19）的自体T细胞与依鲁替尼（Ibrutinib）组合用于患有复发性或难治性CD19+慢性淋巴细胞白血病（CLL）或小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）的患者的初步试验	淋巴细胞白血病（CLL）或小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）	生物学：CART 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209
NCT03018093	一项评估C-CAR011治疗在患有r/r CD19+B-ALL的成年受试者中的安全性和效力的I期研究	复发性或难治性急性淋巴母细胞白血病	生物学：C-CAR-011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018093

图19-14

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04185038	B7-H3特异性CAR T细胞局部免疫疗法用于弥漫性固有桥脑胶质瘤/弥漫性中线胶质瘤和复发性或难治性儿科中枢神经系统肿瘤的研究	中枢神经系统肿瘤|弥漫性固有桥脑胶质瘤|弥漫性中线胶质瘤|室管膜瘤|儿童成神经管细胞瘤|生殖细胞肿瘤|非典型畸胎样/横纹肌样瘤|原始神经外胚层肿瘤|脉络丛癌|儿童松果体母细胞瘤|神经胶质瘤	生物学：SCRI-CARB7H3；B7H3特异性嵌合抗原受体（CAR）T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04185038
NCT02575261	CAR-T细胞免疫疗法用于EphA2阳性恶性神经胶质瘤患者	EphA2阳性恶性神经胶质瘤|CAR-T细胞免疫疗法	生物学：CAR-T细胞免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575261
NCT02919046	评估CAR-T用于儿童复发性或难治性神经母细胞瘤的效力和安全性的研究	复发性或难治性神经母细胞瘤	生物学：靶向GD2的CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919046
NCT02529813	CD19特异性T细胞用于治疗患有晚期淋巴恶性病的患者	急性双表型白血病|急性淋巴母细胞白血病|激增5%或更多的骨髓有核细胞|CD19阳性|微小残留疾病|非霍奇金淋巴瘤|小淋巴细胞淋巴瘤|III期慢性淋巴细胞白血病|IV期慢性淋巴细胞白血病	药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨|其它：实验室生物标志物分析|生物学：替沙仑赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529813
NCT03355859	评估JWCAR029用于患有复发性和难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤的患者的安全性和效力的研究	非霍奇金淋巴瘤	生物学：JWCAR029	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355859
NCT03344367	评估JWCAR029用于患有复发性和难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤的患者的安全性和效力的研究	非霍奇金淋巴瘤	生物学：JWCAR029	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344367
NCT01840566	高剂量疗法和自体干细胞移植随后输注针对CD19+ B细胞的嵌合抗原受体（CAR）修饰的T细胞用于复发性和难治性侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤	非霍奇金氏淋巴瘤	药物：卡莫司汀|药物：依托泊苷|药物：阿糖胞苷|药物：美法仑|生物学：培非格司亭（Pegfilgrastim）|生物学：19-28z T细胞|程序：自体干细胞移植	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840566
NCT01747486	CD19重定向自体T细胞的剂量优化试验	患有复发性或难治性CLL（第3行）或SLL的成人患者	生物学：CART-19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486
NCT04787263	CD19-CAR_Lenti T细胞用于受复发性/难治性CD19+ ALL和DLBCL或PML影响的儿科患者	急性淋巴母细胞白血病|弥漫性大B细胞淋巴瘤|原发性纵隔淋巴瘤	生物学：CD19-CAR_Lenti T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04787263

图19-15

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04186052	BCMA CAR T细胞输注用于患有BCMA阳性r/r多发性骨髓瘤的患者的临床试验	多发性骨髓瘤	生物学：BCMA-CART细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04186052
NCT03919240	靶向CD19的CAR-T细胞疗法用于R/R ALL	缓解失败的急性淋巴母细胞白血病	生物学：CAR T细胞疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919240
NCT03154775	C-CAR011用于B-NHL患者的安全性和效力的研究	难治性或复发性非霍奇金淋巴瘤	生物学：C-CAR011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154775
NCT02944162	CAR-pNK细胞免疫疗法用于复发性/难治性CD33+ AML	急性髓性白血病|急性髓性白血病|成熟型急性髓性白血病|未成熟型急性髓性白血病|ANLL	生物学：抗CD33 CAR-NK细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944162
NCT04768608	PD1整合的抗PSMA CART用于治疗患有去势抵抗性前列腺癌的患者	去势抵抗性前列腺癌	药物：PD1-PSMA-CART细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768608
NCT03483688	评估C-CAR011治疗用于B-NHL受试者的安全性和效力的â...b期研究	B细胞非霍奇金淋巴瘤	生物学：CD19导向的CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483688
NCT02915445	EpCAM CAR-T用于治疗鼻咽癌和乳腺癌	鼻咽TNM分期远处转移（M）的恶性赘生物|复发性乳腺癌	生物学：识别EpCAM的CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915445
NCT04288726	同种异体CD30.CAR-EBVST用于患有复发性或难治性CD30阳性淋巴瘤的患者	结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤，鼻型|经典霍奇金淋巴瘤	生物学：CD30.CAR-EBVST细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04288726
NCT03373097	抗GD2 CART细胞用于受高危和/或复发性/难治性神经母细胞瘤或其它GD2阳性实体瘤影响的儿科患者	神经母细胞瘤|复发性神经母细胞瘤|GD2阳性实体瘤	生物学：GD2-CART01	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373097
NCT02892695	干细胞移植前PCAR-119桥免疫疗法用于患有CD19阳性白血病和淋巴瘤的患者	急性淋巴细胞白血病|慢性淋巴细胞白血病|滤泡性淋巴瘤|套细胞淋巴瘤|B细胞前淋巴细胞白血病|弥漫性大细胞淋巴瘤	生物学：抗CD19 CAR-NK细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892695
NCT04227275	CART-PSMA-TGF†²RDN在患有转移性去势抵抗性前列腺癌的患者中的研究	转移性去势抵抗性前列腺癌	生物学：CART-PSMA-TGF†²RDN|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：阿那白滞素	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04227275
NCT02664363	EGFRvIII CAR T细胞用于新诊断的WHO IV级恶性神经胶质瘤	胶质母细胞瘤|神经胶质肉瘤	生物学：EGFRvIII CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664363
NCT03373071	抗CD19 CAR T细胞用于受复发性/难治性CD19+ ALL和NHL影响的儿科患者	CD19-ALL|CD19-LNH	生物学：CD19-CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373071

图19-16

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04309981	使用针对BCMA的人源化CART（ARI0002h）对患有复发性/难治性多发性骨髓瘤的患者进行蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38抗体的临床试验。	复发性/难治性多发性骨髓瘤	生物学：具有抗BCMA特异性的成人分化自体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04309981
NCT03344705	IM19细胞的安全性和效力评估	血液系统恶性病	生物学：IM19 CAR-T|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344705
NCT04206943	CD19特异性嵌合抗原受体阳性T细胞（CAR-T）在ALL和NHL中的研究	急性淋巴母细胞白血病|非霍奇金淋巴瘤	生物学：Car-T细胞疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206943
NCT03873805	PSCA-CAR T细胞用于治疗患有PSCA+转移性去势抵抗性前列腺癌的患者	去势抵抗性前列腺癌|转移性前列腺癌|IV期前列腺癌AJCC v8|IVA期前列腺癌AJCC v8|IVB期前列腺癌AJCC v8	生物学：表达T淋巴细胞的自体抗PSCA-CAR-4-1BB/TCRζ-CD19t|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：磷酸氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873805
NCT04792489	DALY 2.0 USA MB-CART2019.1用于DLBCL	DLBCL	生物学：MB-CART2019.1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792489
NCT04835519	用于评估功能增强的CD33 CART细胞在患有复发性或难治性急性髓性白血病的受试者中的安全性和耐受性的开放标签、非随机、单组1期研究	急性髓性白血病|复发性白血病|难治性急性髓性白血病	生物学：嵌合抗原受体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04835519
NCT02706392	经基因修饰的T细胞疗法用于治疗患有晚期ROR1+恶性病的患者	造血和淋巴细胞赘生物|恶性实体赘生物|转移性肺非小细胞癌症|转移性 三阴性乳腺癌|复发性急性淋巴母细胞白血病|复发性套细胞淋巴瘤|难治性慢性淋巴细胞白血病|III期肺非小细胞癌症AJCC v7|IIIA期肺非小细胞癌症AJCC v7|IIIB期肺非小细胞癌症AJCC v7|IV期乳腺癌AJCC v6和v7|IV期肺非小细胞癌症AJCC v7|不可切除的肺非小细胞癌	其它：实验室生物标志物分析|生物学：ROR1 CAR特异性自体T淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706392
NCT03599375	使用CD19 CART细胞的免疫疗法用于B细胞急性淋巴母细胞白血病	B细胞白血病	生物学：靶向CD19的CART细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599375
NCT04840875	自体CD7-CAR T细胞用于治疗高危急性T细胞白血病/淋巴瘤的I期临床试验	T细胞淋巴瘤|T细胞白血病	生物学：嵌合抗原受体T细胞治疗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840875

图19-17

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04689659	用于评估供体来源的CD7 CAR T细胞在患有复发性或难治性T细胞恶性病的患者中的效力和安全性的多中心、开放标签、2期研究	T细胞白血病|难治性白血病|复发性白血病	生物学：嵌合抗原受体T细胞治疗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04689659
NCT04142619	评估靶向CS1的UCART在患有复发性/难治性多发性骨髓瘤的患者中的安全性和效力的研究（MELANI-01）	复发性/难治性多发性骨髓瘤	生物学：UCARTCS1A	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04142619
NCT01683279	针对CD19的经基因修饰的自体T细胞用于复发性CD19+急性淋巴母细胞白血病的儿科试验	B细胞白血病	生物学：自体CD19CAR + EGFTt + T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683279
NCT04237428	CD19-CART用于治疗R/R CD19阳性非霍奇金氏淋巴瘤	非霍奇金淋巴瘤	生物学：CD19 CAR-T细胞输注	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04237428
NCT04556266	供体来源的19-28z CAR T细胞在同种异体移植后用于治疗CD19恶性病的I期试验	白血病|淋巴瘤|B细胞淋巴瘤	生物学：CAR T细胞输注	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556266
NCT03840317	Senl_1904A和Senl_1904B嵌合抗原受体T¼CART¼‰T细胞用于治疗r/r急性B淋巴细胞白血病	急性淋巴细胞白血病	生物学：靶向自体CD19的CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840317
NCT04780529	CART疗法用于消化系统肿瘤	消化器官的恶性赘生物	生物学：gucy2c cart细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04780529
NCT04605666	CD19-CAR-T2细胞用于CD19阳性急性淋巴母细胞白血病	复发性急性淋巴母细胞白血病|未缓解的急性淋巴母细胞白血病|成人急性淋巴母细胞白血病	生物学：CD19-CAR-T2细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04605666
NCT04762485	人源化CD7 CAR T细胞疗法用于r/r CD7+急性白血病	T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤|混合表型急性白血病|急性髓性白血病	生物学：人源化CD7 CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04762485
NCT04385173	B7-H3 CAR-T用于治疗患有复发性和难治性胶质母细胞瘤的患者的初步研究	复发性胶质母细胞瘤|难治性胶质母细胞瘤	药物：B7-H3 CAR-T|药物：普莫唑胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385173
NCT03114670	供体来源的抗CD123-CART细胞用于同种异体HSCT后的复发性AML	成人急性髓性白血病	生物学：表达CD123CAR-41BB-CD3ζ-EGFRt的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114670
NCT03240328	嵌合抗原受体（CAR）-T细胞疗法对HIV特异性免疫功能重建的影响	HIV/AIDS	生物学：CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03240328

图19-18

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04150497	UCART22在患有复发性或难治性CD22+ B细胞急性淋巴母细胞白血病的患者中的I期研究（BALLI-01）	B细胞急性淋巴母细胞白血病	生物学：UCART22	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150497
NCT03190278	评估UCART123在患有复发性/难治性急性髓性白血病的患者中的安全性和效力的研究	复发性/难治性急性髓性白血病	生物学：UCART123v1.2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190278
NCT04203459	肠道微生物群调节增强CAR-T对PC的抗肿瘤作用的机制	胰腺癌|肠道微生物群|CAR-T		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04203459
NCT03262298	靶向B细胞恶性病的抗CD22 CAR-T细胞疗法	白血病|淋巴瘤	生物学：抗CD22-CAR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03262298

图19-19

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02761915	抗GD2 T细胞的癌症研究英国试验（1RG-CART）	复发性或难治性神经母细胞瘤	基因：1RG-CART/m^2（剂量水平1）|基因：1RG-CART/m^2（剂量水平2）|基因：1RG-CART/m^2（剂量水平3）|基因：1RG-CART/m^2（剂量水平4）|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|基因：1RG-CART/m^2（剂量水平5）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761915
NCT03275493	人源化CD19 CAR-T细胞和CRS抑制技术用于r/r CD19+急性淋巴母细胞白血病	急性淋巴母细胞白血病|CD19阳性|复发|难治性	生物学：人源化CD19 CAR-T细胞|生物学：人源化CD19 CAR-T细胞和CRS抑制技术	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275493
NCT03298828	CD19 CAR和PD-1敲除工程化T细胞用于CD19阳性恶性B细胞衍生的白血病和淋巴瘤	急性淋巴母细胞白血病|伯基特淋巴瘤	生物学：CD19-CAR和PD-1敲除工程化T细胞|生物学：CD19 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298828
NCT02844062	自体抗EGFRvIII CAR T细胞用于复发性多形性胶质母细胞瘤的初步研究	多形性胶质母细胞瘤	生物学：抗EGFRvIII CAR T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844062
NCT03706547	抗CD19/BCMA双特异性CAR-T细胞疗法用于R/R MM	复发性多发性骨髓瘤|多发性骨髓瘤进展	生物学：抗CD19/SCMA CAR-T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706547
NCT03030001	表达CAR T细胞的PD-1抗体用于间皮素阳性晚期恶性病	成人实体瘤|晚期癌症	生物学：表达间皮素特异性CAR-T细胞的PD-1抗体	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030001
NCT04884984	抗CLL1 CAR T细胞疗法用于CLL1阳性复发性/难治性急性髓性白血病（AML）	急性髓性白血病	生物学：抗CLL1 CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04884984
NCT02799680	同种异体CART-33用于复发性/难治性CD33+ AML	复发性和/或难治性CD33+ AML	生物学：同种异体CART-33	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799680
NCT02799550	同种异体CART-19用于老年复发性/难治性CD19+ ALL	白血病	生物学：同种异体CART-19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550
NCT04106076	UCART123在患有不良遗传风险急性髓性白血病的患者中的I期研究	急性髓性白血病	生物学：UCART123	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106076
NCT04020575	自体huMNC2-CAR44 T细胞用于靶向乳腺癌的切割形式的MUC1（MUC1*）	转移性乳腺癌	生物学：huMNC2-CAR44 CAR T细胞|生物学：huMNC2-CAR44 CAR T细胞@ RP2D	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04020575

图19-20

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03710421	化学疗法后CS1-CART疗法用于治疗患有复发性或难治性CS1阳性多发性骨髓瘤的患者	复发性浆细胞骨髓瘤|难治性浆细胞骨髓瘤	程序：CS1-CAR T疗法|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|程序：白细胞去除术	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710421
NCT03896854	CART-19 T细胞用于CD19阳性复发性或难治性急性髓性白血病（AML）	急性髓性白血病	生物学：CART-19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896854
NCT04094766	双重特异性CD19和CD22 CAR-T细胞免疫疗法用于R/R急性B淋巴细胞白血病的安全性和效力	难治性B急性淋巴母细胞白血病|复发性B急性淋巴母细胞白血病	药物：双重特异性CD19和CD22 CAR-T细胞免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094766
NCT03049449	表达全人抗CD30嵌合抗原受体的T细胞用于治疗表达CD30的淋巴瘤	间变性大细胞淋巴瘤|肠病相关T细胞淋巴瘤|大B细胞淋巴瘤，结外NK-T细胞弥漫性淋巴瘤|外周T细胞淋巴瘤	生物学：抗CD30-CAR T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049449
NCT04923789	ASCT桥接CART细胞疗法用于复发性/难治性B细胞淋巴瘤的研究	复发性非霍奇金淋巴瘤|难治性非霍奇金淋巴瘤		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923789
NCT04099797	C7R-GD2.CAR T细胞用于患有表达GD2的脑肿瘤的患者（GAIL-B）	弥漫性固有桥脑神经胶质瘤|高级别神经胶质瘤|胚胎肿瘤|室管膜肿瘤	基因：(C7R)-GD2.CART细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099797
NCT03545815	CRISPR-Cas9介导的PD-1和TCR基因敲除间皮素导向的CAR-T细胞在患有间皮素阳性多发性实体瘤的患者中的研究。	成人实体瘤	生物学：抗间皮素CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545815
NCT04173988	同种异体CART-19细胞疗法在患有复发性/难治性B细胞急性淋巴母细胞白血病的儿科患者中的研究	儿童B细胞ALL	基因：同种异体CART-19|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173988
NCT02706405	JCAR014和德瓦鲁单抗用于治疗患有复发性或难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤的患者	未另外指定的弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性原发性纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤|难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤|伴有MYC、BCL2和BCL6重排的难治性高级别B细胞淋巴瘤|难治性原发性纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤	生物学：表达自体抗CD19CAR-4-1BB-CD3ζ-EGFRt的CD4+/CD8+中枢记忆T淋巴细胞JCAR014|药物：环磷酰胺|生物学：德瓦鲁单抗|药物：磷酸氟达拉滨|其它：实验室双标志物分析|其它：药理学研究	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706405
NCT03854994	CD19 CAR-T细胞疗法用于复发性/难治性B细胞淋巴瘤和B细胞急性淋巴母细胞白血病	B细胞淋巴瘤|B细胞急性淋巴母细胞白血病	生物学：抗CD19 CAR-T细胞注射	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854994

图19-21

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02842138	自体CD19 CART细胞用于复发性或难治性B细胞淋巴瘤	B细胞淋巴瘤	生物学：自体抗CD19 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842138
NCT03473496	CAR-T细胞疗法用于复发性/难治性多发性骨髓瘤	复发性/难治性多发性骨髓瘤（MM）	生物学：CART疗法用于复发性/难治性多发性骨髓瘤	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473496
NCT02930993	抗间皮素CAR T细胞用于患有复发性或转移性恶性肿瘤的患者	间皮素阳性肿瘤	生物学：抗间皮素CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930993
NCT03283631	脑内EGFR-vIII CAR-T细胞用于复发性GBM	复发性胶质母细胞瘤|复发性神经胶质肉瘤	生物学：EGFRvIII-CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283631
NCT04134325	CD30.CAR T细胞疗法后PD-1抑制剂用于复发性/难治性霍奇金淋巴瘤的研究	复发性霍奇金淋巴瘤|难治性霍奇金淋巴瘤	生物学：纳武单抗|生物学：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134325
NCT02431988	CAR19 T细胞作为同种异体移植的最佳桥梁的评估	弥漫性大B细胞淋巴瘤	程序：白细胞去除术|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|生物学：CAR19 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431988
NCT02134262	使用CD19 CAR基因转导的T淋巴细胞的基因疗法用于B细胞非霍奇金淋巴瘤	复发性或难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤	药物：环磷酰胺或苯达莫司汀|基因：剂量水平-1|基因：剂量水平1|基因：剂量水平2|基因：剂量水平3	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134262
NCT03635632	C7R-GD2.CART细胞用于患有复发性或难治性神经母细胞瘤和其它GD2阳性癌症的患者（GAIL-N）	复发性神经母细胞瘤|难治性神经母细胞瘤|复发性骨肉瘤|复发性尤文肉瘤|复发性横纹肌肉瘤|葡萄膜黑色素瘤|叶状乳腺肿瘤	基因：C7R-GD2.CART细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635632
NCT02935543	CART19用于在ALL早期治疗期间患有最小残留疾病的成人患者	急性淋巴母细胞白血病	生物学：CART 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543
NCT04626739	CAR-T细胞用于治疗患有复发性或难治性NHL的患者	难治性惰性成人非霍奇金淋巴瘤	药物：CD19 CAR-T|药物：CD22 CAR-T|药物：CD19+CD22 CAR-T|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626739
NCT02650414	CD22重定向自体T细胞用于ALL	B细胞白血病|B细胞淋巴瘤	生物学：用慢病毒载体转导以表达抗CD22 scFv TCRz:41BB的CART22细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650414
NCT03721068	靶向GD2的CAR T细胞和IL-15+iRES天蛋白酶9用于复发性/难治性神经母细胞瘤或复发性/难治性骨肉瘤的研究	神经母细胞瘤|骨肉瘤	生物学：iC9.GD2.CAR.IL-15 T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721068

图19-22

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04067414	靶向CD19的嵌合抗原受体T细胞（BZ019）用于复发性和难治性B细胞淋巴瘤的探索性研究	弥漫性大B细胞淋巴瘤|高级别B细胞淋巴瘤|转化性淋巴瘤|原发性纵隔大B细胞淋巴瘤	生物学：BZ019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04067414
NCT02537977	CD19导向的CAR T细胞疗法用于复发性/难治性B细胞恶性病	白血病|淋巴瘤	生物学：CD19导向的CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537977
NCT03602157	表达CD30和CCR4的CAR-T细胞用于r/r CD30+ HL和CTCL的研究	淋巴瘤|免疫系统疾病|免疫增殖性病症|淋巴疾病|淋巴增殖性病症|赘生物|皮肤淋巴瘤|皮肤间变性大细胞淋巴瘤|蕈样肉芽肿|塞扎里综合征（Sezary Syndrome）|淋巴瘤样丘疹病|皮肤T细胞淋巴瘤|灰区淋巴瘤	生物学：ATLCAR.CD30.CCR4细胞|生物学：ALTCAR.CD30细胞|药物：苯达莫司汀|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602157
NCT04289220	PiggyBac转座子工程化T细胞中的抗CD19-CAR用于复发性/难治性B细胞淋巴瘤或B细胞急性淋巴母细胞白血病	B细胞淋巴瘤|B细胞急性淋巴母细胞白血病	生物学：抗CD19 CAR-T细胞注射	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04289220
NCT04700319	CAR-T CD19/CD20用于患有晚期CD19/CD20+ B细胞系复发性或难治性血液系统恶性病的患者	CAR	药物：CD19/CD20 CAR-T细胞输注	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700319
NCT04275154	评估接受CAR-T细胞疗法的患者的免疫参数、神经认知变化、活动水平和驾驶能力	血液系统赘生物		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04275154
NCT04484012	经修饰的免疫细胞（CD19 CAR T细胞）和阿卡替尼（Acalabrutinib）用于治疗复发性或难治性套细胞淋巴瘤	复发性套细胞淋巴瘤|难治性套细胞淋巴瘤	药物：阿卡替尼|生物学：表达CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt的富含Tn/mem的T淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04484012
NCT02976857	评估C-CAR011治疗在DLBCL受试者中的安全性和效力的1期研究	难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤	生物学：C-CAR-011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976857
NCT02617134	CAR-T细胞免疫疗法用于MUC1阳性实体瘤	恶性脑神经胶质瘤|结直肠癌|胃癌	生物学：抗MUC1 CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617134
NCT03473457	CAR-T细胞疗法用于复发性/难治性急性髓性白血病	复发性/难治性急性髓性白血病（AML）	生物学：CART疗法用于急性髓性白血病（AML）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473457
NCT04146051	Descartes-08 CAR-T细胞用于全身性重症肌无力（MG）	全身性重症肌无力	药物：Descartes-08	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146051

图19-23

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02851589	评估PCAR-019用于CD19阳性复发性或难治性白血病和淋巴瘤的效力和安全性的研究	急性淋巴细胞白血病|慢性淋巴细胞白血病|滤泡性淋巴瘤|套细胞淋巴瘤|B细胞前淋巴细胞白血病|弥漫性大细胞淋巴瘤	生物学：PCAR-019（抗CD19 CAR-T细胞）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851589
NCT02819583	CAR-T细胞免疫疗法用于CD19阳性复发性或难治性白血病和淋巴瘤	急性淋巴细胞白血病|慢性淋巴细胞白血病|滤泡性淋巴瘤|套细胞淋巴瘤|B细胞前淋巴细胞白血病|弥漫性大细胞淋巴瘤	生物学：PCAR-019（抗CD19 CAR-T细胞）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819583
NCT03904069	评估FLT3 CAR-T AMG 553用于FLT3阳性复发性/难治性AML的安全性、耐受性和效力的研究	复发性/难治性急性髓性白血病	药物：AMG 553	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03904069
NCT02311621	工程化神经母细胞瘤细胞免疫疗法（ENCIT）-01	神经母细胞瘤|节细胞神经母细胞瘤	生物学：表达EGFRt的患者来源的CD171特异性CAR T细胞（第2代T细胞）|生物学：表达EGFRt的患者来源的CD171特异性CAR T细胞（第3代T细胞）|生物学：表达EGFRt的患者来源的CD171特异性CAR T细胞（长间隔子第2代T细胞）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311621
NCT03617198	CD4 CAR+ ZFN修饰的T细胞用于HIV疗法	Hiv	生物学：CD4 CAR +CCR5 ZFN T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617198
NCT04846439	连续输注CD19和BCMA CAR-T细胞以改善患有AL的患者的PTR	血小板输注难治性|急性白血病缓解期	生物学：CAR-T输注	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04846439
NCT03030976	CD19重定向自体T细胞用于CD19阳性系统性红斑狼疮（SLE）的研究	系统性红斑狼疮（SLE）	药物：环磷酰胺|药物：抗CD19-CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030976
NCT02672501	用于评估靶向CD19的免疫疗法T细胞用于患有复发性或难治性CD19+ B细胞白血病的患者的研究	B细胞白血病	药物：抗CD19-CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02672501
NCT02690545	CD30 CAR用于复发性/难治性CD30+ HL和CD30+ NHL的研究	淋巴瘤|非霍奇金淋巴瘤|免疫系统疾病|免疫增殖性病症|淋巴疾病|淋巴增殖性病症|赘生物|按组织学类型分类的赘生物	生物学：ATLCAR.CD30细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690545
NCT04633148	使用UniCAR02-T细胞和PSMA靶模块（TMpPSMA）在接受针对PSMA标志物阳性癌症的标准系统治疗后患有进展性疾病的患者中进行的剂量递增试验	肾癌|肾盂和输尿管的移行细胞癌|前列腺癌|非小细胞肺癌|乳腺癌|结直肠癌	药物：环磷酰胺（非IMP）|药物：氟达拉滨（非IMP）|药物：UniCAR02-T-pPSMA|药物：UniCAR02-T（IMP）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04633148

图19-24

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04230265	使用UniCAR02-T细胞和CD123靶模块（TM123）在患有血液系统和淋巴系统恶性病的患者中进行的剂量递增试验	急性髓性白血病（AML）|B细胞急性淋巴母细胞白血病（b-ALL）|母细胞性浆细胞样树突状细胞赘生物（BPDCN）	药物：环磷酰胺（非IMP）|药物：氟达拉滨（非IMP）|药物：TM123（IMP）|药物：UniCAR02-T（IMP）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230265
NCT02933775	CD19重定向自体细胞（CAR-CD19 T细胞）	CD19阳性恶性B细胞白血病和淋巴瘤	基因：CAR-CD19 T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933775
NCT01953900	IC9-GD2-CAR-VZV-CTL/难治性或转移性GD2阳性肉瘤和神经母细胞瘤	骨肉瘤|神经母细胞瘤	基因：GD2 T细胞|生物学：VZV疫苗|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953900
NCT02663297	施用T淋巴细胞用于预防淋巴瘤复发	霍奇金病|淋巴瘤|非霍奇金淋巴瘤|免疫系统疾病|免疫增殖性病症|淋巴疾病|淋巴增殖性病症|赘生物|按组织学类型分类的赘生物	药物：ATLCAR.CD30细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663297
NCT04539444	CD19/22 CART细胞与PD-1抑制剂组合用于复发性/难治性B细胞淋巴瘤的研究	复发性非霍奇金淋巴瘤|难治性非霍奇金淋巴瘤	生物学：CD19/22 CART|药物：普雷利珠单抗（Tislelizumab）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04539444
NCT04844086	RPM CD19-mbIL15-CAR-T细胞用于患有晚期淋巴恶性病的患者	B细胞急性淋巴母细胞白血病|复发性非霍奇金氏淋巴瘤|难治性非霍奇金氏淋巴瘤|原发性纵隔大B细胞淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤|滤泡性淋巴瘤|套细胞淋巴瘤|高级别B细胞淋巴瘤	生物学：RPM CD19-mbIL15-CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844086
NCT03146234	CAR-GPC3 T细胞用于患有难治性肝细胞癌的患者	肝细胞癌	基因：CAR-GPC3 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146234
NCT03281551	PZ01治疗用于患有r/r CD19+ B细胞急性淋巴母细胞白血病/B细胞淋巴瘤的效力和安全性	B细胞急性淋巴母细胞白血病|B细胞淋巴瘤	药物：PZ01 CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281551
NCT03159819	CAR-CLD18 T细胞在患有晚期胃腺癌和胰腺腺癌的患者中的临床研究	晚期胃腺癌|胰腺腺癌	基因：CAR-CLD18 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159819
NCT03692429	同种异体SHRINK-使用基于同种异体NKG2D的CYAD-101嵌合抗原受体T细胞的标准化学疗法方案和免疫疗法	不可切除的转移性结肠直肠癌	药物：CYAD-101|药物：FOLFOX|药物：FOLFIRI	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03692429
NCT03716856	CAR-BCMA T在患有难治性或复发性多发性骨髓瘤的患者中的临床研究	难治性或复发性多发性骨髓瘤	基因：CAR-BCMA T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03716856

图19-25

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02050347	表达CAR的激活的T淋巴细胞，同种异体HSCT后复发的CD19+恶性病（CAR-PASCIO）	非霍奇金氏淋巴瘤|B细胞ALL|B细胞CLL	基因：CD19.-CAR-CD28Z T细胞-剂量递增2|基因：CD19.-CAR-CD28Z T细胞-剂量递增I	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050347
NCT03380039	CAR-BCMA T细胞在患有难治性或复发性多发性骨髓瘤的患者中的临床研究	难治性或复发性多发性骨髓瘤	基因：CAR-BCMA T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380039
NCT03685786	CART19细胞治疗B细胞恶性病以及然后自体HSCT的MRD	急性B细胞淋巴细胞白血病|慢性B细胞淋巴细胞白血病|B细胞淋巴瘤	生物学：CART19细胞和自体HSCT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685786
NCT01109095	表达靶向HER2的CAR的CMV特异性细胞毒性T淋巴细胞用于患有GBM的患者	多形性胶质母细胞瘤（GBM）	生物学：HER.CAR CMV-特异性CTL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109095
NCT03642626	MT2017-45：CAR-T细胞疗法用于血红素恶性病	急性淋巴母细胞白血病|大B细胞淋巴瘤	药物：KYMRIAH|药物：YESCARTA|药物：氟达拉滨30 mg/m2 4剂量|药物：环磷酰胺500 mg/m2：2剂量|药物：氟达拉滨30 mg/m2 3剂量|药物：环磷酰胺500 mg/m2：3剂量|药物：氟达拉滨25 mg/m2 3天|药物：环磷酰胺250 mg/m2：3天|药物：Tecartus	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626
NCT01316146	施用T淋巴细胞用于霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤（CART CD30）	非霍奇金氏淋巴瘤|霍奇金氏淋巴瘤	药物：CAR.CD30 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316146
NCT02081937	CART-19免疫疗法用于套细胞淋巴瘤	造血/淋巴癌|B细胞非霍奇金淋巴瘤|套细胞淋巴瘤	生物学：抗CD19-CAR载体转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081937
NCT04923893	硼替佐米、来那度胺和地塞米松（VRd）随后是西达基奥仑赛（Cilta-cel），一种针对BCMA的CAR-T疗法相对于VRd随后是来那度胺和地塞米松（Rd）疗法在患有新诊断的多发性骨髓瘤的未将ASCT计划作为初始疗法的患者中的研究	多发性骨髓瘤	药物：硼替佐米|药物：地塞米松|药物：来那度胺|药物：西达基奥仑赛|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923893
NCT04257175	CAR-T CD19用于具有T 8:21和CD19表达的急性髓性白血病	急性髓性白血病	生物学：CAR-T CD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257175

图19-26

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04181827	一项比较JNJ-68284528，一种针对B细胞成熟抗原（BCMA）的CAR-T疗法相对于泊马度胺（Pomalidomide）、硼替佐米和地塞米松（PVd）或达雷木单抗、泊马度铵和地塞米松（DPd）在患有复发性和亲那度胺难治性多发性骨髓瘤的参与者中的研究	多发性骨髓瘤	药物：JNJ-68284528|药物：泊马度胺|药物：硼替佐米|药物：地塞米松|药物：达雷木单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181827
NCT04318327	BCMA导向的CAR-T细胞疗法用于患有复发性和/或难治性多发性骨髓瘤的成人患者	多发性骨髓瘤	生物学：PHE885	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318327
NCT04088890	自体CD22 CAR T细胞用于患有复发性或难治性B细胞恶性病的成人	B-ALL|B细胞非霍奇金淋巴瘤|DLBCL	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|药物：CD22 CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088890
NCT04196413	GD2 CAR T细胞用于弥漫性固有桥脑神经胶质瘤（DIPG）和脊髓弥漫性中线神经胶质瘤（DMG）	脊髓神经胶质瘤|脑干神经胶质瘤	药物：GD2 CAR T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196413
NCT04088864	CD22-CAR T细胞用于患有B细胞恶性病的儿童和年轻成人	B细胞淋巴瘤|儿科急性淋巴细胞白血病|淋巴瘤	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|药物：自体CD22 CAR T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088864
NCT04257578	阿卡替尼和抗CD19 CAR T细胞疗法用于治疗B细胞淋巴瘤	B细胞非霍奇金淋巴瘤|未另外指定的弥漫性大B细胞淋巴瘤|高级别B细胞淋巴瘤|原发性纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤|滤泡性淋巴瘤向弥漫性大B细胞淋巴瘤转化	药物：阿卡替尼|生物学：阿基仑赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257578
NCT03093168	表达BCMA嵌合抗原受体的T细胞用于多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤	生物学：抗BCMA CAR-T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093168
NCT03774654	CD19.CAR同种异体NKT用于患有复发性或难治性B细胞恶性病的患者（锚定（ANCHOR））	难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤|难治性B细胞小淋巴细胞淋巴瘤|复发性成人ALL|复发性CLL|复发性非霍奇金淋巴瘤	基因：CD19.-CAR-aNKT细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774654
NCT03943472	表达BCMA嵌合抗原受体的T细胞疗法用于复发性/难治性多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤	生物学：抗BCMA CAR-T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|药物：免疫抑制剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943472
NCT04083495	CD30 CAR用于复发性/难治性CD30+ T细胞淋巴瘤	外周T细胞淋巴瘤	生物学：ATL-CAR.CD30 T细胞|药物：苯达莫司汀|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083495

图19-27

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03593109	用于评估靶向CD19和CD22的LCAR-L10D细胞制剂在患有CD19和/或CD22阳性复发性/难治性B细胞淋巴瘤的患者中的安全性、耐受性和效力的单中心临床研究	B细胞淋巴瘤	药物：双重特异性CD19和CD22 CAR-T细胞免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03593109
NCT03070327	含有或不含来那度胺的靶向BCMA的CAR T细胞用于治疗多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤	生物学：EGFRt/BCMA-41BBz CAR T细胞|药物：环磷酰胺|药物：来那度胺。	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070327
NCT03244306	CD22-CAR T细胞免疫疗法用于CD22+白血病和淋巴瘤的1期研究	白血病	生物学：同样表达EGFRt的患者来源的CD22特异性CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244306
NCT03598179	XLCART001治疗用于复发性/难治性/高危B细胞恶性病受试者	B细胞淋巴瘤|B细胞白血病	生物学：嵌合抗原受体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598179
NCT04007978	抗CD22嵌合抗原受体（CAR）修饰的T细胞疗法用于复发性难治性B细胞恶性病	B细胞淋巴瘤|急性淋巴母细胞白血病	基因：第三代CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007978
NCT04034446	CD19-CD22嵌合抗原受体T（CAR-T）细胞用于治疗B细胞急性淋巴母细胞白血病（B-ALL）	复发性或难治性B细胞急性淋巴母细胞白血病	生物学：CD19-CD22 CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034446
NCT04513431	靶向CEA阳性结直肠癌（CRC）的CAR T细胞的临床研究	III期结直肠癌|结直肠癌肝脏转移	生物学：抗CEA-CAR T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513431
NCT03585517	IM23 CAR-T细胞（IM23CAR-T）的安全性和效力评估	AML	药物：IM23	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03585517
NCT04100187	使用CD19 CAR T细胞的免疫疗法用于B细胞淋巴瘤	淋巴瘤	生物学：抗CD19-CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04100187
NCT01716364	抗路易斯Y（LewisY）嵌合抗原受体在骨髓瘤、急性髓性白血病或骨髓增生异常综合征中的安全性研究	多发性骨髓瘤|急性髓性白血病|骨髓增生异常综合征	生物学：抗LeY-scFv-CD28-†¶载体	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716364
NCT03186118	CAR T细胞免疫疗法后T-APC用于CD19+白血病的初步研究	CD 19+急性白血病	生物学：表达截短的CD19的T细胞抗原呈递细胞（T-APC）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186118
NCT03915184	评估CT053用于患有复发性和/或难治性多发性骨髓瘤的患者的临床试验（LUMMICAR研究2）	多发性骨髓瘤	生物学：CT053	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915184

图19-28

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03430011	评估JCARH125在患有复发性和/或难治性多发性骨髓瘤的患者中的安全性和效力的研究	多发性骨髓瘤	生物学：JCARH125|生物学：JCARH125 +阿那白滞素	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430011
NCT04650451	靶向的HER2双开关CAR-T细胞（BPX-603）在患有HER2阳性实体瘤的患者中的安全性和活性研究	HER-2基因扩增|HER2阳性胃癌|HER2阴性乳腺癌|HER2蛋白过表达|成人实体瘤	生物学：嵌合抗原受体（CAR）T细胞疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04650451
NCT01865617	实验室处理的T细胞用于治疗患有复发性或难治性慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤或急性淋巴母细胞白血病的患者	存在CD19阳性赘生细胞|复发性成人急性淋巴母细胞白血病|复发性慢性淋巴细胞白血病|复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性套细胞淋巴瘤|复发性非霍奇金淋巴瘤|复发性小淋巴细胞淋巴瘤|难治性急性淋巴母细胞白血病|难治性慢性淋巴细胞白血病|难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤|难治性套细胞淋巴瘤|难治性非霍奇金淋巴瘤|难治性小淋巴细胞淋巴瘤	生物学：表达自体抗CD19CAR-4-1BB-CD3ζ-EGFRt的T淋巴细胞|其它：实验室生物标志物分析	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865617
NCT03720496	使用CD19-TriCART细胞疗法治疗难治性/复发性非霍奇金淋巴瘤	B细胞非霍奇金淋巴瘤	生物学：CD19-TriCAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720496
NCT03497533	使用TriCAR-T_CD19治疗难治性/复发性非霍奇金淋巴瘤	B细胞非霍奇金淋巴瘤	生物学：TriCAR-T-CD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497533
NCT03056339	脐带血（CB）来源的CAR工程化NK细胞用于B淋巴恶性病	B淋巴恶性病|急性淋巴细胞白血病|慢性淋巴细胞白血病|非霍奇金淋巴瘤	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|药物：美司钠（Mesna）|生物学：iC9/CAR.19/IL15转导的CB-NK细胞|药物：AP1903	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056339
NCT02631044	评估ICAR017在B细胞非霍奇金淋巴瘤中的安全性和药代动力学的研究（TRANSCEND-NHL-001）	非霍奇金淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤|滤泡性淋巴瘤|套细胞淋巴瘤|原发性纵隔B细胞淋巴瘤	生物学：JCAR017（利基迈仑赛）单一剂量方案|生物学：JCAR017（利基迈仑赛）2剂量方案	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631044
NCT04011293	抗CD19嵌合抗原受体T细胞注射（CNCT19）用于治疗分化簇19（CD19）阳性复发性或难治性B细胞恶性病的临床研究	复发性或难治性血液系统恶性病	生物学：CNCT19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04011293

图19-29

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02792114	T细胞疗法用于晚期乳腺癌	乳腺癌|转移性HER2阴性乳腺	药物：环磷酰胺|生物学：靶向间皮素的T细胞|药物：AP1903	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792114
NCT04077866	B7-H3 CAR-T用于复发性或难治性胶质母细胞瘤	复发性胶质母细胞瘤|难治性胶质母细胞瘤	药物： 替莫唑胺|生物学： B7-H3 CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04077866
NCT04406610	CAR-T细胞免疫疗法用于GD2阳性胶质瘤患者	脑神经胶质瘤|CAR-T细胞免疫疗法	生物学：GD2 CAR-T免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04406610
NCT03060356	表达MET scFvCAR的自体T细胞（RNA CART-cMET）	恶性黑色素瘤|乳腺癌	生物学：用RNA抗cMET CAR修饰的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060356
NCT02277522	CD19重定向自体T细胞用于霍奇金淋巴瘤	没有可用的有疗效的治疗选择并且预后有限的霍奇金淋巴瘤	生物学：RNA抗CD19 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522
NCT02729493	评估CAR-T用于肝癌的效力和安全性的研究	肝脏赘生物	生物学：靶向EPCAM的CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729493
NCT02725125	评估CAR-T用于胃癌的效力和安全性的研究	胃赘生物	生物学：靶向EPCAM的CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725125
NCT02735291	评估CAR-T用于复发性或难治性急性非T淋巴细胞白血病的效力和安全性的研究	白血病	生物学：靶向CD19的CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735291
NCT04213469	Quikin CD19-CART用于患有r/r B细胞淋巴瘤的患者	B细胞淋巴瘤	生物学：具有PD1敲除的CD19特异性嵌合抗原受体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04213469
NCT01475058	CD19 CAR T细胞用于同种异体移植后的B细胞恶性病	费城染色体阴性成人前体急性淋巴母细胞白血病|费城染色体阳性成人前体急性淋巴母细胞白血病|复发性成人急性淋巴母细胞白血病|复发性成人弥漫性大细胞淋巴瘤|复发性成人免疫母细胞大细胞淋巴瘤|复发性套细胞淋巴瘤|难治性慢性淋巴细胞白血病	生物学：同种异体巨细胞病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475058
NCT04812691	靶向CD19的CAR T细胞Ï¼ JWCAR029Ï¼‰用于原发性难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤	弥漫性大B细胞淋巴瘤	生物学：JWCAR029（靶向CD19的嵌合抗原受体细胞）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04812691
NCT02728882	评估CAR-T用于复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤的效力和安全性的研究	淋巴瘤	生物学：靶向CD19的CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728882
NCT00924326	CAR T细胞受体免疫疗法用于患有B细胞淋巴瘤的患者	原发性纵隔B细胞淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤|由滤泡性淋巴瘤转化而来的弥漫性大B细胞淋巴瘤|套细胞	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：抗分化簇19（CD19）-CAR PBL|药物：阿地白介素	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924326

图19-30

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04163575	使用CD22 CAR T细胞的免疫疗法用于B细胞淋巴瘤、ALL和CLL	白血病|淋巴瘤	生物学：抗CD22-CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163575
NCT02893189	CAR 19供体淋巴细胞用于同种异体移植后复发的CD19+恶性病	CD19+恶性病；同种异体移植后复发	基因：输注经修饰的CAR19 T细胞（4G7-CARD T细胞）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893189
NCT02546739	使用CD19 CAR T细胞的免疫疗法用于B细胞淋巴瘤、ALL和CLL	白血病|淋巴瘤	生物学：抗CD19-CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546739
NCT02656147	使用CD19 CAR†T细胞的免疫疗法用于B细胞淋巴瘤、ALL和CLL	白血病|淋巴瘤	生物学：抗CD19-CAR †T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656147
NCT03173417	IM19 CAR-T细胞（IM19CAR-T）的安全性和效力评估	白血病	生物学：IM19 CAR-T|药物：氟达拉滨和环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173417
NCT01886976	通过CART-138治疗化学疗法难治性多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤	生物学：CART-138细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886976
NCT03361748	bb2121在患有复发性和难治性多发性骨髓瘤的受试者中的效力和安全性研究	多发性骨髓瘤	生物学：bb2121	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361748
NCT04026737	CART细胞疗法的心血管效应	白血病|淋巴瘤|心脏毒性|心血管危险因素|免疫疗法		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026737
NCT04562298	评估LCAR-M23，一种靶向MSLN的CAR-T细胞疗法在患有复发性和难治性上皮性卵巢癌的患者中的安全性、耐受性和效力的单中心I期临床研究	上皮性卵巢癌	生物学：LCAR-M23细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562298
NCT03356795	CAR-T针对宫颈癌的干预	宫颈癌	生物学：宫颈癌特异性CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356795
NCT03081910	表达第二代CAR的自体T细胞用于治疗表达CD5抗原的T细胞恶性病	T细胞急性淋巴母细胞淋巴瘤|T非霍奇金淋巴瘤|T细胞急性淋巴母细胞白血病	基因：自体CD5.-CAR/28ζ CAR T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|基因：同种异体CD5.CAR/28ζ CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03081910
NCT02159716	CART-meso用于表达间皮素的癌症	转移性胰腺（导管）腺癌|上皮性卵巢癌|恶性上皮性胸膜间皮瘤	生物学：CART-meso	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159716
NCT03196830	CAR-T用于R/R B-NHL	复发性非霍奇金淋巴瘤|难治性非霍奇金淋巴瘤|CAR-T CD19/CD20/CD22/CD30	生物学：CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196830
NCT03323944	CAR T细胞免疫疗法用于胰腺癌	胰腺癌|胰腺的癌症	生物学：huCART-meso细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323944

图19-31

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03054298	CAR T细胞用于表达间皮素的癌症	肺腺癌|卵巢癌|腹膜癌|输卵管癌|胸膜间皮瘤|腹膜间皮瘤	生物学：huCART-meso细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054298
NCT04803929	抗ILT3 CAR-T疗法用于R/R AML（M4/M5）的临床研究	AML M4|AML M5	生物学：抗ILT3 CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04803929
NCT03207178	针对复发性和难治性B细胞淋巴瘤连续输注抗CD19和抗CD20 CAR-T细胞	复发性或难治性B细胞恶性病	生物学：混合CD19/CD20 CAR-T转移	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207178
NCT04677452	JWCAR129，靶向BCMA的CART用于RRMM的剂量探索研究	安全性和效力	生物学：JWCAR129	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04677452
NCT02030847	工程化以含有连接到TCR和4-1BB信号传导结构域的抗CD19的重定向自体T细胞在患有化学疗法抗性或难治性急性淋巴母细胞白血病的患者中的研究	患有复发性或难治性B细胞ALL的患者，没有可用的有疗效的治疗选择	生物学：CART-19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847
NCT03638193	自体T细胞在患有转移性胰腺癌的患者中的研究	胰腺癌	生物学：CART-meso细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638193
NCT03815383	BCMA导向的CAR-T细胞治疗用于患有r/r多发性骨髓瘤的受试者的研究	复发性或难治性多发性骨髓瘤	生物学：C-CAR088	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815383
NCT04134117	替沙仑赛用于原发性CNS淋巴瘤	原发性CNS淋巴瘤|难治性原发性CMS淋巴瘤|复发性原发性CNS淋巴瘤	生物学：替沙仑赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134117
NCT04697940	地西他滨（Decitabine）引导的串联CD19/CD20 CAR T细胞治疗用于r/r B-NHL	复发性和难治性B细胞非霍奇金氏淋巴瘤|地西他滨引导的串联CD19/CD20 CAR T细胞	生物学：地西他滨引导的串联CAR19/20工程化T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697940
NCT03751293	BCMA导向的CAR-T细胞治疗用于患有r/r多发性骨髓瘤的受试者的研究	复发性或难治性多发性骨髓瘤	生物学：C-CAR088	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751293
NCT04863066	第三代CAR-T细胞疗法用于患有HIV-1感染的个人	HIV-1	生物学：CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04863066
NCT04250324	BZ019用于（R/R）大B细胞淋巴瘤的安全性和效力研究	大B细胞淋巴瘤	生物学：BZ019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04250324
NCT03993743	通过肝动脉输注靶向CD147的CAR-T用于非常晚期肝癌的研究	晚期肝细胞癌	生物学：CD147-CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993743

图19-32

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04045847	CD147-CART细胞用于患有复发性恶性神经胶质瘤的患者。	复发性胶质母细胞瘤|CD147阳性	生物学：CD147-CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04045847
NCT04661384	脑肿瘤特异性免疫细胞（IL13Rα2-CAR T细胞）用于治疗柔脑膜胶质母细胞瘤、室管膜瘤或成神经管细胞瘤	柔脑膜转移	生物学：IL13Rα2特异性铰链优化的41BB共刺激CAR载短的表达CD19的自体T淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04661384
NCT03299738	评估C-CAR011在患有B-NHL的受试者中的安全性和效力的研究	难治性或复发性B细胞非霍奇金淋巴瘤	生物学：C-CAR011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299738
NCT03767725	抗BCMA或/和抗CD19 CART细胞治疗复发性多发性骨髓瘤	复发的多发性骨髓瘤	生物学：治疗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767725
NCT04488354	针对使用CLBR001 CAR-T治疗的患者的长期随访研究	复发性/难治性B细胞淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）|滤泡性淋巴瘤（FL）|慢性淋巴细胞白血病（CLL）|边缘区淋巴瘤（MZL）|套细胞淋巴瘤（MCL）|小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）|原发性纵隔大B细胞淋巴瘤|转化性滤泡性淋巴瘤	组合产物：CLBR001和SW109	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488354
NCT03090659	LCAR-B38M细胞用于治疗复发性/难治性（R/R）多发性骨髓瘤	难治性或复发性多发性骨髓瘤	生物学：LCAR-B38M CAR T细胞注射	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090659
NCT04599556	抗CD7 CAR-T细胞疗法用于患有复发性或难治性CD7阳性血液系统恶性病的患者的安全性和效力的临床试验	CD7+急性白血病|CD7+淋巴瘤	生物学：抗CD7 CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599556
NCT04412889	BCMA/CD19双靶标CAR-T细胞免疫疗法用于复发性或难治性MM的研究	多发性骨髓瘤	生物学：BCMA/CD19双重靶标CAR-T细胞免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412889
NCT03792633	huCART19用于儿科B-ALL高危（VHR）亚群的研究	急性淋巴性白血病	生物学：huCART19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03792633
NCT04182581	BCMA/CD19双重靶标CAR-T细胞免疫疗法用于复发性或难治性多发性骨髓瘤的研究	多发性骨髓瘤	生物学：BCMA/CD19双重靶标CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04182581
NCT04276870	CD19重定向自体T细胞的2期试验	患有亚二倍或t（17；19）B-ALL的儿科和年轻成人患者|患有高危KMT2A B-ALL的婴儿|未接受颅骨放疗或骨髓移植的患有中枢神经系统复发的患者	生物学：鼠类CART19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04276870

图19-33

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02744287	靶向PSCA的CAR-T细胞（BPX-601）在患有所选晚期实体瘤的患者中的安全性和活性研究	转移性去势抵抗性前列腺癌|转移性前列腺癌|转移性胰腺导管腺癌|转移性胰腺癌|转移性胰腺腺癌	生物学：BPX-601|药物：利米多赛（Rimiducid）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744287
NCT04660929	CAR-巨噬细胞用于治疗HER2过表达实体瘤	HER2阳性|腺癌|胆管癌|胆道癌|膀胱癌症|乳腺癌|乳腺赘生物|导管癌|肝细胞癌|癌症|非小细胞肺癌|卵巢上皮癌|小细胞癌|鳞状癌|移行细胞癌|结直肠癌|食管胃交界处赘生物|炎性乳腺癌|胃赘生物|恶性赘生物|卵巢赘生物|胰腺癌|HER2阳性实体瘤|HER2阳性乳腺癌|HER-2阳性胃癌|HER-2蛋白过度表达|HER-2基因扩增|前列腺癌|头颈癌|子宫内膜癌|小细胞肺癌	生物学：CT-0508	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660929
NCT03960060	CCT301-59 CAR T疗法在患有复发性或难治性实体瘤的成人受试者中的研究	实体瘤|软组织肉瘤|胃癌|胰腺癌|膀胱癌	生物学：CCT301-59	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960060
NCT03672305	关于c-Met/PD-L1 CAR-T细胞注射用于治疗HCC的效力和安全性的临床研究	原发性肝细胞癌	生物学：c-Met/PD-L1 CAR-T细胞注射	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03672305
NCT02924753	CART-19细胞用于B细胞急性淋巴母细胞白血病（B-ALL）的安全性和效力。	B细胞急性淋巴母细胞白血病	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|生物学：CART-19细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753
NCT02465983	自体T细胞在患有转移性胰腺癌的患者中的初步研究	胰腺癌	生物学：CART-meso-19 T细胞|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465983
NCT04553393	地西他滨引导的串联CD19/CD20 CAR-T细胞加表观遗传剂用于侵袭性r/r B-NHL伴巨大肿瘤负担	难治性或复发性侵袭性r/r B-NHL伴巨大肿瘤负担	药物：西达本胺（Chidamide）|药物：地西他滨|药物：西达本胺和地西他滨|生物学：地西他滨引导的串联CAR19/20工程化T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553393
NCT04601831	在对CAR-T反应不完全后‘重新引导’RT用于R/R NHL	非霍奇金淋巴瘤	放射：局灶放射疗法（RT）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04601831
NCT04626765	CAR-T用于患有复发性和难治性急性淋巴母细胞白血病的儿童	儿童急性淋巴母细胞白血病	药物：CD19 CAR-T|药物：CD22 CAR-T|药物：CD19+22|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626765

图19-34

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04119024	调节方案后的经基因修饰的免疫细胞（IL13Rα2 CAR T细胞）用于治疗IIIC或IV期黑色素瘤	临床IV期皮肤黑色素瘤AJCC v8|IL13RA2阳性|转移性黑色素瘤|III期皮肤黑色素瘤|IV期皮肤黑色素瘤	药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨|生物学：IL13Rα2特异性铰链优化的4-1BB共刺激CAR/截短的表达CD19的自体TN/MEM细胞|药物：重组白介素-2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119024
NCT02903810	↑±CD19-TCRz-41BB和↑±CD22-TCRz-41BB CAR-T细胞组合转移用于B细胞血液系统恶性病	造血/淋巴癌	生物学：混合CAR-T转移	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903810
NCT04384393	ThisCART19用于患有难治性或复发性B细胞恶性病的患者的安全性和效力	B细胞恶性病	生物学：ThisCART19细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04384393
NCT03752541	BCMA-UCART的效力和安全性评估	多发性骨髓瘤	生物学：BCMA-UCART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752541
NCT03013712	靶向EpCAM阳性癌症的CAR T细胞的临床研究	结肠癌|食管癌|胰腺癌|前列腺癌|胃癌|肝癌	生物学：CAR-T细胞免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013712
NCT04440436	IM19用于复发性或难治性（R/R）非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）患者的安全性和效力的评估	NHL	药物：IM19 CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04440436
NCT02706782	间皮素重定向自体T细胞用于晚期胰腺癌的研究	胰腺癌	药物：TAI-meso-CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706782
NCT04626752	CAR-T细胞用于治疗患有复发性或难治性多发性骨髓瘤的患者	复发性或难治性多发性骨髓瘤	药物：BCMA CAR-T|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626752
NCT04511871	CCT303-406在患有复发性或难治性HER2阳性实体瘤的患者中的I期试验	实体瘤|胃癌|乳腺癌|卵巢癌|肉瘤	生物学：CCT303-406	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04511871
NCT03768310	CD19.CAR-多病毒特异性T（multiVST）用于经受相关同种异体HSCT的患有CD19+ B-ALL或NHL的患者（CARMA）	非霍奇金淋巴瘤|急性淋巴母细胞白血病	生物学：CD19.CAR-多病毒特异性T用于A组|生物学：CD19.-CAR-多病毒特异性T用于B组	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768310
NCT03130712	靶向GPC3的T细胞通过瘤内注射用于晚期HCC的研究（GPC3-CART）	肝细胞癌	药物：GPC3-CART细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130712
NCT02992210	通过4SCAR-GD2治疗GD2阳性实体瘤的研究	实体瘤	基因：4SCAR-GD2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992210
NCT03085173	靶向CD19的“装甲的”CAR T细胞用于患有复发性CD19+血液系统恶性病的患者的试验	慢性淋巴细胞白血病（CLL）|复发性|难治性	生物学：EG-FRt/19-28z/4-1BBL CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085173

图19-35

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02876978	抗GPC3 CAR T用于复发性或难治性肺鳞状细胞癌	肺鳞状细胞癌	基因：CAR-GPC3 T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876978
NCT04053062	LIGHT-PSMA-CART用于治疗患有去势抵抗性前列腺癌的患者	去势抵抗性前列腺癌	生物学：LIGHT-PSMA-CART细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04053062
NCT03229876	CD19-UCART的安全性和效力评估	急性淋巴母细胞白血病（ALL）|非霍奇金淋巴瘤（NHL）	生物学：CD19-UCART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229876
NCT02735083	评估先前被施用UCART19的患有晚期淋巴恶性病的患者的长期安全性的研究	晚期淋巴恶性病	生物学：UCART19 随访	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735083
NCT02685670	†±CD19-TCRz-CD28和† +CD19-TCRz-CD137 CAR-T细胞的竞争性转移用于B细胞白血病/淋巴瘤	造血/淋巴癌|缓解期成人急性淋巴母细胞白血病|B细胞成人急性淋巴母细胞白血病|B细胞慢性淋巴细胞白血病|复发性成人弥漫性大细胞淋巴瘤|复发性I级滤泡性淋巴瘤|复发性2级滤泡性淋巴瘤|复发性3级滤泡性淋巴瘤|复发性套细胞淋巴瘤|难治性慢性淋巴细胞白血病|III期成人弥漫性大细胞淋巴瘤|III期慢性淋巴细胞白血病|III期I级滤泡性淋巴瘤|III期2级滤泡性淋巴瘤|III期3级滤泡性淋巴瘤|III期套细胞淋巴瘤|IV期成人弥漫性大细胞淋巴瘤|IV期慢性淋巴细胞白血病|IV期1级滤泡性淋巴瘤|IV期2级滤泡性淋巴瘤|IV期3级滤泡性淋巴瘤|IV期套细胞淋巴瘤	生物学：抗CD19 CAR-T|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685670
NCT03110640	抗CD19 CAR T输注与同种异体干细胞移植组合用于B细胞白血病/淋巴瘤	B细胞成人急性淋巴母细胞白血病|B细胞慢性淋巴细胞白血病|缓解期成人急性淋巴母细胞白血病|造血/淋巴癌|难治性慢性淋巴细胞白血病	生物学：抗CD19 CAR-T|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110640
NCT04534634	IFN-†±与CAR-T细胞疗法组合用于复发性和难治性急性淋巴母细胞白血病 ‖¼^R/R-ALL‖¼‰的研究	B细胞急性淋巴母细胞白血病	组合产物：IFN-†±与CAR-T细胞疗法组合	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534634
NCT04881240	CD19导向的同种异体记忆T细胞疗法用于复发性/难治性CD19+白血病的研究	复发性急性淋巴母细胞白血病|难治性急性淋巴母细胞白血病|儿科急性ALL	生物学：CD19-CAR(记忆)T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：美司钠|装置：CliniMACS|程序：白细胞去除术	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04881240

图19-36

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03765177	CLIC-1901用于治疗患有复发性/难治性CD19阳性血液系统恶性病的患者	急性淋巴母细胞白血病|非霍奇金氏淋巴瘤	生物学：CLIC-1901	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765177
NCT03338972	使用BCMA CAR-T细胞的免疫疗法用于治疗患有BCMA阳性复发性或难治性多发性骨髓瘤的患者	复发性浆细胞骨髓瘤|难治性浆细胞骨髓瘤	生物学：表达自体抗BCMA-CAR的CD4+/CD8+ T淋巴细胞FCARH143|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|其它：实验室生物标志物分析|程序：白细胞去除术	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338972
NCT02715362	GPC3重定向自体T细胞用于晚期HCC的研究	肝细胞癌	药物：TAI-GPC3-CART细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715362
NCT02650999	派姆单抗用于在CAR-T细胞疗法治疗复发性或难治性淋巴瘤后无应答或复发的患者	CD19+弥漫性大B细胞淋巴瘤|滤泡性淋巴瘤|套细胞淋巴瘤	药物：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999
NCT02794246	ASCT后CART-19用于多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤	生物学：CART-19细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794246
NCT02862704	MG7重定向自体T细胞用于晚期MG7阳性肝脏转移（MG7-CART）的研究	肝脏转移	生物学：MG7-CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862704
NCT03366324	抗CD19 CAR-T疗法与HSCT组合用于治疗MRD+ B细胞恶性病	急性淋巴母细胞白血病|B细胞淋巴瘤	基因：第二代CAR-T细胞|程序：造血干细胞移植	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366324
NCT04148430	阿那白滞素用于预防或治疗接受CAR-T细胞疗法的患者的严重副作用的研究	B细胞ALL|B细胞淋巴瘤|B细胞非霍奇金淋巴瘤	药物：阿那白滞素	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148430
NCT03366350	抗CD19 CAR-T疗法桥接HSCT用于CD19+ B细胞恶性病	急性淋巴母细胞白血病|B细胞淋巴瘤	程序：同种异体造血干细胞移植	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366350
NCT03060343	Zeushield细胞毒性T淋巴细胞（Z-CTL）用于复发性或难治性非小细胞肺癌（NSCLC）	非小细胞肺癌	生物学：Zeushield细胞毒性T淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060343
NCT01853631	表达第2代或第3代CD19特异性CAR的激活的T细胞，晚期B细胞NHL、ALL和CLL（SAGAN）	非霍奇金淋巴瘤|慢性淋巴细胞白血病|急性淋巴细胞白血病	生物学：CD19 CAR T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853631
NCT03393936	CCT301 CAR-T用于患有复发性或难治性IV期肾细胞癌的成人受试者的安全性和效力	肾细胞癌	生物学：CCT301-38|生物学：CCT301-59	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03393936

图19-37

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03103971	huJCAR014 CAR-T细胞用于治疗患有复发性或难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤或急性淋巴母细胞白血病的成人患者	复发性成人急性淋巴母细胞白血病|复发性B细胞非霍奇金淋巴瘤|复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性原发性纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤|难治性成人急性淋巴母细胞白血病|难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤|难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤|难治性原发性纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤|复发性转化性非霍奇金淋巴瘤|复发性高级别B细胞淋巴瘤伴MYC、BCL2和BCL6重排|难治性高级别B细胞淋巴瘤伴MYC、BCL2和BCL6重排|复发性B急性淋巴母细胞白血病|未另外指定的复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性高级别B细胞淋巴瘤伴MYC和BCL2或BCL6重排|难治性B急性淋巴母细胞白血病|未另外指定的难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤|难治性高级别B细胞淋巴瘤伴MYC和BCL2或BCL6重排	生物学：表达自体抗CD19CAR-4-1BB-CD3ζ-EGFRt的CD4+/CD8+ T淋巴细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|其它：实验室生物标志物分析|程序：白细胞分离术|其它：药理学研究	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103971
NCT03620058	CART22单独或与huCART19组合用于ALL	化学疗法抗性急性淋巴母细胞白血病|难治性急性淋巴母细胞白血病	生物学：CART22-65s细胞|生物学：huCART19细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620058
NCT04287660	BiRd方案与BCMA CAR T细胞疗法组合在新诊断的多发性骨髓瘤（MM）患者中的研究	多发性骨髓瘤	药物：克拉霉素（clarithromycin）、来那度胺、地塞米松和自体BCMA导向的CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04287660
NCT04815356	抗CD22嵌合受体T细胞在患有复发性/难治性毛细胞白血病和变体的患者中的I期研究	毛细胞白血病|毛细胞白血病变体	生物学：CD22CART细胞输注	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04815356
NCT00881920	κ-CD28 T淋巴细胞，慢性淋巴细胞白血病，B细胞淋巴瘤或多发性骨髓瘤，CHARKALL	淋巴瘤|骨髓瘤|白血病	生物学：κ CD28 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881920
NCT04381741	表达IL7和CCL19的CD19 CAR-T与PD1 mAb组合用于复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤	弥漫性大B细胞淋巴瘤	生物学：CD19-7Ã—19 CAR-T加PD1单克隆抗体	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381741
NCT04499573	双特异性CD19/CD22 CAR-T用于治疗患有r/r B-ALL的儿童和年轻成人	B-ALL	药物：CD19/CD22 CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04499573
NCT01460901	供体来源的多病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞用于复发性/难治性神经母细胞瘤的研究	神经母细胞瘤	生物学：GD2 CAR修饰的三病毒（Tri-virus）特异性细胞毒性t细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460901

图19-38

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02159495	经基因修饰的T细胞免疫疗法用于治疗患有复发性/难治性急性髓性白血病和持续性/复发性母浆细胞样树突状细胞赘生物的患者	缓解期成人急性髓性白血病|急性双表型白血病|急性髓性白血病的早期复发|急性髓性白血病的晚期复发|复发性成人急性髓性白血病|继发性急性髓性白血病|母浆细胞样树突状细胞赘生物|急性髓性白血病|成人急性淋巴母细胞白血病|白介素-3受体亚基α阳性|微小残留疾病|难治性急性髓性白血病|未经治疗的成人急性髓性白血病	药物：环磷酰胺|生物学：表达自体CD123CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt的T淋巴细胞|其它：实验室生物标志物分析|生物学：表达同种异体CD123CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt的T淋巴细胞|药物：磷酸氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159495
NCT02746952	UCART19在患有复发性/难治性B细胞急性淋巴细胞白血病的成人患者中的剂量递增研究	B细胞急性淋巴母细胞白血病	生物学：UCART19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02746952
NCT04467853	评估基于CAR-T细胞的药物产品用于治疗晚期胃癌的临床研究	胃癌	生物学：LCAR-C18S细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04467853
NCT03890198	LCAR-C182A细胞用于治疗晚期胃癌和胰腺导管腺癌的1期研究	胃癌|胰腺导管腺癌	生物学：LCAR-C182A细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03890198
NCT03179007	表达MUC1-CAR-T细胞的CTLA-4和PD-1抗体用于MUC1阳性晚期实体瘤	晚期实体瘤	生物学：表达MUC1-CAR-T的抗CTLA-4/PD-1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179007
NCT03182803	表达间皮素-CAR-T细胞的CTLA-4和PD-1抗体用于间皮素阳性晚期实体瘤	晚期实体瘤	生物学：表达mesoCAR-T的CTLA-4/PD-1抗体	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182803
NCT03182816	表达EGFR-CAR-T细胞的CTLA-4和PD-1抗体用于EGFR阳性晚期实体瘤	晚期实体瘤	生物学：表达EGFR-CAR-T的抗CTLA-4/PD-1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182816
NCT01864902	通过CART-33治疗复发性和/或化学疗法难治性CD33阳性急性髓性白血病	复发性成人髓性白血病|化学疗法难治性成人髓性白血病	生物学：CART33细胞|生物学：抗CD33 CART|生物学：抗CD33 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864902
NCT04653493	靶向CD19的CAR T细胞疗法用于患有复发性/难治性B细胞急性淋巴母细胞白血病（ALL）的患者	复发性B细胞急性淋巴母细胞白血病（ALL）|难治性B细胞急性淋巴母细胞白血病（ALL）	生物学：CD19 CAR工程化自体T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：美司钠	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04653493

图19-39

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03579927	CAR.CD19-CD28-ζ-2A-iCasp9-IL15转导的脐带血NK细胞、高剂量化学疗法和干细胞移植用于治疗患有B细胞淋巴瘤的参与者	CD19阳性|套细胞淋巴瘤|复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性滤泡性淋巴瘤|难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤|难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤|难治性滤泡性淋巴瘤	程序：自体造血干细胞移植|药物：卡莫司汀|药物：阿糖胞苷|药物：依托泊苷|生物学：非格司亭（Filgrastim）|药物：美法仑|生物学：利妥昔单抗|生物学：脐带血来源的自然杀伤细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579927
NCT03155191	TBI-1501用于复发性或难治性急性淋巴母细胞白血病的研究	急性成人淋巴母细胞白血病	生物学：TBI-1501	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155191
NCT04561557	CT103A细胞用于复发性/难治性抗体相关神经系统特发性炎性疾病的安全性和效力	自身免疫性疾病|神经系统的自身免疫性疾病|视神经脊髓炎谱系病症	生物学：CT103A细胞|药物：环磷酰胺和氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04561557
NCT01818323	I期试验：头颈癌的T4免疫疗法	头颈癌	其它：瘤内T4免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818323
NCT02315612	抗CD22嵌合受体T细胞用于患有复发性或难治性表达CD22的B细胞恶性病的儿科和年轻成人患者	滤泡性淋巴瘤|ALL|NHL|大细胞淋巴瘤	生物学：CD22-CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315612
NCT04136275	CAR-37 T细胞用于血液系统恶性病	血液系统恶性病|白血病|淋巴瘤|B细胞淋巴瘤|T细胞淋巴瘤|非霍奇金淋巴瘤	生物学：CAR-37 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136275
NCT02782351	人源化CAR-T疗法用于治疗B细胞恶性病	B细胞慢性淋巴细胞白血病	生物学：CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782351
NCT04789408	评估KITE-222在患有复发性/难治性急性髓性白血病的参与者中的安全性的研究	急性髓性白血病	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|生物学：KITE-222	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04789408
NCT02535364	评估JCAR015用于成人B细胞急性淋巴母细胞白血病（B-ALL）的效力和安全性的研究	急性淋巴母细胞白血病	生物学：JCAR015（靶向CD19的CAR T细胞）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535364
NCT04499339	评估自体SLAMF7 CAR-T细胞用于多发性骨髓瘤的可行性、安全性和抗肿瘤活性的I/IIa期临床试验	多发性骨髓瘤	药物：SLAMF7 CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04499339
NCT03166878	评估UCART019在患有复发性或难治性CD19+白血病和淋巴瘤的患者中的研究	B细胞白血病|B细胞淋巴瘤	生物学：UCART019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166878
NCT02963038	CAR-T细胞用于难治性B细胞恶性病	B细胞白血病|B细胞淋巴瘤	生物学：靶向自体CD19的CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963038

图19-40

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03573700	CD19特异性CAR工程化自体T细胞用于治疗复发性/难治性CD19+急性淋巴母细胞白血病的评估	复发的急性淋巴母细胞白血病|难治性急性淋巴母细胞白血病	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：美司钠|装置：CliniMACS|生物学：CD19特异性CAR工程化自体T细胞（SJCAR19产物）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573700
NCT02028455	针对CD19的经基因修饰的T细胞用于复发性/难治性CD19+白血病的儿科和年轻成人试验	CD19+急性白血病	生物学：同样表达EGFRt的患者来源的CD19特异性CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028455
NCT04486872	自体人源化抗分化簇抗原19/20（CD19/CD20）双特异性CAR-T细胞注射的探索性临床试验	弥漫性大B细胞淋巴瘤	生物学：自体人源化抗CD19和抗CD20双特异性CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04486872
NCT03980691	西达本胺与CAT-T或TCR-T细胞疗法组合对HIV-1潜伏储库的影响	HIV/AIDS	生物学：西达本胺和CAT-T或TCR-T细胞疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980691
NCT03068416	靶向CD19的第3代CAR T细胞用于难治性B细胞恶性病	B细胞白血病|B细胞淋巴瘤	生物学：CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068416
NCT03064269	CAR-T疗法用于中枢神经系统B细胞急性淋巴细胞白血病	B细胞急性淋巴细胞白血病	生物学：CD19 CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064269
NCT04303520	抗CD19/CD22双特异性CAR-T细胞疗法用于CD19阳性ALL	CD19阳性ALL	生物学：抗CD19/CD22 CAR-T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303520
NCT03142646	IM19 CAR-T细胞的安全性和效力评估	白血病	生物学：IM19 CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142646
NCT03084380	抗GPC5 CAR-T用于治疗GPC3阳性晚期肝细胞癌（HCC）	肝细胞癌	生物学：逆转录病毒载体转导的自体T细胞以表达抗GPC3-CAR|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03084380
NCT03814447	第四代CART细胞疗法用于难治性复发性卵巢癌	卵巢癌	药物：抗MESO CAR-T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03814447
NCT03271515	使用双特异性CAR-T细胞的免疫疗法用于B细胞淋巴瘤、ALL和CLL	白血病|淋巴瘤	生物学：抗CD19抗CD20双特异性CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271515
NCT02958384	靶向LeY的CAR-T用于髓性恶性病的临床研究	髓性恶性病	生物学：抗LeY-CAR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958384
NCT02958397	靶向CD33的CAR-T用于髓性恶性病的临床研究	髓性恶性病	生物学：抗CD33-CAR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958397

图19-41

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03101709	CART-19细胞用于患有复发性和难治性CD19+B细胞淋巴瘤的患者的安全性和效力	B细胞淋巴瘤	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|生物学：CART-19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101709
NCT03879382	抗CD19/BCMA双特异性CAR-T细胞疗法用于R/R POMES	POMES综合征|复发性和难治性POMES综合征	生物学：抗CD19/BCMA CAR-T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879382
NCT02937103	靶向CD123的CAR-T用于髓性恶性病的临床研究	白血病	生物学：抗CD123-CAR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02937103
NCT02710149	靶向CD20的CAR-T用于B细胞恶性病的临床研究	白血病|淋巴瘤	生物学：抗CD20-CAR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710149
NCT04008394	抗CD30 CAR-T疗法用于患有难治性/复发性淋巴细胞恶性病的患者	成人T细胞淋巴瘤/白血病|间变性大细胞淋巴瘤|血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤|NK/T细胞淋巴瘤|外周T细胞淋巴瘤|霍奇金淋巴瘤	基因：抗CD30 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008394
NCT03375619	接受CAR-20/19-T细胞的患者的长期随访研究	慢性淋巴细胞白血病|非霍奇金B细胞淋巴瘤|小淋巴细胞淋巴瘤	其它：接受CAR-20/19-T细胞的参与者的长期随访	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375619
NCT02954445	靶向BCMA的CAR-T用于B细胞恶性病的临床研究	白血病|淋巴瘤|多发性骨髓瘤	生物学：抗BCMA-CAR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954445
NCT04627740	抗ALPP CAR-T细胞免疫疗法用于卵巢癌和子宫内膜癌	卵巢癌|子宫内膜癌	药物：逆转录病毒载体转导的自体T细胞以表达抗ALPP CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04627740
NCT02958410	靶向CD30的CAR-T用于淋巴细胞恶性病的临床研究	白血病|淋巴瘤	生物学：抗CD30-CAR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958410
NCT03994705	Descartes-11用于多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤	生物学：Descartes-11|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03994705
NCT03467256	CD19T-CAR用于治疗患有r/r B-ALL的儿童和年轻成人	B细胞急性淋巴母细胞白血病|儿科急性淋巴细胞白血病	生物学：嵌合抗原受体T细胞疗法|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|药物：托珠单抗（Tocilizumab）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467256
NCT03559439	靶向CD19的CAR T细胞用于复发性或难治性CD19阳性B细胞恶性病	B细胞恶性病|B细胞淋巴瘤|B细胞急性淋巴母细胞白血病	生物学：CD19 CAR T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559439
NCT03542799	EGFR-IL12-CART细胞用于患有转移性结直肠癌的患者	转移性结直肠癌	生物学：EGFR IL12 CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03542799
NCT04626726	通过CART细胞桥接同种异体造血干细胞移植治疗成人B-ALL	成人B急性淋巴细胞白血病	药物：CD19 CAR-T|药物：CD22 CAR-T|药物：CD19+CD22 CAR-T|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626726
NCT04796675	脐带血来源的抗CD19 CAR工程化NK细胞用于B淋巴恶性病	急性淋巴细胞白血病|慢性淋巴细胞白血病|非霍奇金氏淋巴瘤	药物：氟达拉滨+环磷酰胺+ CAR-NK-CD19细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796675

图19-42

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04823091	自体细胞来源的抗CD7 CAR工程化T细胞用于T淋巴恶性病	T细胞淋巴细胞白血病|T细胞慢性淋巴细胞白血病|T细胞非霍奇金淋巴瘤	药物：氟达拉滨+环磷酰胺+ CAR7-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04823091
NCT03152435	EGFR CART细胞用于患有转移性结直肠癌的患者	EGFR阳性结直肠癌	生物学：EGFR CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152435
NCT04420754	AIC100用于复发性/难治性甲状腺癌的研究	间变性甲状腺癌|复发性/难治性低分化甲状腺癌	生物学：AIC100 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04420754
NCT02935153	靶向CD22的CAR-T用于B细胞恶性病的临床研究	白血病|淋巴瘤	生物学：抗CD22-CAR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935153
NCT04404660	靶向CD19的CAR T细胞疗法在患有复发性或难治性B细胞急性淋巴母细胞白血病（ALL）的成人患者中的研究	复发性或难治性B细胞急性淋巴母细胞白血病	生物学：AUTO1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404660
NCT02822326	CD19-CAR-T2细胞用于患有化学疗法抗性或难治性CD19+急性白血病的患者的I期研究	急性白血病	生物学：CD19-CAR-T2细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822326
NCT03146533	CD19 CART细胞用于患有复发性和难治性CD19+ B细胞淋巴瘤的患者。	B细胞淋巴瘤	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：CD19 CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146533
NCT02737085	靶向CD19和靶向CD20的CAR-T细胞疗法用于弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）的序贯疗法	弥漫性大B细胞淋巴瘤	生物学：抗CD19 CAR-T细胞和抗CD20 CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737085
NCT04503980	1+PD1-MSLN-CAR T细胞用于治疗MSLN阳性晚期实体瘤	结直肠癌|卵巢癌	生物学：1+PD1-MSIN-CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04503980
NCT04489862	1+PD1-MSLN-CAR T细胞用于治疗MSLN阳性晚期实体瘤	非小细胞肺癌|间皮瘤	生物学：1±PD1-MSLN-CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04489862
NCT04215016	自体人源化抗CD19和抗CD20双特异性CAR-T细胞用于患有弥漫性大B细胞淋巴瘤的成人患者的安全性	具有CD19或CD20阳性的复发性或难治性DLBCL患者	生物学：自体人源化抗CD19和抗CD20双特异性CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215016
NCT02443831	CARPALL：使用CD19 CAR T细胞的免疫疗法用于CD19+血液系统恶性病	急性淋巴母细胞白血病|伯基特淋巴瘤	程序：白细胞去除术|药物：淋巴细胞删除和氟达拉滨|药物：淋巴细胞删除和环磷酰胺|生物学：CD19 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443831
NCT02587689	抗粘蛋白1（MUC1）CAR T细胞用于患有MUC1晚期难治性实体瘤的患者的I/II期研究	肝细胞癌|非小细胞肺癌|胰腺癌|三阴性侵袭性乳腺癌	生物学：抗MUC1 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587689
NCT02395250	抗GPC3 CART用于治疗患有晚期HCC的患者	肝细胞癌	生物学：抗GPC3 CAR T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395250

图19-43

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02331693	CAR T细胞用于治疗患有EGFR过表达的恶性神经胶质瘤的患者	晚期神经胶质瘤	生物学： 抗EGFR CAR T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331693
NCT04678336	CD123重定向T细胞用于儿科受试者的AML	复发性急性髓性白血病|儿科急性髓性白血病|难治性急性髓性白血病	生物学：CART123细胞；环磷酰胺；氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04678336
NCT03766126	慢病毒重定向CD123自体T细胞用于AML	复发性急性髓性白血病|成人急性髓性白血病|难治性急性髓性白血病	生物学：CART123细胞；环磷酰胺；氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766126
NCT03574168	CD19-CAR-T细胞用于患有R/R B-ALL的患者	B细胞急性淋巴母细胞白血病	生物学： CD19-CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574168
NCT04186520	CAR-20/19-T细胞用于患有复发性难治性B细胞恶性病的患者	非霍奇金淋巴瘤（NHL）|套细胞淋巴瘤（MCL）	生物学：8/12天产生Car-T细胞|生物学：12天产生Car-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04186520
NCT03747965	PC条件下PD-1基因敲除间皮素导向的CAR-T细胞用于间皮素阳性多发性实体瘤的研究	成人实体瘤	生物学：间皮素导向的CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747965
NCT02623582	CD123重定向自体T细胞用于AML	复发性或难治性急性髓性白血病	生物学：表达自体抗CD 123 CAR TCR/4-1BB的T淋巴细胞|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623582
NCT02968472	4SCAR19细胞用于治疗复发性和难治性B细胞白血病的I期试验	B急性淋巴母细胞白血病	基因： 预防性4SCAR19细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968472
NCT03796390	评估靶向CD123的CAR-T细胞在患有急性髓性白血病的患者中的安全性和效力的研究	急性髓性白血病	生物学： CD123 CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03796390
NCT03885076	γδ T细胞用于AML	急性髓性白血病	程序：采血和骨髓穿刺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03885076
NCT03121625	CAR-T疗法用于复发性或难治性造血和淋巴恶性病	白血病|淋巴瘤	生物学：自体CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121625
NCT03312205	CAR-T细胞用于复发性或难治性造血和淋巴恶性病	白血病|淋巴瘤|骨多发性骨髓瘤（诊断）	生物学： 自体CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312205
NCT04390542	对接受HSCT或CAR-T细胞疗法的患者的护理人员的干预	血癌	行为学：心理教育	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04390542
NCT02794961	针对B细胞血液系统恶性病的靶向CD22的CAR-T疗法	复发性或难治性B细胞恶性病	生物学：CD22 CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794961
NCT04653649	针对CD30（HSP-CAR30）的CAR T细胞用于复发性/难治性霍奇金淋巴瘤和T细胞淋巴瘤。	成人霍奇金淋巴瘤|细胞淋巴瘤	生物学：HSP-CAR30	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04653649
NCT03258047	新型自体CAR-T疗法用于复发性/难治性B细胞淋巴瘤	B细胞淋巴瘤	组合产物：CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258047

图19-44

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03191773	抗CD19 CAR-T细胞免疫疗法用于难治性/复发性B细胞恶性病的研究	急性淋巴细胞白血病|慢性淋巴细胞白血病|淋巴瘤	组合产物：药物和抗CD19 CAR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191773
NCT03318861	评估KITE-585在患有复发性/难治性多发性骨髓瘤的参与者中的安全性和效力的研究	复发性/难治性多发性骨髓瘤	基因：KITE-585|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318861
NCT03960840	CD19特异性CAR-T细胞用于CLL/SLL和DLBCL	慢性淋巴细胞白血病|小淋巴细胞淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤|急性淋巴母细胞白血病	药物：YTB323和依鲁替尼|药物：YTB323单一药剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840
NCT04795882	评估模块化CAR T用于骨髓瘤的活性的新研究	多发性骨髓瘤	生物学：BCMA CAR T细胞|生物学：BCMA/CD19 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795882
NCT02624258	非病毒RNA重定向自体T细胞在患有难治性或复发性霍奇金淋巴瘤的患者中的初步研究	霍奇金淋巴瘤	生物学：CD19 RNA重定向自体T细胞（RNA CART19细胞）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258
NCT03907527	经修饰的免疫细胞（自体CAR T细胞）用于治疗患有晚期复发性铂耐药性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的患者	癌症|铂耐药性卵巢癌|铂耐药性原发性腹膜癌|复发性输卵管癌|复发性卵巢癌|复发性原发性腹膜癌|难治性输卵管癌|难治性卵巢癌|难治性原发性腹膜癌|III期输卵管癌AJCC v8|III期卵巢癌AJCC v8|III期原发性腹膜癌AJCC v8|IIIA期输卵管癌AJCC v8|IIIA期卵巢癌AJCC v8|IIIA期原发性腹膜癌AJCC v8|IIIA1期输卵管癌AJCC v8|IIIA1期卵巢癌AJCC v8|IIIA2期输卵管癌AJCC v8|IIIA2期卵巢癌AJCC v8|IIIB期输卵管癌AJCC v8|IIIB期卵巢癌AJCC v8|IIIB期原发性腹膜癌AJCC v8|IIIC期输卵管癌AJCC v8|IIIC期卵巢癌AJCC v8|IIIC期原发性腹膜癌AJCC v8|IV期输卵管癌AJCC v8|IV期卵巢癌AJCC v8|IV期原发性腹膜癌AJCC v8|IVA期输卵管癌AJCC v8|IVA期	生物学：PRGN-3005 UltraCAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03907527
NCT02666248	对在癌症研究中暴露于基于慢病毒的CART-EGFRvIII基因修饰的细胞疗法产品的受试者的长期随访	在初始CART-EGFRvIII输注后，将对参与本方案的受试者进行至多15年的随访		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666248
NCT04155749	细胞疗法用于多发性骨髓瘤的I期研究的主方案	复发性和难治性多发性骨髓瘤	药物：CART-ddBCMA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155749

图19-45

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02965157	抗CD20-CAR工程化T细胞在患有化学疗法抗性或难治性CD20+淋巴瘤的患者中的初步研究	B细胞淋巴瘤	生物学：CART20	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965157
NCT02713984	靶向HER2阳性癌症的CAR T细胞的临床研究	乳腺癌|卵巢癌|肺癌|胃癌|结直肠癌|神经胶质瘤|胰腺癌	生物学：抗HER2 CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713984
NCT04503538	远程医疗用于细胞因子释放综合征和神经毒性的早期检测	大B细胞淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤|原发性纵隔大B细胞淋巴瘤|高级别B细胞淋巴瘤|滤泡性淋巴瘤	其它：远程医疗访视	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04503538
NCT04670068	靶向B7-H3抗原的自体CAR T细胞用于复发性上皮性卵巢的I期研究	上皮性卵巢癌	药物：CAR.B7-H3|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04670068
NCT03050190	4SCAR19细胞用于治疗复发性和难治性B细胞恶性病的I/II期多中心试验	B细胞恶性病	基因：治疗性4SCAR19细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050190
NCT02132624	靶向CD19的第3代CAR T细胞用于难治性B细胞恶性病-一项I/II期试验。	B细胞淋巴瘤|B细胞白血病	生物学：靶向自体第3代CD19的CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02132624
NCT04008524	CAR-T细胞用于治疗复发性和难治性血液系统恶性病的临床研究	复发性和难治性血液系统恶性病	生物学：CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008524
NCT04430530	4SCAR-T疗法后靶向CD19的免疫疗法	CD19弱性B细胞恶性病	生物学：输注对CD22/CD123/CD38/CD10/CD20具有特异性的4SCAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430530
NCT04016129	靶向GDIS-ALL的CAR-T免疫疗法	B细胞白血病	生物学：4SCAR-CD22/CD123/CD38/CD10/CD20/TSLPR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016129
NCT04359784	阿那白滞素用于预防接受靶向CD19的CAR-T细胞疗法的患有B细胞淋巴瘤的患者的细胞因子释放综合征和神经毒性	B细胞非霍奇金淋巴瘤	生物学：阿那白滞素|生物学：阿基仑赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359784
NCT03125577	靶向血液系统恶性病的CAR-T细胞组合疗法	B细胞恶性病	生物学：4SCAR19和4SCAR22|生物学：4SCAR19和4SCAR38|生物学：4SCAR19和4SCAR20|生物学：4SCAR19和4SCAR123|生物学：4SCAR19和4SCAR70|生物学：4SCAR19和4SCAR30	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125577
NCT02546167	CART-BCMA细胞用于多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤	生物学：CART-BCMA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546167

图19-46

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02030834	工程化以含有连接到TCRz和4-信号传导结构域的抗CD19的重定向自体T细胞在患有化学疗法复发性或难治性CD19+淋巴瘤的患者中的IIa期研究	非霍奇金淋巴瘤（NHL）患者，伴有CD19+ B细胞淋巴瘤	生物学：CART-19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834
NCT04429438	靶向B细胞淋巴瘤的多CAR-T细胞	B细胞淋巴瘤（BCL）	生物学：4SCAR19和4SCAR20/22/70/PSMA/13/79b/GD2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429438
NCT03423706	新模型单倍体造血干细胞移植的临床研究	CD19嵌合抗原受体T细胞|复发性和/或难治性急性淋巴母细胞白血病|单倍体造血干细胞移植	程序：用于r/r B-ALL的单倍体HSCT的新模型	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423706
NCT02215967	靶向B细胞成熟抗原的T细胞用于先前治疗的多发性骨髓瘤的研究	浆细胞骨髓瘤|多发性骨髓瘤	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|生物学：抗B细胞成熟抗原（BCMA）嵌合抗原受体（CAR）T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215967
NCT04893031	托珠单抗对患有COVID-19肺炎的重症监护患者的影响，一项回顾性队列研究	托珠单抗|COVID-19|重症监护|死亡率	药物：托珠单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04893031
NCT03601078	bb2121在患有复发性和难治性多发性骨髓瘤的受试者中以及在患有高危多发性骨髓瘤的受试者中的效力和安全性研究	多发性骨髓瘤	生物学：bb2121	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601078
NCT04442022	含有或不含塞利尼索（Selinexor）的利妥昔单抗-吉西他滨-地塞米松-铂（R-GDP）在患有复发性/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤的患者中的研究	复发性/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤	药物：塞利尼索（组合疗法）|药物：塞利尼索的安慰剂匹配（组合疗法）|药物：利妥昔单抗（组合疗法）|药物：吉西他滨（组合疗法）|药物：地塞米松（组合疗法）|药物：顺铂（组合疗法）|药物：塞利尼索（连续疗法）|药物：塞利尼索的安慰剂匹配（连续疗法）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442022
NCT04051216	SMART CART研究：健康信息技术	急性白血病|淋巴母细胞白血病	行为学：教育信息系统|其它：活动监控|其它：面谈|其它：调查问卷管理|其它：实验室生物标志物分析	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051216

图19-47

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02247609	靶向高危和难治性B细胞淋巴瘤的第4代安全设计CAR T细胞的评估	B细胞淋巴瘤	基因： 抗CD19 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247609
NCT04608487	阿基仑赛（Axi-cel）用于CNS淋巴瘤	淋巴瘤|Cns淋巴瘤	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学： 阿基仑赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608487
NCT03117751	全疗法XVII用于新诊断为患有急性淋巴母细胞白血病和淋巴瘤的患者	急性淋巴母细胞白血病|急性淋巴母细胞淋巴瘤	药物：强的松|药物：长春新碱|药物：道诺霉素|药物：培门冬酶|药物：ErwinaseÂ®|药物：环磷酰胺|药物：阿糖胞苷|药物：巯嘌呤|药物：达沙替尼|药物：甲氨蝶呤|药物：博纳吐单抗|药物：鲁索替尼|药物：硼替佐米|药物：地塞米松|药物：多柔比星|药物：依托泊苷|药物：氯法拉滨|药物：伏立诺他|药物：伊达比星|药物：奈拉滨|药物：硫鸟嘌呤	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117751
NCT04410900	CAR-T细胞疗法后的疫苗应答性	B细胞赘生物	生物学：Wistar狂犬病病毒株PM-1503-3M疫苗|程序：生物样本收集	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410900
NCT04264039	抗CD19 U-CAR-T细胞疗法用于B细胞血液系统恶性病	B细胞急性淋巴母细胞白血病|B细胞淋巴瘤	生物学：抗CD19 UCAR T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|药物：美法仑	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04264039
NCT04747093	诱导的T细胞样NK细胞用于B细胞恶性病	B细胞白血病|B细胞淋巴瘤|B细胞急性淋巴母细胞白血病|复发性B细胞淋巴瘤|难治性B细胞淋巴瘤	生物学： CAR-iTNK细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04747093
NCT04264078	抗CD7 U-CAR-T细胞疗法用于T/NK细胞血液系统恶性病	T细胞白血病|T细胞淋巴瘤	生物学： CD7 UCAR-T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|药物：美法仑	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04264078
NCT04892433	经受CAR-T细胞疗法的患者的组织研究（CAR_21_01）	CAR-T疗法并发症		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892433
NCT03468153	双特异性CD19和CD22 CAR-T细胞免疫疗法用于CD19+CD22+复发性和难治性淋巴瘤	淋巴瘤	生物学：双重特异性CD19和 CD22 CAR-T细胞免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468153
NCT04432649	通过4SCAR-276靶向CD276（B7-H3）阳性实体瘤	实体瘤	生物学：4SCAR-276	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432649
NCT04571138	针对CD22的经基因修饰的T细胞用于复发性/难治性白血病或淋巴瘤的儿科和年轻成人试验	白血病|淋巴瘤	生物学： SCRI-CAR22v2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04571138

图19-48

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02274584	靶向CD30阳性淋巴瘤的CAR-T细胞（4SCAR30273）	淋巴瘤	基因：抗CD30 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274584
NCT03330691	双特异性CD19和CD22 CAR-T细胞免疫疗法用于CD19+CD22+白血病的可行性和安全性研究	白血病|淋巴瘤	生物学：患者来源的CD19和CD22特异性CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330691
NCT03684889	具有全人结合结构域的CD19特异性CAR T细胞用于CD19+白血病或淋巴瘤	白血病|淋巴瘤	生物学：SCRI-huCAR19v1|生物学：SCRI-huCAR19v2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684889
NCT03484702	用于测定JCAR017在患有侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤的成人受试者中的效力和安全性的试验	非霍奇金淋巴瘤	药物：JCAR017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03484702
NCT02786511	对使用bb2121进行治疗的受试者的长期随访	多发性骨髓瘤	药物：安全性和效力评估	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786511
NCT02721407	抗CD22 CAR-T疗法用于CD19难治性或耐药性淋巴瘤患者	复发性成人弥漫性大细胞淋巴瘤|复发性滤泡性淋巴瘤|复发性套细胞淋巴瘤|III/IV期成人弥漫性大细胞淋巴瘤|III/IV期滤泡性淋巴瘤|III/IV期套细胞淋巴瘤	药物：逆转录病毒载体转导的自体T细胞以表达CD22特异性CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721407
NCT03208556	iPD1 CD19 eCAR T细胞用于复发性或难治性B细胞淋巴瘤的安全性和效力	复发性或难治性B细胞淋巴瘤	生物学：iPD1 CD19 eCAR T细胞|药物：氟达拉滨和环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208556
NCT04557436	TT52CAR19疗法用于B细胞急性淋巴母细胞白血病（B-ALL）	B急性淋巴母细胞白血病	药物：PBLTT52CAR19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04557436
NCT04690595	白血病特异性免疫细胞（BAFFR-CAR T细胞）用于治疗复发性或难治性B细胞急性淋巴母细胞白血病	复发性或难治性B细胞急性淋巴母细胞白血病	生物学：BAFFR-CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04690595
NCT04844866	MB-CART2019.1相对于SoC用于淋巴瘤患者的效力和安全性	弥漫性大B细胞淋巴瘤	基因：MB-CART2019.1|药物：R-GemOx或BR加维泊妥珠单抗（polatuzumab vedotin）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844866
NCT03594162	靶向CD19抗原并且含有诱导型胱天蛋白酶9安全开关的CAR T细胞的同情使用	急性淋巴母细胞白血病|免疫系统疾病|免疫增殖性病症	药物：iC9-CAR19细胞|药物：AP1903|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594162
NCT04483778	B7H3 CAR T细胞免疫疗法用于儿童和年轻成人的复发性/难治性实体瘤	儿科实体瘤|生殖细胞肿瘤|视网膜母细胞瘤|肝母细胞瘤|威尔姆斯瘤|横纹肌样瘤|癌|骨肉瘤|尤文肉瘤|横纹肌肉瘤|滑膜肉瘤|透明细胞肉瘤|恶性周围神经鞘瘤|促纤维增生性小圆细胞瘤|软组织肉瘤|神经母细胞瘤|黑色素瘤	生物学：第二代4-1BB†¶ B7H3-EGFRt-DHFR|生物学：第二代4-1BB†¶ B7H3-EGFRt-DHFR（所选）和第二代4-1BB†¶ CD19-Her2tG	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483778

图19-49

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02652910	记忆富集的CAR-T细胞免疫疗法用于B细胞淋巴瘤	复发性成人弥漫性大细胞淋巴瘤|复发性滤泡性淋巴瘤|复发性套细胞淋巴瘤|III期成人弥漫性大细胞淋巴瘤|III期滤泡性淋巴瘤|III期套细胞淋巴瘤|IV期成人弥漫性大细胞淋巴瘤|IV期滤泡性淋巴瘤|IV期套细胞淋巴瘤	药物：CD19.CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652910
NCT03740256	二元溶瘤腺病毒与HER2特异性自体CAR VST组合，晚期HER2阳性实体瘤	膀胱癌|头颈鳞状细胞癌|唾液腺癌|肺癌|乳腺癌|胃癌|食管癌|结直肠癌|胰腺腺癌|实体瘤	生物学：CAdVEC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740256
NCT04684563	huCART19-IL18用于NHL/CLL患者	慢性淋巴细胞白血病|非霍奇金淋巴瘤	生物学：huCART19-IL18	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684563
NCT03618381	EGFR806 CAR T细胞免疫疗法用于儿童和年轻成人的复发性/难治性实体瘤	儿科实体瘤|生殖细胞肿瘤|视网膜母细胞瘤|肝母细胞瘤|威尔姆斯瘤|横纹肌样瘤|癌|骨肉瘤|尤文肉瘤|横纹肌肉瘤|滑膜肉瘤|透明细胞肉瘤|恶性周围神经鞘瘤|促纤维增生性小圆细胞瘤|软组织肉瘤|神经母细胞瘤	生物学：第二代4-1BB†¶ EGFR806-EGFRt|生物学：第二代4-1BB†¶ EGFR806-EGFRt和第二代4 1BB†¶ CD19-Her2tG	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618381
NCT02388828	CART-meso长期随访	接受基于慢病毒的CART-meso疗法的受试者	生物学：基于慢病毒的CART meso疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388828
NCT02842320	表达IL-1RAP蛋白的靶向白血病干细胞用于慢性粒细胞白血病（CML）	慢性髓性白血病	其它：生物样品	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842320
NCT03488160	CAR-T治疗用于复发性/难治性类型淋巴瘤的安全性和有效性	淋巴瘤	生物学：靶向CD19的CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488160
NCT03492268	BCMA-CART用于治疗多发性骨髓瘤的安全性和效力评估	多发性骨髓瘤	生物学：BCMA-CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492268
NCT01722149	重定向T细胞用于治疗（FAP）阳性恶性胸膜间皮瘤	恶性胸膜间皮瘤	基因：重定向T细胞的过继转移	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722149
NCT03811457	使用CD19 CAR T细胞的免疫疗法用于患有复发性或难治性CD19+白血病和淋巴瘤的患者	淋巴瘤 白血病	基因：Welgenalecel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811457
NCT03975907	评估CT053用于患有复发性和/或难治性多发性骨髓瘤的患者的临床试验（LUMMICAR研究1）	多发性骨髓瘤	生物学：CAR-BCMA T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03975907
NCT03914885	同情使用ATLCAR.CD30的再输注	成人霍奇金淋巴瘤	基因：ATLCAR.CD30|药物：苯达莫司汀|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914885
NCT03672318	ATLCAR.CD138细胞用于复发性/难治性多发性骨髓瘤的研究	多发性骨髓瘤|免疫系统疾病	药物：CAR138 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03672318

图19-50

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04903080	HER2特异性CAR-T细胞用于患有室管膜瘤的儿童	室管膜瘤	生物学：HER-2特异性CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04903080
NCT04314843	仑兹鲁单抗（Lenzilumab）和阿基仑赛在患有复发性或难治性大B细胞淋巴瘤的参与者中的研究	复发性/难治性大B细胞淋巴瘤	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|生物学：仑兹鲁单抗|生物学：阿基仑赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04314843
NCT03696784	具有诱导型胱天蛋白酶9安全开关的抗CD19 CAR-T细胞用于B细胞淋巴瘤	淋巴瘤|B细胞淋巴瘤|免疫系统疾病|免疫增殖性病症|淋巴疾病	生物学：iC9-CAR19T细胞药物：苯达莫司汀|药物：氟达拉滨|药物：AP1903|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696784
NCT01626495	CART19细胞用于患有化学疗法抗性或难治性CD19+白血病和淋巴瘤的患者的I/IIA期研究	B细胞白血病|B细胞淋巴瘤	生物学：CART-19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626495
NCT04734678	托珠单抗相对于托珠单抗/英夫利昔单抗用于患有COVID-19相关细胞因子风暴综合征的患者的比较	Covid19|细胞因子风暴|冠状病毒感染	药物：托珠单抗|药物：英夫利昔单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04734678
NCT03226704	白细胞去除术用于CAR或过继细胞疗法制造	白血病|淋巴瘤|急性淋巴母细胞白血病|弥漫性大B细胞淋巴瘤|非霍奇金氏淋巴瘤		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226704
NCT03321123	MB-CART19.1用于患有R/R ALL的患者	前体B淋巴母细胞淋巴瘤/难治性白血病	药物：M8-CART19.1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321123
NCT03016377	施用具有诱导型安全开关的自体CAR-T CD19抗原用于患有复发性/难治性ALL的患者	急性淋巴母细胞白血病|免疫系统疾病|免疫增殖性病症	生物学：iC9-CAR19细胞|药物：利米多赛|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016377
NCT03605238	通过靶向CD19和CD20的串联CAR T细胞治疗复发性和/或难治性AQP4-IgG血清反应阳性NMOSD	视神经脊髓炎谱系病症	生物学：皮质类固醇和串联CART19/20	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03605238
NCT03941626	自体CAR-T/TCR-T细胞免疫疗法用于实体恶性病	食管癌|肝细胞癌|神经胶质瘤|胃癌	生物学：CAR-T/TCR-T细胞免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941626
NCT03389035	转座子操纵的同种异体CARCIK-CD19细胞用于HSCT后患有r/r ALL的儿科和成人患者	复发性急性淋巴母细胞白血病	生物学：CARCIK-CD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389035
NCT03893019	MB-CART20.1黑色素瘤	黑色素瘤（皮肤）	生物学：MB-CART20.1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893019
NCT03638206	自体CAR-T/TCR-T细胞免疫疗法用于恶性病	B细胞急性淋巴母细胞白血病|淋巴瘤|髓性白血病|多发性骨髓瘤|肝细胞瘤|胃癌|胰腺癌|间皮瘤|结直肠癌|食管癌|肺癌|神经胶质瘤|黑色素瘤|滑膜肉瘤|卵巢癌|肾癌	生物学：CAR-T细胞免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638206

图19-51

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04332913	托珠单抗用于治疗SARS-Cov-2相关肺炎的效力和安全性	COVID-19肺炎		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332913
NCT03664635	MB-CART20.1淋巴瘤	复发性或难治性B细胞非霍奇金氏淋巴瘤|非霍奇金氏淋巴瘤|难治性B细胞淋巴瘤|复发性B细胞淋巴瘤	生物学：MB-CART20.1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664635
NCT03853616	MB-CART19.1 r/r CD19+ B细胞恶性病（BCM）	复发性急性淋巴母细胞白血病|复发性B细胞淋巴瘤|难治性B细胞淋巴瘤|复发性慢性淋巴细胞白血病|难治性慢性淋巴细胞白血病	生物学：MB-CART19.1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853616
NCT01318317	外周血干细胞移植后基因工程化淋巴细胞疗法用于治疗患有高危中级B细胞非霍奇金淋巴瘤的患者	复发性成人弥漫性大细胞淋巴瘤|复发性成人弥漫性混合细胞淋巴瘤|复发性成人弥漫性小分裂细胞淋巴瘤|复发性3级滤泡性淋巴瘤|复发性套细胞淋巴瘤	程序：外周血干细胞移植（PBSCT）|生物学：非格司亭|基因：聚合酶链式反应|生物学：利妥昔单抗|生物学：基因工程化淋巴细胞疗法|其它：实验室生物标志物分析|药物：普乐沙福（plerixafor）|程序：自体造血干细胞移植	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318317
NCT04419909	使用CTL019/CTL119重新治疗	B细胞淋巴瘤	药物：CD19重定向自体T细胞（CTL019或CTL119细胞）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419909
NCT03274219	bb21217用于多发性骨髓瘤的研究	多发性骨髓瘤	生物学：bb21217	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274219
NCT03289455	CD19/22 CAR T细胞（AUTO3）用于治疗B细胞急性淋巴母细胞白血病（ALL）	B急性淋巴母细胞白血病|复发性儿童急性淋巴母细胞白血病|难治性儿童急性淋巴母细胞白血病|B细胞急性淋巴母细胞白血病	生物学：AUTO3 CD19/22 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289455
NCT03287817	CD19/22 CAR T细胞（AUTO3）用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤	弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤|DLBCL	生物学：AUTO3	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287817
NCT02625480	评估布基奥仑赛（KTE-X19）在患有复发性/难治性B前体急性淋巴母细胞白血病或复发性/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤的儿科和青少年参与者中的研究	急性淋巴母细胞白血病|复发性非霍奇金淋巴瘤|难治性非霍奇金淋巴瘤	生物学：布基奥仑赛（KTE-X19）|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625480
NCT04880434	评估布基奥仑赛（KTE-X19）在患有复发性/难治性套细胞淋巴瘤的参与者中的效力的研究（队列3）	复发性/难治性套细胞淋巴瘤	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：布基奥仑赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04880434

图19-52

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04888442	pCAR-19B在成人CD19阳性复发性/难治性B-ALL的治疗中的I期研究	复发性急性淋巴母细胞白血病|难治性急性淋巴母细胞白血病	生物学：pCAR-19B细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04888442
NCT03994913	评估CD19 CAR T（CT032）用于患有复发性和/或难治性非霍奇金氏B细胞淋巴瘤的患者的临床试验	难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤|复发性B细胞非霍奇金淋巴瘤	生物学：CAR-CD19 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03994913
NCT04720313	HB10101多发性骨髓瘤	剂量递增和安全性	药物：CART BCMA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04720313
NCT03661554	BCMA纳米抗体CAR T细胞用于患有难治性和复发性多发性骨髓瘤的患者	复发性和难治性多发性骨髓瘤	生物学：BCMA CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661554
NCT04295018	BCMA导向的CAR-T细胞治疗用于患有r/r多发性骨髓瘤的受试者的研究	多发性骨髓瘤	药物：C-CAR088	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295018
NCT02601313	评估布基奥仑赛（KTE-X19）在患有复发性/难治性套细胞淋巴瘤的参与者中的效力的研究	复发性/难治性套细胞淋巴瘤	生物学：布基奥仑赛|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：阿基仑赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601313
NCT02926833	KTE-C19与阿特珠单抗组合用于患有难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）的成人的安全性和效力	难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤	生物学：KTE-C19|生物学：阿特珠单抗|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926833
NCT04706936	新型靶向BCMA的CAR-T细胞疗法用于多发性骨髓瘤	复发性或难治性多发性骨髓瘤	生物学：抗BCMA CAR-T|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04706936
NCT04272151	靶向BCMA的CAR-T疗法用于复发性/难治性多发性骨髓瘤的安全性和效力	多发性骨髓瘤|复发的多发性骨髓瘤|浆细胞赘生物	生物学：BCMA CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272151
NCT04271644	靶向BCMA的CAR-T细胞疗法用于复发性/难治性多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤|浆细胞赘生物|复发的多发性骨髓瘤	生物学：BCMA CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04271644
NCT03690011	使用在自体T细胞上表达的CD7特异性CAR的细胞疗法用于高危T细胞恶性病	T细胞急性淋巴母细胞白血病|T细胞急性淋巴母细胞淋巴瘤|T非霍奇金淋巴瘤	基因：CD7.CAR/28ζ CAR T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690011

图19-53

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03019055	CAR-20/19-T细胞在患有复发性难治性B细胞的患者中的研究	非霍奇金淋巴瘤|B细胞淋巴瘤|慢性淋巴细胞白血病|小淋巴细胞淋巴瘤	生物学：CAR-20/19-T细胞（1.0 x 10^5个CAR-20/19-T细胞/kg）|生物学：CAR-20/19-T细胞（2.5 x 10^5个CAR-20/19-T细胞/kg）|生物学：CAR-20/19-T细胞（7.5 x 10^5个CAR-20/19-T细胞/kg）|生物学：CAR-20/19-T细胞（2.5 x 10^6个CAR-20/19-T细胞/kg）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019055
NCT00889954	Her2和TGFβ细胞毒性T细胞用于治疗Her2阳性恶性病	HER2阳性恶性病	生物学：TGFβ抗性HER2/EBV-CTL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889954
NCT04322292	BCMA导向的CAR-T细胞治疗用于患有r/r多发性骨髓瘤的受试者的研究	多发性骨髓瘤	药物：C-CAR088	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322292
NCT04776330	靶向BCMA的主要CAR-T细胞疗法在复发性/难治性多发性骨髓瘤中的临床研究	多发性骨髓瘤|浆细胞赘生物|复发的多发性骨髓瘤	生物学：靶向BCMA的主要CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04776330
NCT04836507	CRC01用于成人大B细胞淋巴瘤的效力和安全性的研究	复发性大B细胞淋巴瘤|难治性大B细胞淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）|原发性纵隔大B细胞淋巴瘤（PMBCL）|高级别B细胞淋巴瘤|转化性滤泡性淋巴瘤（TFL）	生物学：CRC01|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04836507
NCT02813252	对先前使用JCAR015治疗的患者的长期随访研究	急性淋巴母细胞白血病	基因：JCAR015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813252
NCT03642496	ET019002-T细胞疗法用于难治性/复发性B细胞恶性病的临床研究	B细胞恶性病	生物学：低剂量ET019002-T细胞|生物学：中等剂量ET019002-T细胞|生物学：高剂量ET019002-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642496
NCT04249947	P-PSMA-101 CAR-T细胞用于治疗患有转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）的受试者	去势抵抗性前列腺赘生物|按组织学类型分类的赘生物|前列腺赘生物|前列腺癌|转移性去势抵抗性前列腺癌|赘生物|前列腺赘生物|男性生殖器赘生物|泌尿生殖道赘生物|按部位分类的赘生物|前列腺疾病	生物学：P-PSMA-101 CAR-T细胞|药物：利米多赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249947
NCT04637503	靶向GD2、PSMA和CD276的4SCAR-T疗法用于治疗神经母细胞瘤	神经母细胞瘤	生物学：GD2、PSMA和CD276 CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04637503
NCT03958656	表达抗SLAMF7 CAR的T细胞用于治疗多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤|浆细胞骨髓瘤	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：利米多赛|生物学：抗SLAMF7 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03958656
NCT04556669	靶向患有实体瘤的患者的抗PD-L1装甲的抗CD22 CAR-T/CAR TIL	成人实体瘤|宫颈癌|肉瘤|NSCLC	生物学：自体aPD-L1装甲的抗CD22 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556669

图19-54

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03602612	表达新型全人抗BCMA CAR的T细胞用于治疗多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤|浆细胞骨髓瘤	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|生物学：抗BCMA CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602612
NCT01430390	基因靶向CD19抗原的体外扩增的同种异体爱泼斯坦-巴尔病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞（EBV-CTL）用于B细胞恶性病	急性淋巴细胞白血病|淋巴瘤	生物学：生物/基因修饰的T细胞|药物：基于环磷酰胺的化学疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430390
NCT03288493	P-BCMA-101 Tscm CAR-T细胞用于治疗患有多发性骨髓瘤（MM）的患者	多发性骨髓瘤	生物学：P-BCMA-101 CAR-T细胞|药物：利米多赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288493
NCT03579888	同种异体SCT后的CD19特异性T细胞	具有t(v;11q23.3)的B急性淋巴母细胞白血病；KMT2A重排|复发性B型急性淋巴母细胞白血病|复发性慢性淋巴细胞白血病|未另外指定的复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|复发性套细胞淋巴瘤|复发性非霍奇金淋巴瘤|复发的Ph样急性淋巴母细胞白血病|复发性原发性纵隔（胸腺）大B细胞细胞淋巴瘤|复发性小淋巴细胞淋巴瘤|难治性B急性淋巴母细胞白血病|难治性慢性淋巴细胞白血病|未另外指定的难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤|难治性套细胞淋巴瘤|难治性非霍奇金淋巴瘤|难治性Ph样急性淋巴母细胞白血病|难治性原发性纵隔（胸腺）大B细胞细胞淋巴瘤|难治性小淋巴细胞淋巴瘤	生物学：自体CD19-CD8-CD28-CD3ζ-CAR-mbIL15-HER1t T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579888
NCT03563326	EpCAM CAR-T细胞的腹膜内输注用于晚期胃癌伴腹膜转移（WCH-GC-CART）	胃赘生物|转移赘生物|肿瘤种植	生物学：靶向EpCAM的CAR-T细胞|生物学：化学疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563326
NCT03436771	对先前使用Juno CAR T细胞产品进行治疗的患者的长期随访研究	非霍奇金淋巴瘤|多发性骨髓瘤|慢性淋巴细胞白血病|弥漫性大B细胞淋巴瘤|套细胞淋巴瘤|滤泡性淋巴瘤	基因：JCAR017|基因：JCARH125	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436771
NCT04613557	CYAD-211在患有复发性或难治性多发性骨髓瘤的患者中的安全性、活性和细胞动力学	复发性/难治性多发性骨髓瘤	生物学：CYAD-211|药物：安道生（Endoxan）|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613557
NCT04167696	复发性/难治性急性髓性白血病或骨髓增生异常综合征患者确定CYAD-02的推荐剂量的研究	急性髓性白血病|骨髓增生异常综合征	生物学：CYAD-02|药物：安道生|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04167696

图19-55

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04162756	布基奥仑赛（KTE-X19）用于治疗患有复发性/难治性B细胞恶性病的患者的研究	复发性/难治性套细胞淋巴瘤	生物学：布基奥仑赛（KTE-X19）|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162756
NCT03761056	阿基仑赛作为一线疗法用于患有高危大B细胞淋巴瘤的参与者的效力和安全性	B细胞淋巴瘤	生物学：阿基仑赛|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761056
NCT03624036	布基奥仑赛（KTE-X19）在患有复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病和小淋巴细胞淋巴瘤的成人中的安全性和耐受性	复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病和复发性/难治性小淋巴细胞淋巴瘤	生物学：布基奥仑赛（KTE-X19）|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624036
NCT04355780	儿科造血细胞移植（HCT）接受者和儿科肿瘤患者的呼吸衰竭的免疫学特征	呼吸衰竭|呼吸疾病		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355780
NCT04405778	TAK-102在患有先前治疗的实体瘤的成人中的研究	实体瘤	生物学：TAK-102	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405778
NCT02348216	KTE-C19用于患有难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤的成人的安全性和效力	难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）|复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤|转化性滤泡性淋巴瘤（TFL）|原发性纵隔B细胞淋巴瘤（PMBCL）|高级别B细胞淋巴瘤（HGBCL）	生物学：阿基仑赛|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348216
NCT04109482	评估MB-102用于患有BPDCN的患者的安全性和效力的试验。	母细胞性浆细胞样树突状细胞赘生物（BPDCN）	生物学：MB-102|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04109482
NCT04163302	CD19-PD1-CART细胞用于复发性/难治性B细胞淋巴瘤的安全性和效力研究	B细胞淋巴瘤	生物学：CD19-PD1-CART细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163302
NCT04236011	靶向BCMA和CD19的快速双CAR-T用于BCMA+难治性/复发性多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤	生物学：GC012F注射	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04236011
NCT01860937	基因靶向B细胞特异性抗原CD19的T淋巴细胞用于患有复发性B细胞急性淋巴母细胞白血病的儿科和年轻成人患者	复发性B细胞急性淋巴母细胞白血病	程序：白细胞去除术或收集PBMC|药物：基于环磷酰胺的化学疗法方案|生物学：经修饰的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01860937
NCT04002401	阿基仑赛与利妥昔单抗组合用于患有难治性大B细胞淋巴瘤的参与者的安全性和效力	难治性大B细胞淋巴瘤	生物学：阿基仑赛|药物：利妥昔单抗|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002401

图19-56

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03704298	阿基仑赛与乌托鲁单抗（Utomilumab）组合用于患有难治性大B细胞淋巴瘤的成人的安全性和效力	复发性/难治性大B细胞淋巴瘤	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|生物学：阿基仑赛|生物学：乌托鲁单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704298
NCT03391466	阿基仑赛与标准护理疗法相比用于患有复发性/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤的患者的效力	复发性/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）	生物学：阿基仑赛|药物：在应答者中进行含铂挽救性化学疗法（例如，R-ICE）随后进行高剂量疗法（例如，BEAM）和自体干细胞移植。|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391466
NCT04074330	TAK-981与利妥昔单抗一起给药在患有复发性或难治性CD20阳性非霍奇金淋巴瘤的成人中的研究	非霍奇金淋巴瘤	药物：TAK-981|药物：利妥昔单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074330
NCT04162119	BCMA-PD1-CART细胞用于复发性/难治性多发性骨髓瘤的安全性和效率研究	多发性骨髓瘤	生物学：BCMA-PD1-CART细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162119
NCT03271632	多CART细胞疗法用于治疗多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤	生物学：CART细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271632
NCT02917083	CD30 CAR T细胞，表达CD30的复发性淋巴瘤（RELY-30）	霍奇金氏淋巴瘤|非霍奇金淋巴瘤	基因：CAR T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917083
NCT04429451	PSMA特异性CAR-T细胞疗法	PSMA阳性肿瘤或肿瘤组织	生物学：4SCAR-PSMA T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429451
NCT04617704	靶向BCMA和CD19的快速双CART用于染色体异常高危BCMA+多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤	生物学：GC012F注射	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04617704
NCT04234061	评估替沙仑赛和依鲁替尼组合用于套细胞淋巴瘤的效力和安全性的临床试验	复发性套细胞淋巴瘤	组合产物：依鲁替尼和替沙仑赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234061
NCT03389230	记忆富集的T细胞用于治疗患有复发性或难治性III-IV级神经胶质瘤的患者	胶质母细胞瘤|恶性神经胶质瘤|复发性神经胶质瘤|难治性神经胶质瘤|WHO III级神经胶质瘤	生物学：HER2(EQ)BB†¶/CD19t+ T细胞|其它：实验室生物标志物分析|程序：白细胞去除术	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389230
NCT03483103	利基迈仑赛（JCAR017）作为二线疗法（超越-试点-017006）	非霍奇金淋巴瘤|非霍奇金淋巴瘤|B细胞淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤	生物学：利基迈仑赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483103

图19-57

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03310619	JCAR017组合在患有复发性/难治性B细胞恶性病的受试者中的安全性和效力试验（平台）	非霍奇金淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤|滤泡性淋巴瘤	生物学：JCAR017|药物：德瓦鲁单抗|药物：CC-122|药物：依鲁替尼|药物：CC-220|药物：瑞拉利单抗（Relatlimab）|药物：纳武单抗|药物：CC-99282	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310619
NCT03744676	利基迈仑赛（JCAR017）在门诊场景中用于复发性和难治性（R/R）B细胞非霍奇金淋巴瘤（NHL）的安全性试验（超越-拓展-007）	非霍奇金淋巴瘤|淋巴瘤|B细胞淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤|赘生物|按组织学类型分类的赘生物|淋巴增殖性病症|淋巴疾病|免疫增殖性病症|免疫系统病症	生物学：利基迈仑赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744676
NCT03601442	用于ALL或DLBCL患者的CTL019规格之外MAP	急性淋巴母细胞白血病（ALL）|弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）	生物学：CTL019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442
NCT03568461	替沙仑赛用于患有难治性或复发性滤泡性淋巴瘤的成人患者的效力和安全性	滤泡性淋巴瘤	生物学：替沙仑赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568461
NCT02445248	CTL019在成人DLBCL患者中的效力和安全性的研究	弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）	生物学：CTL019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248
NCT02858310	E7 TCR T细胞用于人乳头瘤病毒相关癌症	乳头瘤病毒感染|宫颈上皮内赘生物|原位癌|外阴赘生物|外阴疾病	生物学：E7 TCR细胞|药物：阿地白介素|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858310
NCT03181126	维奈托克与那维托克（Navitoclax）和化学疗法组合在患有复发性/难治性急性淋巴细胞白血病或复发性/难治性淋巴细胞淋巴瘤的受试者中的研究	急性淋巴母细胞白血病（ALL）|淋巴母细胞淋巴瘤	药物：那维托克|药物：化学疗法|药物：维奈托克	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126
NCT02208362	基因修饰的T细胞用于治疗患有复发性或难治性恶性神经胶质瘤的患者	复发性胶质母细胞瘤|复发性恶性神经胶质瘤|复发性WHO II级神经胶质瘤|复发性WHO III级神经胶质瘤|难治性胶质母细胞瘤|难治性恶性神经胶质瘤|难治性WHO II级神经胶质瘤|难治性WHO III级神经胶质瘤	生物学：IL13Rα2特异性铰链优化的4-1BB共刺激CAR/截短的表达CD19的自体TN/MEM细胞|生物学：IL13Rα2特异性铰链优化的41BB共刺激CAR截短的表达CD19的自体T淋巴细胞|其它：实验室生物标志物分析|程序：磁共振成像|程序：磁共振波谱成像|其它：生命质量评估	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208362

图19-58

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02303821	卡非佐米与诱导化学疗法组合在患有复发性或难治性急性淋巴母细胞白血病的儿童中的研究	急性淋巴母细胞白血病（ALL）	药物：卡非佐米|药物：地塞米松|药物：米托蒽醌|药物：PEG-天冬酰胺酶|药物：长春新碱|药物：鞘内（IT）甲氨蝶呤|药物：鞘内三联疗法（鞘内阿糖胞苷、氢化可的松和甲氨蝶呤）|药物：6-巯嘌呤|药物：环磷酰胺|药物：阿糖胞苷|药物：柔红霉素	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303821
NCT04456959	InO-一项针对患有白血病的英国患者的回顾性研究	前体细胞淋巴母细胞白血病-淋巴瘤	药物：奥英妥珠单抗（Inotuzumab Ozogamicin）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04456959
NCT03648372	TAK-981在患有复发性/难治性实体瘤或非霍奇金淋巴瘤（NHL）的参与者中的研究	赘生物|淋巴瘤|血液系统赘生物	药物：TAK-981	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648372
NCT01188343	台湾幼儿接种麻疹-腮腺炎-风疹疫苗与日本脑炎嵌合病毒疫苗的研究	日本脑炎|麻疹|腮腺炎|风疹	生物学：日本脑炎嵌合病毒：麻疹、腮腺炎和风疹活病毒减毒疫苗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188343
NCT03651128	bb2121相对于标准方案在患有复发性和难治性多发性骨髓瘤（RRMM）的受试者中的效力和安全性研究	多发性骨髓瘤	生物学：bb2121|药物：达雷木单抗|药物：泊马度胺|药物：地塞米松|药物：硼替佐米|药物：伊沙佐米|药物：来那度胺|药物：卡非佐米|药物：埃罗妥珠单抗（Elotuzumab）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651128
NCT04539366	在患有复发性/难治性骨肉瘤和神经母细胞瘤的儿童、青少年和年轻成人中测试一种新的免疫细胞疗法，靶向GD2的经修饰的T细胞（GD2CART），GD2-CAR PERSIST试验	复发性神经母细胞瘤|复发性骨肉瘤|难治性神经母细胞瘤|难治性骨肉瘤	药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨|生物学：表达GD2-CAR的自体T淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04539366
NCT01644565	嵌合疫苗用于预防ETEC腹泻的安全性研究	大肠杆菌感染	生物学：重组菌毛粘附素dsc14CfaE sCTA2/LTB5|生物学：重组菌毛粘附素dscCfaE|生物学：改性大肠杆菌热不稳定肠毒素LTR192G	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644565
NCT02580747	通过CART-meso治疗复发性和/或化学疗法难治性晚期恶性病	恶性间皮瘤|胰腺癌|卵巢肿瘤|三阴性乳腺癌|子宫内膜癌|其它间皮素阳性肿瘤	生物学：抗meso-CAR载体转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580747

图19-59

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT01935843	化学疗法治疗难治性人表皮生长因子受体-2（HER-2）阳性晚期实体瘤	晚期HER-2阳性实体瘤|化学疗法难治性HER-2抗体抑制剂疗法难治性	生物学：CART-HER-2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01935843
NCT01869166	化学疗法治疗难治性EGFR（表皮生长因子受体）阳性晚期实体瘤（CART-EGFR）	晚期EGFR阳性实体瘤	生物学：CART-EGFR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01869166
NCT02541370	通过CART133治疗复发性和/或化学疗法难治性晚期恶性病	肝癌|胰腺癌|脑肿瘤|乳腺癌|卵巢癌|结直肠癌|急性髓性和淋巴性白血病	生物学：抗CD133-CAR载体转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541370
NCT01864889	通过CART19治疗复发性和/或化学疗法难治性B细胞恶性病	造血/淋巴癌|缓解期成人急性淋巴母细胞白血病|B细胞成人急性淋巴母细胞白血病|B细胞慢性淋巴细胞白血病|前淋巴细胞白血病|复发性成人弥漫性大细胞淋巴瘤|复发性1级滤泡性淋巴瘤|复发性2级滤泡性淋巴瘤|复发性3级滤泡性淋巴瘤|复发性套细胞淋巴瘤|难治性慢性淋巴细胞白血病|III期成人弥漫性大细胞淋巴瘤|III期慢性淋巴细胞白血病|III期1级滤泡性淋巴瘤|III期2级滤泡性淋巴瘤|III期3级滤泡性淋巴瘤|III期套细胞淋巴瘤|IV期成人弥漫性大细胞淋巴瘤|IV期慢性淋巴细胞白血病|IV期1级滤泡性淋巴瘤|IV期2级滤泡性淋巴瘤|IV期3级滤泡性淋巴瘤|IV期套细胞淋巴瘤	生物学：抗CD19-CAR载体转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889
NCT00291447	111In-ch806用于患有表达806抗原的晚期肿瘤的患者	赘生物	生物学：ch806	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00291447
NCT02772822	比较S-CHOP（环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松）相对于R-CHOP用于未治疗的CD20（分化簇抗原20）阳性DLBCL患者的效率和安全性的研究	弥漫性大B细胞淋巴瘤	药物：SCT400加CHOP|药物：利妥昔单抗加CHOP	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772822
NCT00433446	抗IL-6嵌合单克隆抗体S0354用于患有对激素疗法无应答的转移性前列腺癌的患者	前列腺癌	生物学：CNTO 328	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433446

图19-60

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT00735644	ChimeriVaxâ，c-日本脑炎疫苗在泰国和菲律宾幼儿中的研究	日本脑炎|甲型肝炎	生物学：日本脑炎疫苗|生物学：日本脑炎疫苗（Acambis公司（Acambis））|生物学：甲型肝炎疫苗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735644
NCT03196414	靶向CD138/BCMA/CD19/更多抗原（CART-138/BCMA/19/更多）的T细胞用于化学疗法难治性和复发性多发性骨髓瘤的研究	多发性骨髓瘤	生物学：CART-138/BCMA/19/更多	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196414
NCT01140373	靶向前列腺特异性膜抗原（PSMA）的自体T细胞的过继转移用于去势转移性前列腺癌（CMPC）	前列腺癌	生物学：工程化自体T细胞|药物：环磷酰胺生物学：工程化自体T细胞|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140373
NCT02973672	SGM-101在患有结肠癌、直肠癌或胰腺癌的患者中的I期	结肠癌|直肠癌|胰腺癌|转移性结直肠癌|复发性结直肠癌	药物：SGM-101	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973672
NCT01040000	QUILT-3.019：NPC-1C嵌合单克隆抗体用于治疗胰腺癌和结直肠癌的2期研究	转移性胰腺癌|转移性结直肠癌	药物：NPC-1C/NEO-102	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040000
NCT01493453	CD19特异性T细胞用于CD19阳性恶性病的I期研究	CD19阳性非霍奇金淋巴瘤	基因：aCD19z细胞、IL2、预处理的环磷酰胺和氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493453
NCT01044069	使用基因靶向B细胞特异性抗原CD19的自体T细胞治疗前体B细胞急性淋巴母细胞白血病（B-ALL）	白血病|急性淋巴母细胞白血病	生物学：靶向基因修饰的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044069

图19-61

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04729543	用于治疗黑色素瘤和头颈癌的MAGE-C2 TCR T细胞试验	黑色素瘤|葡萄膜黑色素瘤|头颈癌	生物学：使用自体MC2 TCR T细胞的过继疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729543
NCT03925896	LMP2抗原特异性TCR T细胞疗法用于复发性和转移性NPC患者的I期试验	鼻咽癌	药物：LMP2抗原特异性TCR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03925896
NCT04476251	E7 TCR T细胞诱导免疫疗法用于IIB-IVA期宫颈癌	子宫颈赘生物	生物学：E7 TCR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04476251
NCT02654821	T细胞受体基因疗法用于转移性黑色素瘤的研究	IV期皮肤黑色素瘤|眼部黑色素瘤	生物学：TCR转导的T细胞|程序：活检|程序：采血	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654821
NCT04368182	AFP特异性T细胞受体转导的T细胞注射液（C-TCR055）用于不可切除的肝细胞癌	肝细胞癌	生物学：自体C-TCR055	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04368182
NCT04015336	E7 TCR细胞诱导免疫疗法用于II期和III期HPV相关口咽癌	乳头瘤病毒感染|口咽赘生物	生物学：E7 TCR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015336
NCT04044950	新辅助E7 TCR T细胞免疫疗法用于交界可切除和不可切除的I期HPV相关口咽癌的II期研究	乳头瘤病毒感染|口咽赘生物	生物学：E7 TCR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044950
NCT03326921	HA-1 T TCR T细胞免疫疗法用于治疗在供体干细胞移植后患有复发性或难治性急性白血病的患者	骨髓单核细胞白血病|复发性急性双表型白血病|复发性急性未分化白血病|复发性儿童急性淋巴母细胞白血病|复发性儿童急性髓性白血病|难治性急性淋巴母细胞白血病|难治性成人急性淋巴母细胞白血病|BCR-ABL1阳性急变期慢性髓性白血病|复发性急变浆细胞样	生物学：表达HA1-特异性TCR的CD8+和CD4+供体记忆T细胞|药物：氟达拉滨|其它：实验室生物标志物分析	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326921
NCT03971747	AFP特异性T细胞受体转导的T细胞注射液（C-TCR055）用于不可切除的肝细胞癌	肝细胞癌	生物学：AFP特异性T细胞受体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971747
NCT04677088	TCR重定向T细胞治疗用于在肝脏移植后患有复发性HBV相关肝细胞癌的患者	复发性肝细胞癌	生物学：TCR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04677088
NCT03778814	TCR-T细胞用于肺癌和其它实体瘤的免疫疗法	非小细胞肺癌|成人实体瘤	生物学：TCR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778814

图20-1

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02550535	基因修饰的WT1 TCR疗法在MDS和AML患者中的I/II期研究	骨髓增生异常综合征（MDS）|急性髓性白血病（AML）	基因：自体WT1 TCR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02550535
NCT04411134	E7 TCR T细胞免疫疗法用于高级别宫颈上皮内瘤形成	宫颈上皮内瘤形成	生物学：E7 TCR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04411134
NCT02988258	使用供体来源的CMV特异性T细胞的过继免疫疗法用于同种异体HSCT接受者的研究	血液系统恶性病|CMV感染	基因：CMV-TCR转导的供体来源的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988258
NCT04146298	突变的KRAS G12V特异性TCR转导的T细胞疗法用于晚期胰腺癌	胰腺癌|胰腺赘生物|胰腺导管腺癌|晚期癌症	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|生物学：突变的KRAS G12V特异性TCR转导的自体T细胞|药物：抗PD-1单克隆抗体	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146298
NCT03462316	NY-ESO-1特异性T细胞受体（TCR）T细胞用于肉瘤	骨肉瘤|软组织肉瘤	生物学：NY-ESO-1Ï¼‘ TCR亲和力增强特异性T细胞疗法Ï¼‰	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462316
NCT03029273	NY-ESO-1 TCR Ï¼‘TAEST16001Ï¼‰用于患有晚期NSCLC的患者	复发性非小细胞肺癌	药物：环磷酰胺和氟达拉滨|生物学：抗NY-ESO-1 TCR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029273
NCT03899415	TCR重定向T细胞疗法用于患有HBV相关HCC的患者	肝细胞癌	生物学：TCR重定向T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899415
NCT03047811	靶向NY-ESO-1 T细胞受体（TCR）基因修饰的自体T细胞治疗晚期实体瘤的研究	晚期恶性实体瘤	其它：TCR-T细胞疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047811
NCT03937791	使用E7 T细胞受体T细胞的免疫疗法用于外阴高级别鳞状上皮内病变	外阴鳞状上皮内病变|鳞状细胞赘生物|外阴HSIL	生物学：E7 T细胞受体（TCR）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937791
NCT03648697	EBV-TCR-TÏ¼‘YT-E001Ï¼‰用于患有EBV阳性复发性或转移性NPC的患者	鼻咽癌	生物学：EBV-TCR-T（YT-E001）细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648697
NCT02686372	TCR重定向T细胞输注用于预防肝脏移植后肝细胞癌复发	肝细胞癌	其它：生物学：HBV抗原特异性TCR重定向T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02686372
NCT01810120	评估TCRαβ耗竭移植物在受ALL或AML影响并接受HSCT的小儿中的效力的试验	急性淋巴母细胞白血病|急性髓性白血病-AML|非霍奇金淋巴瘤|骨髓增生异常综合征	生物学：TCRαβ T细胞耗竭	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810120
NCT04153279	CMV-TCR-T细胞用于HSCT后的CM病毒感染	同种异体HSCT后的CMV感染或再激活	生物学：CMV-TCR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04153279
NCT03197025	使用E6 T细胞受体（TCR）T细胞的免疫疗法用于外阴高级别鳞状上皮内病变	人乳头瘤病毒|HPV-16|高级别鳞状上皮内病变	药物：阿地白介素|生物学：E6 T细胞受体（TCR）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197025

图20-2

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02719782	TCR重定向T细胞输注在肝脏移植后患有复发性HBV相关HCC的受试者中的研究	复发性肝细胞癌	生物学：生物学：TCR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719782
NCT04156217	EBV-TCR-T细胞用于HSCT后的EB病毒感染	同种异体HSCT后血液EBV和EBV阳性PTLD	生物学：EBV-TCR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156217
NCT01621724	WT1 TCR基因疗法用于白血病：一项I/II期安全性和毒性研究	急性髓性白血病|慢性髓性白血病	基因：WT1 TCR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621724
NCT03575767	TCR库的特性和动力学用于在同种异体HSCT后患有血液系统恶性病的患者	血液系统赘生物|造血干细胞移植|移植物抗宿主病|复发	其它：清髓性造血干细胞移植	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575767
NCT02327351	来自单倍体相合和无关供体的针对HSCT的TCRα/β耗竭用于治疗PID	原发性免疫缺陷病症|造血干细胞移植	其它：生物学：TCRαβ T细胞耗竭	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327351
NCT04139057	EBV特异性抗PD1 TCR-T细胞用于治疗EBV阳性NHSCC	头颈鳞状细胞癌	药物：具有抗PD1自身分泌元件的EBV特异性TCR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139057
NCT04356469	TCRαβ T细胞耗竭的单倍体相合HCT用于治疗儿童中的非恶性血液系统病症	血红蛋白病（病症）|严重再生障碍性贫血|骨髓衰竭综合征	生物学：单倍体相合造血干细胞移植	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04356469
NCT04414046	TCRαβ T细胞耗竭的单倍体相合HCT用于治疗儿童中的原发性免疫缺陷和遗传性代谢紊乱	原发性免疫缺陷病症|代谢疾病	生物学：单倍体相合造血干细胞移植	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04414046
NCT03980691	西达本胺与CAT-T或TCR-T细胞疗法组合对HIV-1潜伏储库的影响	HIV/AIDS	生物学：西达本胺和CAT-T或TCR-T细胞疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980691
NCT03891706	个体化肿瘤特异性TCR-T细胞用于治疗晚期实体瘤	实体瘤	药物：肿瘤特异性TCR-T细胞|药物：白介素-2|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891706
NCT03578406	HPV-E6特异性抗PD1 TCR-T细胞用于治疗HPV阳性NHSCC或宫颈癌	宫颈癌|头颈鳞状细胞癌	药物：HPV E6特异性TCR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578406
NCT04745403	重定向HBV特异性T细胞用于患有HBV相关HCC的患者（SAFE-T-HBV）	肝细胞癌	药物：mRNA HBV/TCR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745403
NCT01694472	MAGE-A4 TCR基因修饰的T细胞用于治疗恶性肿瘤的临床安全性和初步效力	恶性实体瘤	生物学：MAGE-A4 TCR基因修饰的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694472
NCT02200718	用于儿科多发性硬化症的新型治疗性TCR肽疫苗NeuroVax„C的研究	多发性硬化症	生物学：NeuroVax|生物学：IFA不完全弗氏佐剂（Freund's Adjuvant）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200718
NCT04509726	LMP2特异性分泌IL12的TCR-T细胞用于治疗EBV阳性转移性/难治性鼻咽癌	鼻咽癌	药物：具有IL12自身分泌元件的LMBP2特异性TCR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509726

图20-3

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT01982266	GRADIONâ„¢髋关节全软骨置换术（TCR）â„¢用于治疗髋关节退行性关节病的安全性和性能的前瞻性、多中心、单组可行性研究	髋关节退行性关节病	装置：GRADIONâ„¢髋关节全软骨置换术（TCR）â„¢	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982266
NCT03747484	基因修饰的免疫细胞（FH-MCVA2TCR）用于治疗患有转移性或不可切除的默克尔细胞癌（Merkel Cell Cancer）	其它皮肤	生物学：自体MCPyV特异性HLA-A02限制的TCR诱导的CD4+和CD8+ T细胞FH-MCVA2TCR|药物：阿维鲁单抗（Avelumab）|生物学：派姆单抗|放射：放射疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484
NCT02858310	E7 TCR T细胞用于人乳头瘤病毒相关癌症	乳头瘤病毒感染|宫颈上皮内赘生物|原位癌|外阴赘生物|外阴疾病	生物学：E7 TCR细胞|药物：阿地白介素|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858310
NCT02775292	基因修饰的T细胞、疫苗疗法和纳武单抗用于治疗患有表达NY-ESO-1的IV期或局部晚期实体瘤的患者	成人实体赘生物|儿童实体赘生物|转移性赘生物	生物学：阿地白介素|药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨|其它：实验室生物标志物分析|生物学：纳武单抗|生物学：NY-ESO-1反应性TCR逆转录病毒载体转导的自体PBL|生物学：NY-ESO-1(157-165)肽脉冲自体树突状细胞疫苗|程序：正电子发射断层扫描	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775292
NCT04809766	间皮素特异性T细胞（FH-TCR-Tá sÊÝÉ'）用于治疗转移性胰腺导管腺癌	转移性胰腺导管腺癌|IV期胰腺癌AJCC v8	生物学：自体间皮素特异性TCR-T细胞|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04809766
NCT03431311	转移性结直肠癌的基于T细胞受体的疗法	结直肠癌	生物学：过继细胞疗法（ACT）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431311
NCT03717480	离体TCR †+†2 T细胞耗竭用于血液系统恶性病的错配供体外周血干细胞移植中的移植物抗宿主病预防	血液系统恶性病	装置：ClinicMACs	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717480
NCT04614571	T细胞受体（TCR）测序和转录谱分析用于经受麸质挑战的成人乳糜泻患者	乳糜泻	膳食补充：麸质粉	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614571
NCT00910650	基因修饰的免疫细胞在患有晚期黑色素瘤的患者中的研究	转移性黑色素瘤	生物学：F5 TCR转基因细胞和MART-1肽脉冲树突状细胞|药物：非清髓性条件化学疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910650

图20-4

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04464889	HA-1H TCR T细胞用于同种异体干细胞移植后的复发性/持续性血液系统恶性病	急性髓性白血病|急性淋巴性白血病|骨髓增生异常综合征|骨髓增殖性病症|慢性髓性白血病|骨髓纤维化|多发性骨髓瘤|恶性淋巴瘤	药物：MDG1021剂量1|药物：MDG1021剂量2|药物：MDG1021剂量3|药物：MDG1021最佳剂量	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464889
NCT03545815	CRISPR-Cas9介导的PD-1和TCR基因敲除间皮素导向的CAR-T细胞在患有间皮素阳性多发性实体瘤的患者中的研究。	成人实体瘤	生物学：抗间皮素CAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545815
NCT03503968	TCR修饰的T细胞MDG1011用于高危髓性和淋巴性赘生物	安全性|耐受性|可行性|治疗效力	药物：MDG1011|其它：调查员选择疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503968
NCT03240861	基因工程化PBMC和表达NY-ESO-1 TCR的PBSC在清髓性调理方案之后治疗患有晚期癌症的患者	HLA-A*0201阳性细胞存在|局部晚期恶性赘生物|NY-ESO-1阳性|无法切除的恶性赘生物|肉瘤	其它：18F-FHBG|生物学：阿地白介素|药物：白消安|生物学：细胞疗法|程序：计算机断层扫描|生物学：非格司亭|药物：氟达拉滨|程序：白细胞去除术|药物：普乐沙福|程序：正电子发射断层扫描	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03240861
NCT03941626	自体CAR-T/TCR-T细胞免疫疗法用于实体恶性病	食管癌|肝细胞瘤|神经胶质瘤|胃癌	生物学：CAR-T/TCR-T细胞免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941626
NCT03228368	定量T细胞库（TCR）用于NSCLC患者的抗PD-L1治疗的预测潜力	非小细胞肺癌	药物：阿特珠单抗（MPDL3280A）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228368
NCT00393029	对在使用淋巴结清融调节后输注抗P53 TCR基因工程化淋巴细胞的过表达P53的转移性癌症的II期研究	抗p53 TCR基因	生物学：抗蛋白53或肿瘤蛋白53（p53）T细胞受体转导的外周血淋巴细胞|生物学：阿地白介素|生物学：非格司亭|药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393029
NCT03506802	TCR基因工程化PBMC和PBSC在美法仑调理方案之后用于治疗患有复发性和难治性多发性骨髓瘤的参与者	HLA-A*0201阳性细胞存在|NY-ESO-1阳性肿瘤细胞存在|复发性浆细胞骨髓瘤|难治性浆细胞骨髓瘤	放射：18F-FHBG|生物学：阿地白介素|生物学：细胞疗法|程序：计算机断层扫描|生物学：非格司亭|其它：实验室生物标志物分析|药物：来那度胺|程序：白细胞去除术|药物：美法仑|药物：普乐沙福|程序：正电子发射断层扫描	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506802
NCT04878484	评估表达对NY-ESO-1具有特异性的TCR的TCRT-ESO-A2自体T细胞用于患有晚期实体瘤的患者	晚期实体瘤	生物学：TCRT-ESO-A2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04878484

图20-5

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03691376	基因工程化细胞（NY-ESO-1 TCR工程化T细胞和HSC）在美法仑调理方案之后用于治疗患有复发性或难治性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的患者	输卵管癌|铂m耐药性卵巢癌|铂耐药性原发性腹膜癌|铂敏感性输卵管癌|铂敏感性卵巢癌|铂敏感性原发性腹膜癌|复发性输卵管癌|复发性卵巢癌|复发性原发性腹膜癌|难治性输卵管癌|难治性卵巢	生物学：阿地白介素| 生物学：自体NY-ESO-1特异性CD8阳性T淋巴细胞| 其它：细胞疗法|药物：美法仑	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691376
NCT00509496	使用淋巴耗竭调理和抗gp100:154-162 TCR基因工程化淋巴细胞治疗转移性黑色素瘤的II期研究	皮肤癌|黑色素瘤	药物：磷酸氟达拉滨| 药物：环磷酰胺| 生物：阿地白介素| 生物学：自体抗gp100:154-162 T细胞受体基因工程化肿瘤浸润淋巴细胞| 生物学：自体抗gp100:154-162 T细胞受体基因工程化外周血淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509496
NCT02457650	靶向NY-ESO-1的T细胞受体转导的T细胞用于治疗患有表达NY-ESO-1的恶性病的患者	膀胱癌|乳腺癌|食管癌|肺癌|黑色素瘤|多发性骨髓瘤|神经母细胞瘤|卵巢癌|滑膜肉瘤|其它转移性实体癌	药物：环磷酰胺| 药物：氟达拉滨| 生物学：抗NY ESO-1 TCR转导的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457650
NCT01967823	靶向NY-ESO-1的T细胞受体免疫疗法用于患有表达NY-ESO-1的癌症的患者	黑色素瘤|脑膜瘤|乳腺癌|非小细胞肺癌|肝细胞癌	生物学：抗NY ESO-1 mTCR PBL| 药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨| 药物：阿地白介素	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967823

图20-6

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04639245	基因工程化细胞（MAGE-A1特异性T细胞受体转导的自体T细胞）和阿特珠单抗用于治疗转移性三阴性乳腺癌、尿路上皮癌或非小细胞肺癌	解剖|学IV期乳腺癌AJCC v8|转移性非小细胞肺癌|转移性恶性实体赘生物|转移性三阴性乳腺癌|转移性尿路上皮癌|预后IV期乳腺癌AJCC v8|IV期肺癌AJCC v8|IVA期肺癌AJCC v8|IVB期肺癌AJCC v8	药物：阿特珠单抗| 药物：环磷酰胺| 药物：氟达拉滨| 生物学：MAGE-A1特异性T细胞受体转导的自体T细胞| 生物学：PD1抑制剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639245
NCT03301168	TCRαβ阳性耗竭干细胞移植后基因修饰的供体T细胞的研究	急性淋巴母细胞白血病|儿童急性髓性白血病（AML）|非霍奇金淋巴瘤|骨髓增生异常综合征|原发性免疫缺陷病症|骨硬化症|细胞减少症|儿童血红蛋白病|再生障碍性贫血	生物学：BPX-501 T细胞| 药物：利米多赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301168
NCT03939585	ASCT后预先输注TCR+ T细胞+ CD19+ B细胞耗竭的供体淋巴细胞	同种异体干细胞移植候选者|急性髓性/淋巴母细胞白血病|骨髓增生异常综合征|骨髓增殖性赘生物|淋巴增殖性病症	生物学：细胞疗法产品	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939585

图20-7

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02065869	TCRαβ耗竭干细胞移植后基因修饰的供体T细胞的安全性研究	急性淋巴母细胞白血病|儿童急性髓性白血病（AML）|非霍奇金淋巴瘤|骨髓增生异常综合征|原发性免疫缺陷|再生障碍性贫血|骨硬化病|血红蛋白病|细胞减少症|范可尼贫血（Fanconi Anemia）|先天性纯红细胞再生障碍性贫血（Diamond Blackfan Anemia）|地中海贫血|镰状细胞贫血	生物学：BPX-501 T细胞|药物：利米多赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065869
NCT03391791	对暴露于基因工程化T细胞受体的受试者的长期随访	实体瘤和血液系统恶性病	基因：基因工程化T细胞受体	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391791
NCT00509288	使用淋巴耗竭调理和输注抗MART-1 F5 TCR基因工程化淋巴细胞治疗转移性黑色素瘤的II期研究	黑色素瘤|皮肤癌	生物学：自体抗MART-1 F5 T细胞受体|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|生物学：阿地白介素|生物学：自体抗MART-1 F5 T细胞受体基因工程化肿瘤浸润性淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509288
NCT03354390	HERV-ETCR转导的自体T细胞用于患有转移性透明细胞肾细胞癌的患者	肾癌	生物学：细胞输注	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354390
NCT02030847	工程化以含有连接到TCR和4-1BB信号传导结构域的抗CD19的重定向自体T细胞在患有化学疗法抗性或难治性急性淋巴母细胞白血病的患者中的研究	患有复发性或难治性B细胞ALL的患者，没有可用的有疗效的治疗选择	生物学：CART-19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847
NCT00991224	重定向高亲和力Gag特异性自体T细胞用于HIV基因疗法	HIV感染	生物学：WT-gag-TCR修饰的T细胞|生物学：↑±/6-gag-TCR修饰的T细胞|其它：5TI或药物假期	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991224
NCT03047746	不相关和部分匹配的相关供体PSCT和TCR↑±↑²耗竭用于患有BMF的患者	获得性再生障碍性贫血|阵发性睡眠性血红蛋白尿症|遗传性骨髓衰竭综合征	装置：CliniMACs	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047746
NCT03019809	普乐沙福/G-CSF作为另外的药剂用于在TCRα/β耗竭HSCT前在WAS患者中进行调理的试验	维斯科特-奥尔德里奇综合征（Wiskott-Aldrich Syndrome）|造血干细胞移植|移植失败	生物学：用于在HSCT进行调理的G-CSF。|生物学：用于在HSCT进行调理普乐沙福。	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019809

图20-8

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02280811	靶向HPV-15 E6的T细胞受体免疫疗法用于HPV相关癌症	阴道癌|宫颈癌|肛门癌|阴茎癌|口咽癌	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：E6 TCR|药物：阿地白介素	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280811
NCT04194190	单个患者将接受单个患者TCR转导的PBL的治疗		药物：单个患者TCR转导的PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194190
NCT02153905	靶向MAGE-A3的T细胞受体免疫疗法用于患有HLA-A*01阳性转移性癌症的患者	乳腺癌|宫颈癌|肾癌|黑色素瘤|膀胱癌	药物：阿地白介素|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：HLA-A A血清型组内的抗MAGE-A3人白细胞抗原血清型（HLA-A*01限制性T细胞受体（TCR））	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153905
NCT02057159	用于多发性硬化症的SPMS的治疗性TCR肽疫苗NeuroVaxâ„¢的研究	继发性进展性多发性硬化症|多发性硬化症	生物学：NeuroVax|生物学：IFA安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057159
NCT00610311	抗gp100细胞加ALVAC gp100疫苗用于治疗晚期黑色素瘤	转移性黑色素瘤|皮肤癌	药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨|生物学：阿地白介素|生物学：ALVAC gp100疫苗|生物学：抗gp100:154-162T细胞受体（TCR）外周血淋巴细胞（PBL）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00610311
NCT02070406	基因修饰的T细胞、疫苗疗法和伊匹单抗用于治疗患有局部晚期或转移性恶性病的患者	未指定的成人实体瘤，方案特异性	药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨|生物学：NY-ESO-1反应性TCR逆转录病毒载体转导的自体PBL|生物学：树突状细胞疫苗疗法|生物学：阿地白介素|放射：氟代脱氧葡萄糖F 18|程序：正电子发射断层扫描|其它：实验室生物标志物分析	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070406
NCT02149706	用于多发性硬化症的SPMS的新型治疗性TCR肽疫苗NeuroVaxâ„¢的研究	多发性硬化症	生物学：NeuroVax|生物学：IFA不完全弗氏佐剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02149706
NCT04616482	膳食疗养和初级护理中的技术	饮食调节	行为-数字治疗性碳水化合物限制（TCR）计划	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04616482
NCT00612222	抗MART-1 F5细胞加ALVAC MART-1疫苗用于治疗晚期黑色素瘤	转移性黑色素瘤|皮肤癌	生物学：自体抗MART-1 F5 T细胞受体基因工程化外周血淋巴细胞|生物学：ALVAC MART-1疫苗|生物学：阿地白介素|药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612222
NCT02111850	靶向MAGE-A3的T细胞受体免疫疗法用于患有HLA-DP0401阳性转移性癌症的患者	宫颈癌|肾癌|尿路上皮癌|黑色素瘤|乳腺癌	生物学：抗MAGE-A3-DP4 TCR PBL|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：阿地白介素	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111850
NCT00923390	使用识别与DR4受体结合的TRAIL的用T细胞受体转导的T细胞的转移性肾癌的1/2期研究	肾癌（Renal Cancer）|肾癌（Kidney Cancer）	基因：2G-1 TCR逆转录病毒载体转导的lyn|药物：阿地白介素|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：PG13-A(F/K)-F-SGSG-T2a-B（opt）（2G-1 TCR）逆转录病毒载体转导的淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923390

图20-9

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT01273181	使用抗MAGE-A3/12 TCR基因工程化淋巴细胞进行的MAGE-A3/12转移性癌症治疗	转移性癌|转移性肾癌|转移性黑色素瘤	生物学：PGB-MAGE-A3 TCR9W11（抗MAGE-A3/12 TCR）转导的字体外周血淋巴细胞|药物：阿地白介素|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273181
NCT02623582	CD123重定向自体T细胞用于AML	复发性或难治性急性髓性白血病	生物学：表达自体抗CD 123 CAR TCR/4-1BB的T淋巴细胞|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623582
NCT04379466	在受COVID-19影响的患者中进行的效应子和调节性T细胞受体库分析	COVID-19		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04379466
NCT02366546	研究者启动的TBI-1301的1期研究	实体瘤	药物：TBI-1301|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366546
NCT04665388	特定癌症表位和T细胞受体的景观制图	实体瘤		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04665388
NCT02096614	研究者启动的TBI-1201的1期研究	实体瘤	药物：TBI-1201|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096614
NCT00670748	化学疗法随后是ESO-1淋巴细胞和阿地白介素用于治疗转移性癌症	转移性黑色素瘤|转移性肾细胞癌|转移性癌	生物学：抗NY ESO-1 T细胞受体PBL|药物：阿地白介素|药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨|生物学：ALVAC NY ESO-1疫苗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670748
NCT01697527	基因和疫苗疗法用于治疗患有晚期恶性病的患者	恶心赘生物	生物学：阿地白介素|药物：磷酸氟达拉滨|药物：环磷酰胺|其它：实验室生物标志物分析|生物学：NY-ESO-1反应性TCR逆转录病毒载体转导的自体PBL|生物学：树突状细胞疫苗疗法|放射：氟代脱氧葡萄糖F 18|程序：正电子发射断层扫描	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697527
NCT02869217	TBI-1301（NY-ESO-1特异性TCR基因转导的自体T淋巴细胞）在患有实体瘤的患者中的研究	HLA-A2阳性患者体内的表达NY-ESO-1的实体瘤|滑膜肉瘤|黑色素瘤|食管癌|卵巢癌|肺癌|膀胱癌|肝癌	药物：环磷酰胺|生物学：TBI-1301|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869217
NCT01350401	评估增强的TCR转导的自体T细胞用于转移性黑色素瘤的安全性和活性的I/II期研究	黑色素瘤	基因：自体基因修饰的T细胞，NY-ESO-1á¶ccÂ²ãµâ¹T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350401
NCT01306188	Divpenia和CD4计数对复发性乳腺癌或肺癌患者的预后价值	乳腺癌|肺癌	生物学：乳腺癌队列|生物学：肺癌队列	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306188
NCT01350401	评估增强的TCR转导的自体T细胞用于转移性黑色素瘤的安全性和活性的I/II期研究	黑色素瘤	基因：自体基因修饰的T细胞，NY-ESO-1á¶ccÂ²ãµâ¹T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350401

图20-10

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT01306188	Divpenia和CD4计数对复发性乳腺癌或肺癌患者的预后价值	乳腺癌|肺癌	生物学：乳腺癌队列|生物学：肺癌队列	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306188
NCT02646839	KIR有利错配单倍型移植和KIR多态性用于ALL/AML/MDS同种异体HCT儿童	急性淋巴母细胞白血病|急性髓性白血病|骨髓增生异常综合征	装置：CliniMacs TCRα-β-生物素系统	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646839
NCT04102436	非病毒TCR基因疗法	胶质母细胞瘤|非小细胞肺癌|乳腺癌|胃肠道癌|泌尿生殖器癌|卵巢癌	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|药物：阿地白介素|生物学：睡美人（Sleeping Beauty）转置的PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04102436
NCT02652468	来自单倍型供体的TCR-↑±/↑²和CD19耗竭的干细胞移植物用于复发性淋巴瘤	淋巴瘤	药物：磷酸氟达拉滨|药物：美司钠|药物：环磷酰胺|放射：全结节照射|生物学：T细胞耗竭的造血干细胞移植|程序：同种异体造血干细胞移植|程序：外周血干细胞移植|药物：霉酚酸酯（Mycophenolate Mofetil）|药物：他克莫司（Tacrolimus）|生物学：利妥昔单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652468
NCT03159585	评估NY-ESO-1特异性T细胞受体亲和力增强的特异性T细胞用于实体瘤的效力	肝癌IV期|胃癌IV期|食管癌IV期|骨及软组织肿瘤|乳腺癌IV期|膀胱癌IV期|前列腺癌IV期|甲状腺癌IV期|卵巢癌IV期|实体瘤	药物：TAEST16001	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159585
NCT03638206	自体CAR-T/TCR-T细胞免疫疗法用于恶性病	B细胞急性淋巴母细胞白血病|淋巴瘤|髓性白血病|多发性骨髓瘤|肝细胞瘤|胃癌|胰腺癌|间皮瘤|结直肠癌|食管癌|肺癌|神经胶质瘤|黑色素瘤|滑膜肉瘤|卵巢癌|肾癌	生物学：CAR-T细胞免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638206

图20-11

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02337595	TCR-α/β耗竭造血干细胞移植后记忆T细胞输注用于提高免疫力	前体T细胞淋巴细胞白血病-淋巴瘤|急性髓性白血病|免疫缺陷疾病|骨髓衰竭综合征|机会性感染|移植物抗宿主病	生物学：CD45RA耗竭的外周血单核细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337595
NCT04680416	从对免疫检查点抑制剂有应答的肾透明细胞癌患者中收集组织以用于ID TCR	肾透明细胞癌		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04680416
NCT04249830	儿童和年轻成人αβ细胞耗竭后供体干细胞移植	血液疾病	生物学：同种异体干细胞移植|装置：CliniMACS TCR ↑±/↑²试剂盒和CliniMACS CD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249830
NCT00923806	使用抗CEA细胞的基因疗法用于治疗转移性癌症	转移性癌症	生物学：PG13-CEA_TCR（抗CEA TCR PBL）|药物：阿地白介素	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923806
NCT02062359	靶向NY-ESO-1的T细胞受体免疫疗法用于患有表达NY-ESO-1的黑色素瘤的患者	转移性癌症|转移性黑色素瘤	生物学：抗NY ESO-1 T细胞受体（TCR）分化簇62L(CD62L)+细胞|药物：阿地白介素|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02062359
NCT02743611	可控PRAME-TCR疗法用于先前治疗的AML/MDS或转移性葡萄膜黑色素瘤的安全性和活性	急性髓性白血病|骨髓增生异常综合征|葡萄膜黑色素瘤	生物学：BPX-701|药物：利米多赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743611
NCT01029366	CART19用于治疗化学疗法抗性或难治性B细胞白血病或淋巴瘤	淋巴瘤|缓解期成人急性淋巴母细胞白血病|B细胞成人急性淋巴母细胞白血病|B细胞慢性淋巴细胞白血病|前淋巴细胞白血病|复发性成人弥漫性大细胞淋巴瘤|复发性1级滤泡性淋巴瘤|复发性2级滤泡性淋巴瘤|复发性3级滤泡性淋巴瘤|复发性套细胞淋巴瘤|折射	生物学：CART-19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366

图20-12

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04520711	具有CD40激活和PD-1阻断的过继转移基因工程化T细胞用于不可治愈癌症的研究	恶性上皮赘生物	生物学：TCR转导的T细胞|药物：CDX-1140|药物：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04520711
NCT04323657	TC-110 T细胞用于患有复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤或急性淋巴母细胞白血病的成人	非霍奇金淋巴瘤|急性淋巴母细胞白血病|弥漫性大B细胞淋巴瘤|原发性纵隔大B细胞淋巴瘤|套细胞淋巴瘤|滤泡性淋巴瘤	药物：TC-110 T细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323657
NCT03907852	Gavo-cel（TC-210）在患有表达间皮素的晚期癌症的患者中的1/2期试验	间皮瘤|恶性间皮瘤|间皮瘤，胸膜|胸膜间皮瘤|腹膜间皮瘤|胆管癌|复发性胆管癌|卵巢癌|非小细胞肺癌|转移性非小细胞肺癌	药物：gavo-cel|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：抗PD1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03907852
NCT01892293	CT抗原TCR工程化T细胞用于骨髓瘤	多发性骨髓瘤	药物：使用NY-ESO-1c259修饰的T细胞的治疗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892293
NCT04536922	在患有转移性癌症的患者中施用基因工程化以表达对突变或病毒性新抗原有反应性的T细胞受体的自体T细胞加上施用派姆单抗	转移性HPV-16阳性鳞状细胞肛门癌	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：阿地白介素|药物：派姆单抗（KEYTRUDA(R)）|生物学：单个患者TCR转导的PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04536922
NCT01352286	重定向自体T细胞用于晚期骨髓瘤	多发性骨髓瘤	基因：自体基因修饰的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352286
NCT00704938	基因修饰的淋巴细胞、大剂量阿地白介素和疫苗疗法用于治疗患有进展性或复发性转移性癌症的患者	肾癌|黑色素瘤（皮肤）|未指定的成人实体瘤，方案特异性	生物学：阿地白介素|生物学：抗p53 T细胞受体转导的外周血淋巴细胞|生物学：自体树突状细胞腺病毒p53疫苗|生物学：非格司亭|药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704938

图20-13

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02650986	含有或不含地西他滨的基因修饰的T细胞用于治疗患有表达NY-ESO-1的晚期恶性病的患者	输卵管癌|晚期恶性实体赘生物|晚期黑色素瘤|晚期卵巢癌|晚期原发性腹膜癌|晚期滑膜肉瘤|临床III期皮肤黑色素瘤 AJCC v8|临床IV期皮肤黑素瘤 AJCC v8|转移性输卵管癌|转移性黑色素瘤|转移性卵巢癌|转移性原发性腹膜	药物：环磷酰胺|药物：地西他滨|其它：实验室生物标志物分析|程序：白细胞去除术|生物学：TGFbDNRII转导的自体肿瘤浸润性淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650986
NCT03399448	NY-ESO-1重定向CRISPR（TCRendo和PD1）编辑的T细胞（NYCE T细胞）	多发性骨髓瘤|黑色素瘤|滑膜肉瘤|粘液样/圆细胞脂肪肉瘤	生物学：NY-ESO-1重定向自体T细胞和CRISPR编辑的内源性TCR和PD-1|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|装置：NY-ESO-1表达测试	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399448
NCT02774291	抗-ESO（癌症/测试抗原）mTCR转导的自体外周血淋巴细胞和组合化学疗法用于治疗患有表达NY-ESO-1的转移性癌症的患者	HLA-A2阳性细胞存在|转移性恶性赘生物|脑转移性恶性赘生物	生物学：阿地白介素|生物学：抗甲状腺球蛋白mTCR转导的自体外周血淋巴细胞|药物：环磷酰胺|生物学：非格司亭|药物：磷酸氟达拉滨|其它：实验室生物标志物分析	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774291
NCT03297697	外周T细胞淋巴瘤中的微小残留疾病	外周T细胞淋巴瘤	程序：肿瘤活检|程序：外周血采血|程序：Lymphotrack TCP克隆性测定	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297697
NCT01567891	CT抗原TCP重定向T细胞用于卵巢癌。	卵巢癌	生物学：NYESO-1c259 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567891
NCT03970382	含有或不含抗PD-1的靶向基因编辑的自体新抗原的TCR T细胞在患有实体瘤的患者中的研究	实体瘤	生物学：NeoTCR-P1过继细胞疗法|生物学：纳武单抗|生物学：IL-2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970382
NCT03579875	T细胞受体↑±/↑TCD HCT用于患有范可尼贫血的患者	范可尼贫血|严重再生障碍性贫血|骨髓增生综合征	药物：全身照射（TBI）（方案1）|药物：环磷酰胺（CY）（方案1）|药物：氟达拉滨（FLU）|药物：甲基强的松龙（MP）|装置：供体动员的PBSC输注|药物：G-CSF|药物：环磷酰胺（CY）（方案2）|药物：利妥昔单抗|药物：白消安	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579875
NCT03412877	在患有转移性癌症的人中施用基因工程化以表达对新抗原有反应性的T细胞受体的自体T细胞	内分泌肿瘤|非小细胞肺癌|卵巢癌|乳腺癌|胃肠道/泌尿生殖器癌|神经内分泌肿瘤	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：阿地白介素|生物学：单个患者TCR转导的PBL|药物：派姆单抗（KEYTRUDA）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412877

图20-14

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03441100	TCR工程化T细胞用于实体瘤：IMA202-101	成人实体瘤|癌症|肝细胞癌|肝细胞癌|非小细胞肺癌|肝癌|肺癌	药物：IMA202产品|装置：IMA_Detect	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441100
NCT03247309	TCR工程化T细胞用于实体瘤（ACTengine IMA201-101）	实体瘤|癌症|头颈鳞状细胞癌|非小细胞肺癌	生物学：IMA201产品|诊断测试：IMA_Detect	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247309
NCT01457131	分泌IL-2并表达靶向ESO-1肿瘤蛋白的经修饰的白细胞用于转移性癌症	转移性癌症|转移性黑色素瘤|转移性肾癌	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|其它：IL-12 &amp、抗NY ESO1 TCR PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457131
NCT00001350	自身免疫性淋巴增殖性综合征（ALPS）的研究	良性淋巴细胞增殖性病症		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001350
NCT03686124	TCR工程化T细胞用于实体瘤	难治性癌症|复发性癌症|成人实体瘤|癌症	生物学：IMA203产品|装置：IMA Detect|药物：阿特珠单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03686124
NCT00411723	RTL1000（重组T细胞受体配体）在患有多发性硬化症的受试者中的安全性研究	慢性进行性多发性硬化症|复发性-缓解性多发性硬化症	药物：RTL1000（重组T细胞受体配体）|药物：RTL1000安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411723
NCT00923195	放射、化学疗法、疫苗和抗MART-1以及抗gp100细胞用于患有转移性黑色素瘤的患者	黑色素瘤|皮肤癌	药物：MART-1: 26-35(27L)肽|药物：Montanide ISA 51 VG|药物：gp100:154-162肽|程序：放射|药物：阿地白介素|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|基因：抗gp100:154 TCR PBL|基因：抗MART-1 F5 TCR PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923195
NCT00753051	比较CLZ +氯哌啶醇相对于CLZ +电休克疗法（ECT）用于治疗氯氮平（CLZ）抗性精神分裂症	精神分裂症	药物：氯氮平+氯哌啶醇|药物：氯氮平，电休克疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00753051
NCT03996018	T细胞对同时感染HIV和疱疹病毒的应答	HIV|HIV感染	其它：T细胞淋巴细胞应答	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03996018
NCT00499070	评估对治疗无应答的患有细胞减少症的年轻患者的免疫功能	先天性角化不良症|范可尼贫血|骨髓增生异常综合征|皮尔逊-骨髓-胰腺综合征（Pearson Marrow-pancreas Syndrome）|舒-戴综合征（Shwachman-diamond Syndrome）	基因：聚合酶链式反应|其它：流式细胞术|其它：免疫技术|程序：活检	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499070
NCT03139370	MAGE-A3/A6 T细胞受体工程化T细胞（KITE-718）在患有晚期癌症的HLA-DPB1*04:01阳性成人中的安全性和效力	实体瘤	药物：KITE-718|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|装置：MAGE-A3/A6筛选测试	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139370

图20-15

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04135092	单患者方案：使用在患有转移性癌症的患者中施用基因工程化以表达对突变新抗原有反应性的T细胞受体的自体T细胞加上施用派姆单抗的II期研究		生物学：单个患者TCR转导的PBL|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：阿地白介素|药物：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04135092
NCT03709706	单独使用对NY-ESO-1/LAGE-1a阳性晚期NSCLC具有特异性的自体T细胞或与派姆单抗组合的初步免疫疗法研究	赘生物	药物：乐基仑赛（letetresgene autoleucel）|药物：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709706
NCT02820259	针对肝移植患者的他克莫司胆汁浓度的治疗药物监测（稳定）	他克莫司胆汁浓度	药物：他克莫司	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02820259
NCT04806347	来自相关或无关供体的α/βT细胞耗竭造血干细胞移植用于儿童和青少年血液疾病	血液疾病	生物学：TCR↑±↑²⁺/CD19+血液疾病（HSC）移植|装置：CliniMACSÂ®系统	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04806347
NCT04746209	TCRαβ/CD19耗竭HCT后的博纳吐单抗	B细胞急性淋巴母细胞白血病|B细胞儿童急性淋巴母细胞白血病|儿童B细胞ALL	装置：α/βT细胞和B细胞耗竭HCT|药物：博纳吐单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04746209
NCT02870244	使用工程化淋巴细胞的过继性T细胞免疫疗法用于晚期黑色素瘤	黑色素瘤	生物学：递增剂量	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870244
NCT03615144	使用CliniMACS系统进行的来自匹配或不匹配、相关或无关供体的TCRα-βT细胞和CD19 B细胞耗竭外周血干细胞移植用于患有非恶性血液病症的患者	非恶性血液病症	药物：美法仑|药物：噻替哌|药物：氟法拉滨|药物：氟达拉滨|药物：抗胸腺细胞球蛋白（兔）（ThymoglobulinÂ®）|程序：CliniMACS试剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615144
NCT03236558	胸腺在I型糖尿病中的作用。	1型糖尿病	程序：采血	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236558
NCT03603002	肺癌消融性放射后的病理和免疫应答	非小细胞肺癌I期	诊断测试：SABR后活检	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603002
NCT02508038	α/βCD19+耗竭单倍体相合移植+择泰（Zometa）用于儿科血液系统恶性病和实体瘤	急性髓性白血病|急性淋巴细胞白血病|霍奇金淋巴瘤|非霍奇金淋巴瘤|骨髓增生异常综合征|骨髓增殖性综合征|横纹肌肉瘤|尤文肉瘤|原始神经外胚层肿瘤|骨肉瘤|神经母细胞瘤	程序：TCR↑±↑²⁺/CD19+耗竭单倍体相合HSCT|药物：唑来膦酸（Zoledronate）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508038

图20-16

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03250325	TBI-1301（NY-ESO-1 T细胞受体基因转导的自体T淋巴细胞）在患有滑膜肉瘤的患者中的研究	滑膜肉瘤	生物学：TBI-1301|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250325
NCT02040337	T细胞测序用于1型糖尿病	1型糖尿病|2型糖尿病		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040337
NCT03422224	同种异体反应T细胞受体库用于肾移植	肾移植排斥反应|免疫库|移植|并发症，排斥反应|同种异体反应	诊断测试：混合淋巴细胞反应	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422224
NCT01218867	靶向VEGFR2的CART细胞受体免疫疗法用于患有转移性癌症的患者	转移性癌症|转移性黑色素瘤|肾癌	生物学：抗VEGFR2 CAR CD8加PBL|药物：环磷酰胺|生物学：阿地白介素|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218867
NCT01586403	基因工程化淋巴细胞的转移用于黑色素瘤患者	黑色素瘤	生物学：剂量1|生物学：剂量2|生物学：剂量3|生物学：剂量4	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586403
NCT00087594	PEGASYS（聚乙二醇干扰素α-2a（40KD））与Copegus（利巴韦林（Ribavirin））组合在纳入美沙酮维持治疗项目的患有慢性丙型肝炎（CHC）的患者中的研究。	慢性丙型肝炎	药物：聚乙二醇干扰素α-2a[派罗欣（Pegasys）]|药物：利巴韦林	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087594
NCT04526509	评估人类下一代工程化T细胞用于NY-ESO-1和/或LAGE-1a阳性晚期实体瘤的安全性和首次剂量的主方案	赘生物	药物：GSK3901961|药物：GSK3845097|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04526509
NCT03745326	在HLA-A*11:01患者中施用使用识别突变的RAS的G12D变体的小鼠T细胞受体转导的外周血淋巴细胞	胃肠道癌|胰腺癌|胃癌|结肠癌|直肠癌	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：阿地白介素|生物学：抗KRAS G12D mTCR PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03745326
NCT03190941	在HLA-A*11:01患者中施用使用识别突变的RAS的G12V变体的小鼠T细胞受体转导的外周血淋巴细胞	胰腺癌|胃癌|胃肠道癌|结肠癌|直肠癌	药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|生物学：抗KRAS G12V mTCR PBL|药物：阿地白介素	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190941
NCT02390739	向患有表达甲状腺球蛋白的甲状腺癌的患者施用使用识别人甲状腺球蛋白的小鼠T细胞受体转导的外周血淋巴细胞	转移性甲状腺癌	药物：阿地白介素|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：抗甲状腺球蛋白mTCR PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390739
NCT04364828	COVID-19宿主的NGS诊断-与疾病进展过程相关的基因原因	COVID-19	基因：全基因组分析|基因：T细胞受体（TCR）库|基因：SARS-CoV-2病毒组合物	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04364828
NCT03145545	使用α/β T和CD19+耗竭PBSC的扩展的访问方案	白血病|骨髓衰竭综合征|免疫缺陷	装置：使用CliniMACS装置的α/β T和CD19+细胞耗竭	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145545

图20-17

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02277522	CD19重定向自体T细胞用于霍奇金淋巴瘤	没有可用的有疗效的治疗选择并且预后有限的霍奇金淋巴瘤	生物学：RNA抗CD19 CAR T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522
NCT00085930	血液T细胞和EBV特异性CTL压迫GD-2特异性嵌合T细胞受体用于神经母细胞瘤患者	神经母细胞瘤	生物学：EBV特异性CTL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085930
NCT01583686	靶向间皮素的CAR T细胞受体免疫疗法用于患有转移性癌症的患者	宫颈癌|胰腺癌|卵巢癌|间皮瘤|肺癌	药物：氟达拉滨|生物学：抗间皮素嵌合T细胞受体（CAR）转导的外周血淋巴细胞（PBL）|药物：环磷酰胺|药物：阿地白介素	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583686
NCT02748902	巨大戟醇甲基丁烯酸酯（Ingenol Mebutate）0.05%凝胶用于手部常见疣的效力和安全性的探索性研究。	寻常疣|常见疣	药物：巨大戟醇甲基丁烯酸酯0.05%凝胶	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748902
NCT03733249	针对纳入BP-004临床研究的患者的长期随访研究	急性淋巴母细胞白血病|儿童急性髓性白血病（AML）|非霍奇金淋巴瘤|骨髓增生异常综合征|原发性免疫缺陷|再生障碍性贫血|血红蛋白病|细胞减少症|范可尼贫血|先天性纯红细胞再生障碍性贫血|地中海贫血|镰状细胞贫血	药物：利米多赛|生物学：rivogenlecleucel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733249
NCT03639844	干细胞移植后输注BPX-501 T细胞用于不符合BPU004研究的条件的患有非恶性疾病的儿科患者	赫勒综合征（Hurler Syndrome）|遗传性代谢障碍|溶酶体贮积症|异染性脑白质营养不良|先天性代谢缺陷	生物学：rivogenlecleucel|药物：利米多赛	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639844
NCT01747486	CD19重定向自体T细胞的剂量优化试验	患有复发性或难治性CLL（第3行）或SLL的成人患者	生物学：CART-19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486
NCT02624258	非病毒RNA重定向自体T细胞在患有难治性或复发性霍奇金淋巴瘤的患者中的初步研究	霍奇金淋巴瘤	生物学：CD19 RNA重定向自体T细胞（RNA CART19细胞）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258
NCT04640987	儿童和成人αβ细胞耗竭后供体干细胞移植和T-allo10细胞回加	血液疾病	生物学：同种异体干细胞移植|装置：CliniMACS Prodigy系统|药物：T-allo10细胞回加	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640987

图20-18

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03017131	基因修饰的T细胞和地西他滨用于治疗患有复发性或难治性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌的患者	复发性输卵管癌|复发性卵巢癌|复发性原发性腹膜癌	生物学：阿地白介素|药物：环磷酰胺|药物：地西他滨|生物学：基因工程化NY-ESO-1特异性T淋巴细胞|其它：实验室生物标志物分析	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017131
NCT01154387	TOL101诱导相对于抗胸腺细胞球蛋白用于预防肾移植排斥反应的安全性和效力的评估	终末期肾病|肾移植	药物：抗胸腺细胞球蛋白|药物：TOL101|药物：类固醇|药物：他克莫司|药物：霉酚酸酯（MMF）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154387
NCT01551043	同种异体CART-19方案	急性淋巴细胞白血病	生物学：CART-19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043
NCT03336567	细胞和基因疗法（CGT）用于治疗癌症的认知	赘生物	其它：电话访谈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336567
NCT04558736	单倍体相合HCT用于重度再生障碍性贫血	再生障碍性贫血|骨髓衰竭综合征|先天性角化不良症	药物：抗胸腺细胞球蛋白（兔）|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|药物：美司钠|药物：G-CSF|放射：总淋巴照射（TH）|装置：CliniMACS|生物学：HPC，脐合|生物学：CD45RA耗竭DLI	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04558736
NCT00852527	VA的创伤性脑损伤（TBI）临床提示的评估和综合TBI评估（CTBIE）	创伤性脑损伤		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00852527
NCT03587376	先前使用JNJ-54861911（阿塔贝司（Atabecestat））治疗的参与者的T细胞应答的表征	阿尔茨海默病	药物：阿塔贝司	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587376
NCT02588612	乐基仑赛工程化T细胞用于NY-ESO-1阳性晚期非小细胞肺癌（NSCLC）	赘生物	药物：乐基仑赛（GSK3377794）|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588612
NCT03634683	LioCyx在肝脏移植后患有复发性HBV相关HCC的患者中的研究	复发性肝细胞癌	生物学：LioCyx	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634683
NCT01700192	SCH 900237/MK-8237在患有房尘螨诱发的过敏性鼻炎/鼻结膜炎的儿童和成人中的效力和安全性研究（P05607）	常年性过敏性鼻炎|非季节性过敏性鼻炎	生物学：MK-8237片剂|生物学：安慰剂片剂|药物：援救药物：可自我注射的肾上腺素|药物：援救药物：氯雷他定（Loratadine）片剂|药物：援救药物：奥洛他定（Olopatadine）滴眼液|药物：援救药物：糠酸莫米松（Mometasone furoate）鼻喷雾剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700192
NCT03912831	KITE-439用于患有复发性/难治性HPV16+癌症的HLA-A*02:01+成人的安全性和效力	人乳头瘤病毒（HPV）16+复发性/难治性癌症	药物：KITE-439|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912831
NCT04245124	认知增强技术用于轻度创伤性脑损伤的验证	轻度创伤性脑损伤	其它：策略性记忆高级推理训练|其它：传统认知康复	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04245124
NCT04402892	COVID-19: SARS-CoV-2特异性记忆B和T-CD4+细胞	COVID-19|SARS-CoV-2感染	其它：每次35 ml血液，5管肝素锂（住院患者）|其它：每次35 ml血液，5管肝素锂（治愈患者）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04402892

图20-19

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02055521	搜索血管化复合同种异体移植中的耐受性特征	手和脸同种异体移植	程序：采血，活检	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055521
NCT04650724	靶向BCMA嵌合抗原受体的T细胞输注的临床研究	多发性骨髓瘤	药物：靶向BCMA嵌合抗原受体的T细胞输注剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04650724
NCT01982890	正常受试者外周血端粒和T细胞受体切除环（TREC）随时间的变化	健康对照的端粒长度	其它：对照	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982890
NCT04858828	关于一线免疫化学疗法用于晚期NSCLC的效力的预测分子标志物的研究	生物标志物		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04858828
NCT04447053	序贯贝利单抗（Belimumab）和基于T细胞的疗法用于SLE	系统性红斑狼疮	药物：贝利单抗注射[贝利斯塔（Benlysta）]	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447053
NCT03649529	使用GPA-TriMAR-T细胞疗法治疗恶性黑色素瘤	恶性黑色素瘤	生物学：GPA-TriMAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649529
NCT02770820	实验室治疗（中枢记忆/原初）CD8+ T细胞用于治疗患有新诊断的或复发性急性髓性白血病的患者	急性髓性白血病|存在EBV阳性赘生物细胞|存在HLA-A*0201阳性细胞|骨髓有核细胞的母细胞比例低于5%|WT1升高	生物学：阿地白介素|生物学：自体WT1-TCRc4基因转导的CD8阳性Tcm/Tn淋巴细胞|其它：实验室生物标志物分析	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770820
NCT03132792	AFPá¶ocÂ³Â³Â²T用于晚期HCC	肝细胞癌|AFP表达肿瘤	基因：自体基因修饰的AFPá¶ocÂ³Â³Â²T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132792
NCT03392545	免疫和放射疗法组合用于恶性神经胶质瘤（原位Vac1）	高级别神经胶质瘤|胶质母细胞瘤|脑干神经胶质瘤|恶性神经胶质瘤	组合产物：组合的免疫佐剂和放射	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392545
NCT04636047	基于NGS的综合基因组ctDNA面板和免疫疗法用于NSCLC	肺癌	其它：基因突变检测方法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04636047
NCT04494893	ImmuneRACE-对COVID-19事件的免疫应答作用	Covid19		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04494893
NCT04906382	替雷利珠单抗用于治疗复发性错配修复缺陷型子宫内膜癌	林奇综合征（Lynch Syndrome）|复发性子宫内膜癌|复发性子宫内膜透明细胞腺癌|复发性子宫体癌肉瘤|错配修复缺陷|复发性子宫内膜癌|转移性子宫内膜癌	程序：活检|药物：卡铂|药物：紫杉醇|生物学：替雷利珠单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04906382
NCT00706992	抗MART-1 F5淋巴细胞用于治疗高危黑色素瘤患者	黑色素瘤	生物学：ALVAC-MART-1疫苗|生物学：MART-1:26-35(27L)肽疫苗|生物学：阿地白介素|生物学：自体抗MART-1 F5 T细胞受体基因工程化外周血淋巴细胞|生物学：不完整的弗氏佐剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706992

图20-20

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04201873	派姆单抗和疫苗（ATL-DC）用于治疗可手术治疗的复发性胶质母细胞瘤	复发性胶质母细胞瘤	生物学：树突状细胞肿瘤细胞裂解物疫苗|生物学：派姆单抗|其它：安慰剂施用|药物：聚ICLC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04201873
NCT04692948	TAA6细胞注射用于治疗患有复发性/难治性急性髓性白血病的患者	CAR|急性髓性白血病	其它：嵌合抗原受体T细胞（car-t）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04692948
NCT02636855	用于资格确定的针对肿瘤抗原表达谱分析和HLA分型的筛选方案	实体瘤和血液系统恶性病		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636855
NCT03409796	麸质挑战期间乳糜泻免疫激活和耐受性的评估	乳糜泻	膳食补充：麸质	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409796
NCT04318964	TAEST16001用于治疗软组织肉瘤	软组织肉瘤	生物学：TAEST16001细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318964
NCT00091104	环磷酰胺和氟达拉滨随后是疫苗疗法、基因修饰的白细胞输注和阿地白介素用于治疗患有转移性黑色素瘤的患者	黑色素瘤（皮肤）	生物学：MART-1:27-35肽疫苗|生物学:阿地白介素|生物学：非格司亭|生物学：不完整的弗氏佐剂|生物学：治疗性自体淋巴细胞|生物学：治疗性肿瘤浸润淋巴细胞|药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨|程序：自体造血干细胞移植|程序：体外处理的外周血干细胞移植|放射：全身照射	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00091104
NCT00085462	基因修饰的白细胞随后是白介素-2和疫苗疗法用于治疗患有转移性黑色素瘤的患者	黑色素瘤（皮肤）	生物学：阿地白介素|生物学：非格司亭|生物学：gp100鸡痘疫苗|生物学：治疗性自体淋巴细胞|生物学：治疗性肿瘤浸润淋巴细胞|药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085462
NCT01284504	塞来昔布对结肠癌围术期炎症应答的影响	结直肠癌|结肠癌	药物：塞来昔布|其它：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284504

图20-21

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02408016	基因修饰的T细胞用于治疗患有III-IV期非小细胞肺癌或间皮瘤的患者	恶性间皮瘤|H-LA-A*0201阳性细胞存在|复发性非小细胞肺癌|复发性胸膜恶性间皮瘤|III期非小细胞肺癌AJCC v7|III期胸膜恶性间皮瘤AJCC v7|IIIA期非小细胞肺癌AJCC v7|IIIB期非小细胞肺癌AJCC v7|IV期非小细胞肺癌AJCC v7|IV期胸膜恶性	生物学：阿地白介素|生物学：自体WT1-TCRc4基因转导的CD8阳性Tcm/Tn淋巴细胞|药物：环磷酰胺|其它：实验室生物标志物分析|程序：治疗性常规手术	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408016
NCT01370213	基于NK细胞的非清髓性移植用于急性髓性疾病	急性髓性白血病|骨髓增生异常综合征	药物：预处理方案：生物学：NK细胞|药物：白介素-2|生物学：CD34移植物/抗胸腺细胞球蛋白|生物学：供体TCR ↑±↑³耗竭移植物/ATG	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370213
NCT03453801	CD4+记忆表型、记忆和效应T细胞在疫苗接种和感染中的作用	流感|健康	生物学：FluzoneÂ®|生物学：FluMistÂ®	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03453801
NCT03156101	评估BinD19治疗在R/R ALL和淋巴瘤受试者中的安全性和效力的临床研究	复发性B细胞急性淋巴母细胞白血病|难治性B细胞急性淋巴母细胞白血病|复发性↑¼难治性B细胞淋巴瘤	生物学：BinD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156101
NCT03265106	评估BinD19治疗在儿童R/R ALL和淋巴瘤受试者中的安全性和效力的临床研究	儿童复发性B细胞急性淋巴母细胞白血病|儿童难治性B细胞急性淋巴母细胞白血病|儿童复发性/难治性B细胞淋巴瘤	生物学：BinD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265106
NCT04222595	FluPRINT研究：对LAIV的免疫和转录应答的表征	免疫	其它：Fluenz Tetra鼻喷雾悬浮液	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222595
NCT02571166	HSVS29疫苗用于HSV-2血清阳性成人	单纯疱疹病毒2	生物学：HSV529|药物：伐昔洛韦（Valacyclovir）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571166

图20-22

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT01640301	实验室处理的T细胞用于治疗患有高危复发性急性髓性白血病、骨髓增生异常综合征或先前使用供体干细胞移植治疗的慢性髓性白血病的患者	复发性成人急性髓性白血病|复发性儿童急性髓性白血病|继发性急性髓性白血病|疗法相关急性髓性白血病|供体|造血细胞移植受体H-LA-A*0201阳性细胞存在|复发性急性髓性白血病	生物学：阿地白介素|药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨|其它：实验室生物标志物分析|生物学：WT1敏化同种异体T淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640301
NCT02340845	菠萝蛋白酶（Bromelain）、Comosain作为用于治疗和预防人类多种癌症的新药	癌症	生物学：菠萝蛋白酶和Comosain	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340845
NCT02942173	CD45RA耗竭T细胞输注用于预防TCRab/CD19耗竭同种异体HSCT后感染	白血病|淋巴瘤|骨髓增生异常综合征|GvHD|机会性感染|移植物抗宿主病	生物学：CD45RA耗竭的外周血单核细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02942173
NCT04534322	美法仑氟灭酰胺（Melphalan Flufenamide）用于三类难治性多发性骨髓瘤的扩大准入计划	复发性和/或难治性多发性骨髓瘤	药物：美法仑氟灭酰胺|药物：地塞米松	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534322
NCT03738228	阿特珠单抗在放化疗前和/或与放化疗组合在免疫系统激活中用于患有结阳性IB2、II、IIIB或IVA期宫颈癌的患者	宫颈腺癌|宫颈腺鳞癌|未另外指定的宫颈鳞状细胞癌|IB2期宫颈癌AJCC v8|II期宫颈癌AJCC v8|IIA期宫颈癌AJCC v8|IIA1期宫颈癌AJCC v8|IIA2期宫颈癌AJCC v8|IIIB期宫颈癌AJCC v8|IIIB期宫颈癌AJCC v8|IVA期宫颈癌AJCC v8	药物：阿特珠单抗|放射：近距离放射疗法（Brachytherapy）|药物：顺铂|放射：放射疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738228

图20-23

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04877613	GFR†±4 CAR T细胞用于MTC患者	转移性甲状腺髓样癌	药物：单剂量的CART-GFRa4细胞|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04877613
NCT03369353	炎症性肠病的精确诊断、细胞疗法和移植（预测试验）	移植物抗宿主病|炎性肠病|功能性胃肠病症		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369353
NCT03365661	QUILT-3.034：ALT-803后非清髓性TCRa/b耗竭单倍体HSCT用于AML	高危急性髓性白血病|治疗相关急性髓性白血病|继发性急性髓性白血病|骨髓增生异常综合征	生物学：ALT-803	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365661
NCT04646837	基于多组学模型的非小细胞肺癌患者对IMFINZI新辅助疗法的应答机制	非小细胞肺癌	药物：德瓦鲁单抗|药物：白蛋白紫杉醇|药物：卡铂/顺铂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04646837
NCT02617108	宫腔球囊和术后雌激素疗法用于预防宫腔镜粘连松解术后粘连重建	子宫中隔	装置：Foley球囊	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617108
NCT02809560	哮喘儿童的炎性细胞中的Cav1钙通道的检测	哮喘	程序：施用高渗血清的诱导痰法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02809560
NCT03391778	对暴露于GSK3377794的受试者的长期随访	赘生物	基因：GSK3377794（NY-ESO-1á¶oeÂ²ãµâ¹ T）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391778
NCT02133196	T细胞受体免疫疗法用于患有转移性非小细胞肺癌的患者	晚期非小细胞肺癌|鳞状细胞癌|晚期NSCLC|腺鳞癌|腺癌	药物：阿地白介素|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：年轻TIL（Young TIL）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133196
NCT03397186	患有转移性或不可切除肉瘤的患者使用曲贝替定（Trabectedin）后的免疫变化	粘液样脂肪肉瘤|圆细胞脂肪肉瘤|III期软组织肉瘤AJCC v7|IV期软组织肉瘤AJCC v7|转移性软组织肉瘤|不可切除的软组织肉瘤	程序：活检|其它：实验室生物标志物分析|药物：曲贝替定	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03397186

图20-24

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03849651	TCR↑±↑²耗竭的祖细胞移植物与额外的记忆T细胞DLI，加上博纳吐单抗的选择性使用，用于血液系统恶性病的原初T细胞耗竭单倍体相合供体造血细胞移植	急性淋巴母细胞白血病（ALL）|急性髓性白血病（AML）|骨髓增生异常综合征（MDS）|NK细胞白血病|霍奇金淋巴瘤|非霍奇金淋巴瘤（NHL）|青少年髓单核细胞白血病（JMML）|慢性髓性白血病（CML）	药物：环磷酰胺|生物学：氟达拉滨|药物：噻替哌|药物：美法仑|生物学：G-csf|药物：美司钠|装置：CliniMACS|生物学：ATG（兔）|药物：博纳吐单抗|生物学：TCR↑±↑²+|生物学：CD19+|生物学：CD45RA耗竭DLI	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849651
NCT03953599	CD19合成T细胞抗原受体（STAR）-T用于B细胞恶性病患者	B细胞恶性病	生物学：CD19-STAR-T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03953599
NCT00924326	CAR T细胞受体免疫疗法用于患有B细胞淋巴瘤的患者	原发性纵隔B细胞淋巴瘤|弥漫性大B细胞淋巴瘤|由滤泡性淋巴瘤转化而来的弥漫性大B细胞淋巴瘤|套细胞	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：抗分化簇19（CD19）-CAR PBL|药物：阿地白介素	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924326
NCT02719405	婴儿配方奶粉对解决牛乳过敏的影响	牛乳过敏	膳食补充：乳杆菌GG|膳食补充：深度水解酪蛋白配方奶粉|膳食补充：氨基酸配方奶粉	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719405
NCT03118687	人类免疫组计划	健康	其它：生物标本和调查收集	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118687
NCT01454596	靶向EGFRvIII的CAR T细胞受体免疫疗法用于患有表达EGFRvIII的恶性神经胶质瘤的患者	恶性神经胶质瘤|胶质母细胞瘤|脑癌|神经胶质肉瘤	生物学：表皮生长因子受体（EGFRv）III嵌合抗原受体（CAR）转导的PBL|药物：阿地白介素|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454596
NCT01209676	IMCgp100用于晚期不可切除的黑色素瘤	黑色素瘤|晚期疾病|不可切除的	药物：IMCgp100注射	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209676
NCT03568058	个性化免疫疗法用于患有晚期癌症的成人免疫疗法用于患有晚期癌症的成人	晚期癌症	药物：个性化疫苗|药物：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568058
NCT03551795	关于肺结核合并恶性实体瘤的综合治疗的临床研究	恶性实体瘤	生物学：iNKT细胞的输注	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551795
NCT01723306	第2代抗CEA设计者T细胞用于腺癌的II期/初步研究	转移性癌症	基因：基因修饰的T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723306
NCT02570308	使用IMCgp100的患者体内递增给药方案在患有晚期葡萄膜黑色素瘤的患者中的研究	葡萄膜黑色素瘤	药物：IMCgp100	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570308

图20-25

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02776813	ACFR087在患有复发性或难治性B细胞淋巴瘤的患者中的研究	淋巴瘤	生物学：ACTR087|生物学：利妥昔单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776813
NCT04713163	COVID-19疫苗诱导的免疫力	Covid19	药物：covid19疫苗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04713163
NCT03267641	关于肝细胞癌切除术的临床轨迹的前瞻性队列研究	肝细胞癌		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267641
NCT02135406	CART-19用于多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤	生物学：CART-19 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406
NCT02546167	CART-BCMA细胞用于多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤	生物学：CART-BCMA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546167
NCT02030834	工程化以含有连接到TCRz和4-信号传导结构域的抗CD19的重定向自体T细胞在患有化学疗法复发性或难治性CD19+淋巴瘤的患者中的IIa期研究	非霍奇金淋巴瘤（NHL）患者，伴有CD19+ B细胞淋巴瘤	生物学：CART-19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834
NCT02711696	关于限制性麸质污染消除饮食对乳糜泄的影响的随机临床试验[GluCED]	乳糜泻	行为学：GCED，麸质污染消除饮食	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711696
NCT03093688	iNKT细胞和CD8+ T细胞的输注在患有晚期实体瘤的患者中的临床安全性和效力研究	非小细胞肺癌|小细胞肺癌|胰腺癌|肝细胞癌|胃癌|肾细胞癌	生物学：iNKT细胞和CD8+ T细胞的输注	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093688
NCT02681302	移植后复发高危患者的自体干细胞移植后的检查点抑制	多发性骨髓瘤|淋巴瘤	药物：伊匹单抗|药物：纳武单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681302
NCT02840110	对使用ACTR T细胞产品进行治疗的受试者的长期随访研究	B细胞淋巴瘤|多发性骨髓瘤|实体瘤|HER-2蛋白过表达	其它：ACTR T细胞产品	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840110
NCT00622232	针对完成参加VRX496-USA-05-002试验的受试者的展期研究	HIV感染	基因：VRX496转导的自体CD4 T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622232
NCT03921047	T细胞库用于经受供体干细胞移植的患有急性髓性白血病的患者的表征	急性髓性白血病	程序：生物样本收集|其它：实验室生物标志物分析	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921047
NCT02333760	造血干细胞基因疗法用于维斯科特-奥尔德里奇综合征的长期安全性随访	维斯科特-奥尔德里奇综合征	基因：使用WASP慢病毒载体转导的自体CD34+细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333760
NCT03515551	IMCnyeso用于晚期NY-ESO-1和/或LAGE-1A阳性癌症的安全性和效力	选择晚期实体瘤	药物：IMCnyeso	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515551
NCT01921036	联合运动训练对心脏康复的运动能力的影响	冠状动脉疾病	程序：传统心脏康复|程序：联合运动	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01921036
NCT04556474	[未经美国食品药品监督管理局（U.S. FDA）批准或澄清的装置试验]			https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556474
NCT00004178	基因疗法用于治疗患有癌症的患者	癌症	生物学：治疗性自体淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004178

图20-26

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04783038	确定距离灵气（Distance Reiki）对多发性骨髓瘤患者中报告的QOL和免疫力的患者的影响	多发性骨髓瘤|自体干细胞移植	其它：距离灵气|其它：假距离灵气（Sham distance Reiki）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04783038
NCT02661659	维持性多肽疫苗（S-588210）在一线化学疗法后无进展的患有不可切除恶性胸膜间皮瘤的患者中的Ib期试验	恶性胸膜间皮瘤（MPM）	生物学：多肽疫苗S-588210	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661659
NCT01211262	评估双特异性靶向生物性IMCgp100在恶性黑色素瘤中的耐受性的研究	恶性黑色素瘤	药物：IMCgp100	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01211262
NCT01036399	来那度胺（来普利（Revlimid））在患有复发性/难治性外周T细胞淋巴瘤（PTCL）的患者中的研究	外周T细胞淋巴瘤	药物：来那度胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036399
NCT04790409	信迪利单抗（Sintilimab）与安罗替尼（Anlotinib）组合用于晚期NSCLC伴罕见突变	肺癌	药物：PD-1抑制剂和安罗替尼	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790409
NCT02244450	新生儿严重联合免疫缺陷综合筛查	非典型严重联合免疫缺陷	生物学：SCID筛查	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244450
NCT03559803	监测局部晚期癌症宫颈免疫应答的前瞻性研究	宫颈癌	药物：顺铂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559803
NCT02702427	同种异体干细胞移植后的病毒特异性免疫疗法	巨细胞病毒感染|腺病毒感染	生物学：病毒特异性T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702427
NCT01884168	基因表达谱分析和免疫机制影响免疫疗法应答的研究	恶性肿瘤	生物学：Dc-CIK免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01884168
NCT02941744	临床试验：黑色素瘤大转移切除术后的辅助性低剂量伊匹单抗+纳武单抗	IIIC期皮肤黑色素瘤|IV期皮肤黑色素瘤	药物：纳武单抗|药物：伊匹单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744
NCT00019136	基因疗法与生物疗法用于治疗患有卵巢上皮癌的患者	卵巢癌	生物学：MOv-γ嵌合受体基因|生物学：阿地白介素|生物学：治疗性同种异体淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019136
NCT02472704	淋巴细胞性肠炎和疑似乳糜泻：麸质相对于安慰剂	乳糜泻|非乳糜泻麸质敏感	膳食补充：麸质挑战|膳食补充：安慰剂挑战	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472704
NCT03541083	博纳吐单抗添加到前期和巩固疗法中用于成人前体B急性淋巴母细胞白血病。	成人ALL	药物：博纳吐单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541083
NCT01050296	实体瘤的分子分析	儿科实体瘤		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01050296
NCT04411043	前淋巴细胞白血病T的观察台	前淋巴细胞白血病|T细胞白血病	行为学：分子表征	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04411043
NCT00341146	鼻咽癌的分子基因学研究：NCP易感性基因的表征	鼻咽癌		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00341146
NCT03709719	博纳吐单抗用于高危B细胞前体急性淋巴母细胞白血病	成人B细胞急性淋巴母细胞白血病	药物：博纳吐单抗注射	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709719
NCT04729452	对SARS-CoV-2的免疫应答的表征	Covid19	其它：血液检测	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729452

图20-27

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02980146	肿瘤细胞过表达HLA-E对结直肠癌TIL的生物学的影响	结直肠癌	其它：非介入性研究	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980146
NCT03166878	评估UCART019在患有复发性或难治性CD19+白血病和淋巴瘤的患者中的研究	B细胞白血病|B细胞淋巴瘤	生物学：UCART019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166878
NCT03038334	硫酸镁用于改善患有阿尔茨海默病的患者的认知	阿尔茨海默病	膳食补充：硫酸镁	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038334
NCT03644043	证据淀粉样蛋白扫描EEG研究	阿尔茨海默病|额叶痴呆|轻度认知障碍	装置：EEG扫描	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644043
NCT03038282	铬对阿尔茨海默病患者的胰岛素抵抗的影响	阿尔茨海默病	膳食补充：氯化铬|其它：个人锻炼	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038282
NCT00172666	类风湿性关节炎（RA）和系统性红斑狼疮（SLE）中的诱饵受体3（DcR3）多态性	类风湿性关节炎|系统性红斑狼疮		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00172666
NCT02889861	IMCgp100-401展期研究	恶性黑色素瘤	药物：IMCgp100	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889861
NCT02102893	台湾胃肠-胰腺神经内分泌肿瘤	此研究计划包含600名GEP-NET患者。		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102893
NCT03209245	屋尘螨注射免疫疗法用于老年患者。	过敏原免疫疗法用于老年患者	生物学：Purethal尘螨|其它：安慰剂注射|诊断测试：监测过敏原特异性IgE|诊断测试：监测过敏原特异性IgG4	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209245
NCT01384201	胃瘤形成前和瘤形成的共聚焦内镜检测	胃肠化生		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384201
NCT03523429	PETHEMA-BLIN-01/PET069014（BLIN-01）	费城染色体阴性或BCR-ABL阴性，CD19阳性ALL	药物：博纳吐单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523429
NCT00396695	创伤记忆的神经免疫学模型	创伤后应激障碍	程序：血液检测	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396695
NCT04908514	评估患有斑块型银屑病的患者的安全性、耐受性和疗效的临床试验	斑块型银屑病	药物：ADX-629	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908514
NCT02590328	新生儿严重联合免疫缺陷筛查	严重联合免疫缺陷|新生儿筛查		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590328
NCT00924287	使用抗Her-2细胞的基因疗法用于治疗转移性癌症	转移性癌症	药物：体外肿瘤反应性嵌合T细胞受体（CAR）基因转导的PBL加IV阿地白介素|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：美司钠	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924287
NCT03088904	对流感疫苗接种的应答的基因和环境因素	流感|健康	生物学：四价FluMistÂ®|生物学：FluzoneÂ®四价疫苗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088904
NCT04262466	IMC-F106C作为单一药剂以及与检查点抑制剂组合使用的安全性和效力	选择晚期实体瘤	药物：IMIC-F106C|药物：抗PD(L)-1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262466
NCT01231841	抗胸腺细胞球蛋白和环孢菌素作为一线疗法用于治疗患有重度再生障碍性贫血的患者	再生障碍性贫血	药物：环孢菌素|生物学：抗胸腺细胞球蛋白	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231841

图20-28

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT01207388	博纳吐单抗（MT103）在患有B前体急性淋巴母细胞白血病（ALL）的微小残留疾病的患者中的II期验证性研究	B细胞急性淋巴母细胞白血病	药物：博纳吐单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207388
NCT04622423	肝脏转移的高级疗法	胰腺导管腺癌（PDAC）|结直肠癌（CPC）|肝脏转移	其它：观察性研究	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04622423
NCT04034225	将SNS-301添加到检查点抑制剂治疗中用于转移性/复发性SCCHN	头颈鳞状细胞癌	药物：SNS-301|药物：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034225
NCT01020396	0.75%甲硝唑凝胶用于治疗细菌性阴道病的生物等效性	细菌性阴道病	药物：甲硝唑	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020396
NCT01906632	恶性肿瘤的基因表达谱分析预测DC-CIK免疫疗法的治疗性应答	恶性肿瘤	生物学：DC-CIK免疫疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01906632
NCT03325465	根治性外科护理前的新辅助派姆单抗+艾卡哚司他（Epacadostat）用于头颈鳞状细胞癌	头颈鳞状细胞癌	药物：派姆单抗|药物：艾卡哚司他	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325465
NCT00894842	神经认知增强剂在患有精神分裂症的患者中的研究	精神分裂症	药物：孕烯醇酮（Pregnenolone）|药物：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00894842
NCT04337515	CLINIMACSÂ®用于干细胞移植中α/βT细胞耗竭的可行性研究	移植物抗宿主病（Graft Vs Host Disease）|移植物抗宿主病（Graft-versus-host-disease）	装置：CliniMacsÂ®	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337515
NCT03397355	监测肺结节活检前后肿瘤相关生物标志物的变化。	肺癌		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03397355
NCT03070392	IMCgp100相对于研究者选择用于晚期葡萄膜黑色素瘤的安全性和效力	葡萄膜黑色素瘤	生物学：IMCgp100|药物：达卡巴嗪（Dacarbazine）|生物学：伊匹单抗|生物学：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392
NCT04206943	CD19特异性嵌合抗原受体阳性T细胞（CAR-T）在ALL和NHL中的研究	急性淋巴母细胞白血病|非霍奇金淋巴瘤	生物学：Car-T细胞疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206943
NCT04406272	VB-111用于可手术治疗的复发性/进展性GBM	胶质母细胞瘤|复发性胶质母细胞瘤	药物：VB11|程序：手术|其它：安慰剂|药物：贝伐单抗（Bevacizumab）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04406272
NCT04691713	CD276 CAR-T用于患有晚期CD276+实体瘤的患者	CAR|实体瘤	药物：靶向CD276的自体嵌合抗原受体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691713
NCT04691349	CAR-T用于儿童r/r恶性肿瘤	CAR-T|仅儿童|恶性肿瘤	药物：CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691349
NCT03132922	MAGE-A4á¶ceÂ¹Â⁰Â³Â²T用于多肿瘤	膀胱癌|黑色素瘤|头颈癌|卵巢癌|非小细胞肺癌|食管癌|胃癌|滑膜肉瘤|粘液样圆细胞脂肪肉瘤|胃食管交界	基因：自体基因修饰的MAGE-A4á¶ceÂ¹Â⁰Â³Â²T细胞|放射：自体基因修饰的MAGE-A4c1032T细胞与低剂量放射组合	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132922
NCT02370212	间歇训练加肌酸对表现和葡萄糖耐量的影响	健康	膳食补充：肌酸|膳食补充：安慰剂|其它：高强度间歇训练	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370212

图20-29

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04405154	卡瑞利珠单抗（Camrelizumab）与放化疗接结合用于局部晚期头颈癌的研究	头颈部赘生物	生物学：卡瑞利珠单抗|药物：顺铂|放射：IMRT或VMAT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405154
NCT00871481	实验室处理的T细胞和伊匹单抗用于治疗患有转移性黑色素瘤的患者	复发性黑色素瘤|IV期黑色素瘤	生物学：伊匹单抗|药物：环磷酰胺|程序：活检|生物学：阿地白介素|其它：免疫组织化学染色法|基因：聚合酶链式反应|其它：免疫酶技术|生物学：治疗性细胞毒性T淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871481
NCT01077531	GSK2136525重复剂量用于类风湿性关节炎的安全性、药效学和药代动力学	类风湿性关节炎	药物：奥特利兹单抗（Otelixizumab）|药物：匹配的安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077531
NCT03619551	早期诊断为SCID的婴儿的调理	SCID	药物：白消安|装置：TCR↑±↑2+/CD19+耗竭的细胞过程	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619551
NCT04844489	免疫功能低下人群接种COVID-19疫苗后对SARS-CoV-2变体的体液应答和细胞应答的研究	自身免疫或自身炎性疾病|HIV|多发性硬化症|实体瘤或癌症|实体器官移植	其它：用于研究接种COVID-19疫苗后对SARS-CoV-2变体的体液应答和细胞应答的血液样品	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844489
NCT01863888	特立氟胺（Teriflunomide）对患有多发性硬化症的患者的血液中的免疫细胞亚群的影响	多发性硬化症	药物：特立氟胺HMR1726|药物：消胆胺（cholestyramine）|药物：木炭	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863888
NCT01430390	基因靶向CD19抗原的体外扩增的同种异体爱泼斯坦-巴尔病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞（EBV-CTL）用于B细胞恶性病	急性淋巴细胞白血病|淋巴瘤	生物学：生物/基因修饰的T细胞|药物：基于环磷酰胺的化学疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430390
NCT03335605	提高常见变异性免疫缺陷的诊断水平	CVI-常见变异性免疫缺陷		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03335605
NCT03340155	皮肤疾病的光（化）疗作用的机制	银屑病|皮肤T细胞淋巴瘤|淋巴增殖性病症|湿疹|扁平苔藓|痒疹|瘙痒症|多形性日光疹|移植物抗宿主病|肥大细胞增多症|白癜风	其它：光（化）疗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340155
NCT04523376	使用TCRab耗竭的PBSCT用于血红蛋白病的初步研究	镰状细胞病|重型地中海贫血	装置：CliniMACS	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04523376
NCT00113464	开展针对患有原发性免疫缺陷的婴儿的新生儿筛查	免疫系统疾病		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00113464
NCT04913519	TDM-105795局部溶液在患有雄激素性脱发（AGA）的患者中的1期研究	雄激素性脱发	药物：TDM-105795|药物：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913519
NCT01355965	自体重定向RNA Meso-CIR T细胞	恶性胸膜间皮瘤	生物学：自体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355965

图20-30

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02319226	针对人类耐受性和GvHD的免疫生物标志物	骨髓移植|移植物抗宿主病|造血干细胞移植	其它：来自HLA相合同胞供体的移植	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319226
NCT01440413	基于局部乳腺癌中的抗肿瘤免疫应答的新辅助化学疗法的应答研究	乳腺癌	生物学：血液和肿瘤样品	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440413
NCT01175239	针对X连锁严重联合免疫缺陷（SCID-X1）的基因疗法	X连锁严重联合免疫缺陷	基因：单次输注用自失活（SIN）γ逆转录病毒载体pSRS11.EFS.IL2RG.pre转导的自体CD34+细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175239
NCT03973333	IMC-C103C作为单一疗法以及与阿特珠单抗组合使用的安全性和效力	选择晚期实体瘤	药物：IMC-C103C|药物：阿特珠单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03973333
NCT02028819	伊巴珠单抗（ibalizumab）用于治疗HIV感染的同情使用	人类免疫缺陷病毒（HIV）	药物：多替拉韦钠一水合物（Dolutegravir Sodium Monohydrate）|药物：伊巴珠单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819
NCT04195932	运动作为缺血性心脏病免疫危险因素的调节剂	心脏病	其它：运动训练	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195932
NCT00560794	BiTEÂ®博纳吐单抗（MT103）在患有B前体急性淋巴母细胞白血病（ALL）的微小残留疾病的患者中的II期研究	急性淋巴母细胞白血病	生物学：博纳吐单抗（MT103）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560794
NCT04326751	多原发性肺癌的演变（演变）	多原发性肺癌|肺癌|非小细胞肺癌		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04326751
NCT00845416	在高危人群中进行的针对严重联合免疫缺陷（SCID）的新生儿筛查	严重联合免疫缺陷|T细胞淋巴细胞减少症		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00845416
NCT03587285	激素疗法与中枢记忆T细胞（Tcm）组合用于患有晚期前列腺癌的患者的初步研究	前列腺赘生物	生物学：Tcm+醋酸戈舍瑞林（Goserelin acetate）+比卡鲁胺（Bicalutamide）|生物学：Tcm+醋酸戈舍瑞林+醋酸阿比特龙（Abiraterone acetate）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587285
NCT01174875	在新加坡成长，走向健康的结果	代谢性疾病|神经和精神健康状况		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174875
NCT04727151	TAC T细胞用于治疗HER2阳性实体瘤	HER2阳性实体瘤	生物学：TAC01-HER2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727151
NCT03407170	晚期黑色素瘤中对派姆单抗（MK-3475）应答的免疫学决定因素（MK-3475-161/基调-161）	晚期黑色素瘤	生物学：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407170
NCT04864379	个体化癌症新抗原疫苗与抗PD-1和REA组合在患有实体瘤的患者中的临床研究	晚期恶性实体瘤	生物学：Neo-Vac-P01|其它：GM-CSF|药物：PD-1|程序：RFA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04864379
NCT03880279	靶向CD19的自体TAC T细胞用于R/R大B细胞淋巴瘤	B细胞淋巴瘤	生物学：TAC01-CD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03880279
NCT04134325	CD30.CAR T细胞疗法后PD-1抑制剂用于复发性/难治性霍奇金淋巴瘤的研究	复发性霍奇金淋巴瘤|难治性霍奇金淋巴瘤	生物学：纳武单抗|生物学：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134325

图20-31

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04354038	囊性纤维化肺急性加重期间的宿主和细菌机制	囊性纤维化		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04354038
NCT03697824	基因工程化T细胞与抗癌药剂组合用于表达纽约食管抗原-1（NY-ESO-1）和/或LAGE-1a的复发性和难治性滑膜肉瘤的安全性、耐受性和抗肿瘤活性的临床试验	赘生物	药物：GSK3377794|药物：派姆单抗|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697824
NCT02799901	纳武单抗加放射疗法用于晚期黑色素瘤	黑色素瘤	生物学：纳武单抗|放射：超分割放射疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799901
NCT00545493	他克莫司和静脉内免疫球蛋白用于拉斯穆森脑炎（Rasmussen Encephalitis）的效力	拉斯穆森脑炎	药物：他克莫司|药物：静脉内免疫球蛋白	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545493
NCT03802955	ADG106与晚期或转移性实体瘤和/或非霍奇金淋巴瘤的研究	实体瘤|非霍奇金淋巴瘤	药物：ADG106	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03802955
NCT00694551	PSMA和TARP肽疫苗联合聚IC-LC佐剂在初步确定治疗后用于患有PSA升高的HLA-A2(+)患者	前列腺癌	生物学：肽疫苗|药物：聚IC-LC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694551
NCT03707093	CD137激动剂ADG106与晚期或转移性实体瘤和/或非霍奇金淋巴瘤的研究	实体瘤，非霍奇金淋巴瘤	药物：ADG106	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707093
NCT04145232	Almmune-用于鉴定癌症免疫原性新表位以预测和提高患者对免疫疗法的应答的人工智能算法。	非小细胞肺癌|新表位|新抗原|免疫疗法|下一代测序（NGS）|个性化新抗原癌症疫苗	生物学：活检（FFPE）、血液（PBMC）和粪便的采集	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145232
NCT03878589	了解老年人的认知、催产素和疼痛	膝骨关节炎|骨关节炎	药物：催产素（OT）|药物：安慰剂（P）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878589
NCT00785967	使用雷特格韦（Raltegravir）治疗的患者的免疫应答	HIV感染	生物学：各种疫苗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00785967
NCT04397900	先前住院的COVID-19康复者的血液采集研究用于鉴定免疫原性病毒表位	从已从SARS-CoV-2感染中恢复的个体中鉴定记忆CD8 T细胞的病毒表位|确定患有不同HLA类型的患者的T细胞经常识别哪些SARS-CoV-2蛋白		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397900

图20-32

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02706392	经基因修饰的T细胞疗法用于治疗患有晚期ROR1+恶性病的患者	淋巴细胞赘生物|恶性实体赘生物|转移性肺非小细胞癌症|转移性三阴性乳腺癌|复发性急性淋巴母细胞白血病|复发性套细胞淋巴瘤|难治性慢性淋巴细胞白血病|III期肺非小细胞癌症 AJCC v7|IIIA期肺非小细胞癌症 AJCC v7|IIIB期肺非小细胞癌症 AJCC v7|IV期乳腺	其它：实验室生物标志物分析|生物学：ROR1 CAR特异性自体T淋巴细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706392
NCT03904069	评估FLT3 CAR-T AMG 553用于FLT3阳性复发性/难治性AML的安全性、耐受性和效力的研究	复发性/难治性急性髓性白血病	药物：AMG 553	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03904069
NCT02210741	外周血免疫库的下一代测序（NGS）用于格雷夫斯病（Graves' Disease）	格雷夫斯病		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210741
NCT04362293	低强度移植或严重镰状细胞病	镰状细胞病	药物：羟基脲、硫唑嘌呤、阿仑单抗、噻替哌、低剂量全身照射和西罗莫司|药物：羟基脲、硫唑嘌呤、阿仑单抗、噻替哌、普乐沙福、低剂量全身照射、环磷酰胺和西罗莫司	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362293
NCT01260532	台湾共刺激分子和PPAR多态性与自身免疫性甲状腺疾病的相关性	具有不同多态性的AITd患者		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260532
NCT00001688	接受利托那韦（Ritonavir）、奈韦拉平（Nevirapine）和司他夫定（Stavudine）联合高活性抗逆转录病毒疗法的HIV-1感染儿童的免疫重建的初步研究	HIV感染	药物：利托那韦|药物：奈韦拉平|药物：司他夫定	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001688
NCT04340401	全新辅助治疗加SHR1210用于高风险直肠癌以及基于新抗原的生物标志物筛选	直肠癌	药物：SHR-1210|药物：奥沙利铂|药物：卡培他滨|放射：调强适形放射疗法|程序：全直肠系膜切除术	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340401
NCT00081783	Xcellerated T细胞TM用于非霍奇金淋巴瘤（NHL）患者	非霍奇金氏淋巴瘤	药物：Xcellerated T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081783
NCT00327496	肿瘤裂解物脉冲树突状细胞诱导的对自体肝细胞癌细胞的细胞毒性	肝细胞癌	生物学：DC疫苗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327496

图20-33

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT01410019	针对X连锁严重联合免疫缺陷的基因疗法	X连锁严重联合免疫缺陷	其它：基因转移	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410019
NCT04065776	使用质子疗法的海马保护（Hippocampal-Avoidance）用于低级别神经胶质瘤的评估	神经胶质瘤|纤维状细胞星形细胞瘤|毛粘液样星形细胞瘤|多形性黄色星形细胞瘤|神经节神经胶质瘤|视神经通路神经胶质瘤|弥漫性星形细胞瘤	放射：海马保护质子疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065776
NCT00678886	奥特利兹单抗（Otelixizumab）用于患有新诊断的1型糖尿病（自身免疫）的成人的试验：DEFEND-1	1型糖尿病	生物学：奥特利兹单抗输注加医生确定的护理标准|生物学：安慰剂输注加医生确定的护理标准	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00678886
NCT04422314	ImmuneSense莱姆病研究	莱姆病	诊断测试：T检测莱姆病	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04422314
NCT04482699	COVID-19-ARDS的RAPA-501-同种异体疗法	严重COVID-19疾病	生物学：COVID-19的RAPA-501-同种异体现成疗法|其它：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04482699
NCT04207320	单倍体相合造血干细胞移植（HSCT）用于患有严重镰状细胞病的患者	镰状细胞病	装置：使用美天旎（Miltenyi）CliniMACS系统进行↑±↑² T细胞耗竭	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207320
NCT02219165	静脉内免疫球蛋白用于中毒性休克综合征的效力：一项儿科初步研究	中毒性休克综合征	药物：静脉内人免疫球蛋白|药物：白蛋白	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219165
NCT02466217	自身免疫和炎性疾病的表型组学	健康志愿者|类风湿性关节炎|强直性脊柱炎|系统性红斑狼疮/抗磷脂综合征|FMF|Cryopyrin相关周期综合征/TNF受体相关周期综合症|血管炎|葡萄膜炎|肌炎|克罗恩氏病|溃疡性直肠结肠炎|1型糖尿病|未分类的IAD膝和/或髋关节炎、肌肉萎缩症	其它：1；AID组|其它：2；对照组	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02466217
NCT02889016	患有PANS的青少年的神经生物学、免疫学和风湿病学标志物	儿科急性发作神经精神综合征|与链球菌感染相关的儿科自身免疫性神经精神病症|PANS|PANDAS		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889016
NCT00342134	造血干细胞移植用于多发性硬化症的免疫机制	多发性硬化症	程序：干细胞移植	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00342134

图20-34

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT01982487	疫苗疗法和IDO1抑制剂INCB024360用于治疗患有缓解期卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的患者	输卵管癌|复发性卵巢上皮癌|复发性原发性腹膜腔癌|IA期输卵管癌|IA期卵巢上皮癌|IA期原发性腹膜腔癌|IB期输卵管癌|IB期卵巢上皮癌|IB期原发性腹膜腔癌|IC期输卵管癌|IC期卵巢上皮癌|IC期原发性腹膜腔	生物学：ALVAC(2)-NY-ESO-1（M）/TRICOM疫苗|药物：IDO1抑制剂INCB024360|其它：实验室生物标志物分析|其它：药理学研究	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982487
NCT02166905	DEC-205/NY-ESO-1融合蛋白CDX-1401、聚ICLC和IDO1抑制剂INCB024360用于治疗患有缓解期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的患者	输卵管癌|卵巢癌|原发性腹膜癌	生物学：DEC-205/NY-ESO-1融合蛋白CDX-1401|药物：艾卡哚司他|其它：实验室生物标志物分析|其它：药理学研究|药物：聚ICLC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02166905
NCT02535078	IMCgp100与德瓦鲁单抗和/或曲美木单抗组合用于皮肤黑色素瘤的1b/2期研究	恶性黑色素瘤	药物：IMCgp100|药物：德瓦鲁单抗|药物：曲美木单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535078
NCT04658303	移行黑色素瘤的代谢和免疫功能障碍的演变	黑色素瘤	其它：氟莫硝唑	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04658303
NCT00001941	抗Tac用于治疗白血病	HTLV-I感染|T细胞白血病	生物学：达克珠单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001941
NCT02618109	儿童B系急性淋巴细胞白血病复发特异性新免疫因子的鉴定	B急性淋巴母细胞白血病|复发性白血病	生物学：采集血液样品	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618109
NCT03948763	mRNA-5671/V941作为单一疗法和与派姆单抗（V941-001）组合的研究	赘生物|非小细胞肺癌|胰腺赘生物|结直肠赘生物	生物学：V941|生物学：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03948763
NCT02761122	人乳头瘤病毒（HPV）在人类苔癣生理病理学（HPV苔癣）中的意义	扁平苔藓	程序：人生物样品	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761122
NCT01744223	部分错配干细胞移植后基因修饰的供体T细胞的安全性研究	急性淋巴母细胞白血病|急性髓性白血病|淋巴瘤|骨髓增生异常综合征	生物学：BPX-501剂量1|药物：利米多赛|生物学：BPX-501剂量2|生物学：BPX-501剂量3|生物学：BPX-501剂量4|程序：SCI	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744223

图20-35

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT00839436	白介素-7（CYT107）治疗特发性CD4淋巴细胞减少症：CD4 T细胞的扩增（ICICLE）	特发性CD4+ T淋巴细胞减少症	药物：CYT107	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839436
NCT04451980	HIV、脂肪组织免疫学和代谢研究	Hiv|2型糖尿病	程序：皮下脂肪组织活检|放射：CT扫描|诊断测试：口服葡萄糖耐量测试|诊断测试：采血	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451980
NCT04369963	健康内镜研究	炎性肠病|功能性胃肠病症	程序：食道、胃、十二指肠镜检查以及结肠镜检查和活检	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04369963
NCT00924001	化学疗法后输注DMF5细胞用于治疗转移性黑色素瘤	黑色素瘤|恶性黑色素瘤|实验性黑色素瘤	药物：DMF5黑色素瘤反应性TIL|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：阿地白介素	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924001
NCT03578185	基因组分析用于鉴定免疫疗法的预测性生物标志物	肺癌		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578185
NCT01883804	甲基多巴（Methyldopa）对1型糖尿病的MHC II类抗原呈递的影响	1型糖尿病	药物：甲基多巴	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01883804
NCT04697940	地西他滨引导的串联CD19/CD20 CAR T细胞治疗用于r/r B-NHL	复发性和难治性B细胞非霍奇金氏淋巴瘤|地西他滨引导的串联CD19/CD20 CAR T细胞	生物学：地西他滨引导的串联CAR19/20工程化T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697940
NCT00213629	myoARRAY和TcLandscape分析用于炎性肌肉疾病的诊断	多发性肌炎|皮肌炎	其它：转录组分析|其它：T细胞库分析	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213629
NCT01192464	表达CD30嵌合受体的EBV CTL用于CD30+淋巴瘤	霍奇金氏淋巴瘤|非霍奇金氏淋巴瘤	药物：自体CAR.CD30 EBV特异性CTL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01192464
NCT00597441	脐带血移植后第三方胸腺移植的I期研究	干细胞移植	生物学：胸腺移植用于UCB移植接受者	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00597441
NCT01413022	FOLFIRIOX加PF-04136309用于患有交界性可切除和局部晚期胰腺腺癌的患者	胰腺赘生物	药物：奥沙利铂|药物：伊立替康|药物：甲酰四氢叶酸|药物：氟尿嘧啶|其它：实验室生物标志物分析|其它：|其它：流式细胞术|其它：免疫组化染色法|其它：药理学研究|药物：PF-04136309	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413022
NCT03680560	ACTR T细胞产品与曲妥珠单抗组合在患有HER2阳性晚期实体瘤的患者中的研究	实体瘤|HER-2蛋白过表达	生物学：ACTR T细胞产品|药物：曲妥珠单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03680560
NCT01114503	奥特利兹单抗用于甲状腺眼病的安全性和耐受性研究	格雷夫斯眼病（Graves Ophthalmopathy）	药物：奥特利兹单抗-低剂量|药物：奥特利兹单抗-中低剂量|药物：奥特利兹单抗-中高剂量|药物：奥特利兹单抗-高剂量|药物：奥特利兹单抗|药物：甲基强的松龙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114503
NCT04549142	环境空气污染暴露导致的妊娠期免疫耐受功能障碍	空气污染|妊娠	其它：无干预	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549142

图20-36

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT00324623	环磷酰胺和氟达拉滨随后是细胞过继免疫疗法和疫苗疗法用于患有转移性黑色素瘤的患者	黑色素瘤（皮肤）	生物学：Melan-A VLP疫苗，IMP321佐剂|生物学：过继免疫疗法|生物学：治疗性自体淋巴细胞|药物：环磷酰胺|药物：磷酸氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324623
NCT04354584	患有COVID-19的机械通气患者的隔室炎症	COV1D-19|呼吸衰竭		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04354584
NCT00379119	雄激素阻断疗法对经历过针对局部前列腺癌的根治性前列腺切除术的老年患者的胸腺功能的影响	前列腺癌	其它：诊断性实验室生物标志物分析|其它：流式细胞术|其它：生理测试|程序：计算机断层扫描	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00379119
NCT00471887	普西木单抗（Ticilimumab）（CP-675,206）用于治疗患有IIIC期或IV期黑色素瘤的患者	黑色素瘤（皮肤）	生物学：CP-675,206	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00471887
NCT03795610	IPI-549用于患有局部晚期HPV+和HPV-头颈鳞状细胞癌的患者的机会窗口研究	头颈鳞状细胞癌|头颈癌|头颈癌IV期|头颈癌III期|HPV相关癌|HPV相关恶性病|HPV相关鳞状细胞癌	药物：IPI-549	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795610
NCT04903795	双特异性T细胞接合器BRiTE用于患有IV级恶性神经胶质瘤的患者	恶性神经胶质瘤|胶质母细胞瘤	药物：hEGFRvIII-CD3（BRiTE）|生物学：激活的细胞疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04903795
NCT03396575	在局灶性放射疗法恢复期间单独或与剂量增强的替莫唑胺一起使用过继细胞疗法治疗脑干神经胶质瘤（I期）	弥漫性内因性桥脑神经胶质瘤（DIPG）|脑干神经胶质瘤	生物学：TTRNA-DC疫苗和GM-CSF|生物学：TTRNA-xALT|药物：环磷酰胺+氟达拉滨淋巴细胞耗竭性调理|药物：剂量增强的TMZ|药物：Td疫苗|生物学：自体造血干细胞（HSC）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396575
NCT03129061	评估对PD-1抑制用于头颈鳞状细胞癌的免疫应答的研究（SCCHN）	头颈鳞状细胞癌	药物：[18F]F-AraG PET扫描，基线+抗PD-1疗法后。	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129061
NCT00520130	化学疗法和非相关供体干细胞移植用于患有血液和免疫系统癌症的患者	骨髓增生异常综合征|霍奇金氏淋巴瘤|非霍奇金氏病|急性白血病|多发性骨髓瘤	生物学：利妥昔单抗|药物：环孢霉素|药物：同种异体干细胞移植（ASCT）|药物：调理化学疗法|药物：TMS|药物：FLAG|药物：EPOCH-F|生物学：阿仑单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00520130

图20-37

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04445844	INCMGA00012和Pelareorep用于治疗转移性三阴性乳腺癌，IRENE研究	解剖IV期乳腺癌AJCC v8|局部晚期乳腺癌|转移性三阴性乳腺癌|预后IV期乳腺癌AJCC v8|三阴性乳腺癌	生物学：Pelareorep|其它：生命质量评估|其它：调查问卷管理|生物学：瑞弗利单抗（Retifanlimab）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04445844
NCT02846376	同种异体干细胞移植后的单药剂和组合抑制	急性髓性白血病和骨髓增生异常综合征	药物：纳武单抗|药物：伊匹单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846376
NCT03159845	锌作为针对血液系统恶性病的干细胞移植后的免疫恢复的增强剂	干细胞移植并发症	药物：硫酸锌口服产品|药物：左氧氟沙星500 Mg口服片剂|药物：氯康唑200 mg片剂|药物：阿昔洛韦400 MG	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159845
NCT04792437	基于多组学测序数据的神经胶质瘤的精准免疫预防和治疗研究	转录组学|放射组学|神经胶质瘤	程序：手术	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792437
NCT01911065	T细胞对水痘-带状疱疹病毒（VZV）疫苗SLVP020的应答	带状疱疹	生物学：Zostavaxâ„¢C	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911065
NCT01583972	新生儿维生素A补充用于改善免疫功能的效力	维生素A缺乏	膳食补充：视黄醇棕榈酸酯|膳食补充：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583972
NCT04224558	干细胞移植用于克罗恩氏病	克罗恩病	药物：美司钠|药物：环磷酰胺|药物：非格司亭|程序：单采导管放置|程序：白细胞去除术|药物：氟达拉滨|药物：甲基强的松龙|药物：苯海拉明|药物：对乙酰氨基酚|药物：抗胸腺细胞球蛋白（兔）|药物：淋巴细胞免疫球蛋白|生物学：外周血干细胞输注|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04224558
NCT00439465	自体外周血干细胞移植后的过继细胞免疫疗法用于多发性骨髓瘤	骨髓瘤|符合移植条件的患者	生物学：离体扩增的效应细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439465
NCT04626440	下一代测序（NGS）工具对台湾乳腺癌患者的异质性的研究	下一代测序（NGS）|乳腺癌	程序：诊断阶段或临床结果	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626440
NCT03877250	分析活检样本以研究对PD-1或PD-L1疗法的应答	非小细胞肺癌	诊断测试：治疗前活检|诊断测试：治疗中活检|诊断测试：疾病进展时活检|诊断测试：基于外周血的研究	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877250
NCT03601286	慢病毒基因疗法用于X连锁严重联合免疫缺陷	X连锁严重联合免疫缺陷	药物：慢病毒载体转导的CD34+细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601286

图20-38

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT00621452	基因工程化淋巴细胞、环磷酰胺和阿地白介素用于治疗患有复发性或难治性套细胞淋巴瘤或惰性B细胞非霍奇金淋巴瘤的患者	淋巴细胞白血病|粘膜相关淋巴组织结外边缘区B细胞淋巴瘤|结外边缘区B细胞淋巴瘤|复发性1级滤泡性淋巴瘤|复发性2级滤泡性淋巴瘤|复发性套细胞淋巴瘤|复发性边缘区淋巴瘤|复发性小淋巴细胞淋巴瘤|难治性慢性淋巴细胞白血病|脾边缘区	生物学：治疗性自体淋巴细胞|药物：环磷酰胺|生物学：阿地白介素|基因：聚合酶链式反应|基因：基因重排分析|程序：淋巴结活检|生物学：基因工程化淋巴细胞疗法|程序：骨髓穿刺|其它：流式细胞术|其它：实验室生物标志物分析|其它：|其它：酶联免疫吸附测定	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621452
NCT04708535	内脏和皮下脂肪的适应性免疫应答：在人类胰岛素抵抗中的作用	胰岛素抵抗|胰岛素敏感性|肥胖|炎症		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04708535
NCT01670994	QUILT-3.020：ALT-801在患有复发性或难治性多发性骨髓瘤的患者中的研究	复发性或难治性多发性骨髓瘤	生物学：ALT-801	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670994
NCT01625260	ALT-801在患有卡介苗（Bacillus Calmette-Guerin，BCG）失败非肌肉浸润性膀胱癌的患者中的研究	非肌肉浸润性膀胱癌	生物学：ALT-801|药物：吉西他滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625260
NCT02055196	基因修饰的干细胞和盐酸伊立替康用于治疗患有复发性高级别神经胶质瘤的患者	成人间变性星形细胞瘤|成人间变性少突胶质瘤|成人巨细胞胶质母细胞瘤|成人胶质母细胞瘤|成人神经胶质肉瘤|复发性成人脑肿瘤	生物学：表达羧酸酯酶的同种异体神经干细胞|药物：盐酸伊立替康|其它：实验室生物标志物分析	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055196
NCT01326871	ALT-801与顺铂和吉西他滨组合用于肌肉侵袭性或转移性尿路上皮癌的研究	膀胱移行细胞癌|尿道癌|输尿管癌|肾盂恶性肿瘤	药物：顺铂|药物：吉西他滨|生物学：ALT-801	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326871
NCT01029873	QUILT-2.008：ALT-801联合顺铂在患有转移性黑色素瘤的患者中的研究	转移性黑色素瘤	药物：顺铂|生物学：ALT-801	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029873
NCT00496860	ALT-801用于治疗进展性转移性恶性病的安全性和效力研究	进展性转移性恶性病	生物学：ALT-801	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496860

图20-39

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02737046	贝利司他（Belinostat）疗法联合齐多夫定（Zidovudine）用于成人T细胞白血病-淋巴瘤	成人T细胞白血病-淋巴瘤|ATLL	药物：贝利司他|药物：齐多夫定|药物：干扰素-α-2b|药物：聚乙二醇化干扰素-α-2b	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737046
NCT04562623	可手术乳腺癌和卵巢癌的免疫改变的前瞻性研究	卵巢癌|乳腺癌		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562623
NCT02923180	新辅助依诺妥珠单抗（Enoblituzumab）（MGA271）在患有局部中高风险前列腺癌的男性中的研究	前列腺癌	药物：依诺妥珠单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923180
NCT03168464	转移性NSCLC的放射和免疫检查点阻断（BMS编号CA209-532）	转移性非小细胞肺癌	药物：伊匹单抗|药物：纳武单抗|放射：放射疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168464
NCT04215471	使用免疫试剂（SHR-1316）的新辅助疗法用于可切除的食管鳞状细胞癌	食管鳞状细胞癌	药物：PD-L1抗体SHR-1316	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215471
NCT01750879	花生口服免疫疗法后的耐受性	花生过敏	药物：花生粉|药物：燕麦粉	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750879
NCT04052334	淋巴细胞耗竭加高剂量IL-2过继细胞疗法用于患有软组织肉瘤的青少年和年轻成人患者	肉瘤	药物：TIL|药物：白介素-2|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052334
NCT01215682	青少年游泳运动员的维生素D补充与上呼吸道感染	上呼吸道感染	膳食补充：维生素D|膳食补充：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215682
NCT04042415	多发性硬化症的卡路里限制	复发性缓解性多发性硬化症|卡路里限制	其它：卡路里限制|其它：卡路里限制，不含牛乳和麸质	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042415
NCT03491683	通过电穿孔（EP）递送的INO-5401和INO-9012与西米普利单抗（Cemiplimab）（REGN2810）组合用于新诊断的胶质母细胞瘤（GBM）	胶质母细胞瘤	生物学：INO-5401|生物学：INO-9012|生物学：西米普利单抗|放射：放射疗法|药物：替莫唑胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491683
NCT04355780	儿科造血细胞移植（HCT）接受者和儿科肿瘤患者的呼吸衰竭的免疫学特征	呼吸衰竭|呼吸疾病		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355780
NCT03168438	乐基仑赛工程化T细胞单独以及与派姆单抗组合用于NY-ESO-1阳性多发性骨髓瘤	赘生物	药物：乐基仑赛|药物：乐基仑赛与派姆单抗|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|药物：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168438
NCT02992743	乐基仑赛工程化T细胞用于患有晚期粘液样/圆细胞脂肪肉瘤的NY-ESO-1阳性患者	赘生物	药物：乐基仑赛（GSK3377794）|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992743
NCT01827579	无关供体干细胞移植（ICAT）后输注耗竭的T细胞	血液系统恶性病	生物学：CD25/71同种异体耗竭供体T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827579

图20-40

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02921269	阿特珠单抗和贝伐单抗用于治疗患有复发性持续性或转移性癌症的患者	宫颈腺癌|宫颈腺鳞癌|未另外指定的宫颈鳞状细胞癌|复发性宫颈癌|IV期宫颈癌 AJCC v6和v7|IVA期宫颈癌 AJCC v6和v7|IVB期宫颈癌 AJCC v6和v7	药物：阿特珠单抗|生物学：贝伐单抗|其它：实验室生物标志物分析	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921269
NCT01339000	使用人IL-7疫苗改善接受化学疗法的老年患者的免疫系统	乳腺癌|结肠癌|膀胱癌	药物：糖基化重组人白介素-7|生物学：白喉/破伤风疫苗|生物学：脊髓灰质炎疫苗|生物学：肺炎球菌疫苗|生物学：甲型肝炎疫苗|生物学：乙型肝炎疫苗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339000
NCT03318900	T细胞输注、阿地白介素和乌托鲁单抗用于治疗患有复发性卵巢癌的患者	COL6A3阳性|HLA-A*0201阳性细胞存在|FRAME阳性|复发性卵巢癌	生物学：阿地白介素|药物：CD8-阳性T淋巴细胞|药物：环磷酰胺|程序：白细胞去除术|生物学：乌托鲁单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318900
NCT02015819	基因修饰的神经干细胞、氟脲嘧啶和甲酰四氢叶酸用于治疗患有复发性高级别神经胶质瘤的患者	成人间变性星形细胞瘤|成人间变性少突胶质瘤|成人巨细胞胶质母细胞瘤|成人胶质母细胞瘤|成人神经胶质肉瘤|复发性成人脑肿瘤|间变性少突星形细胞瘤	生物学：表达大肠杆菌CD的基因修饰的神经干细胞|药物：氟胞嘧啶|药物：甲酰四氢叶酸钙|其它：药理学研究|其它：实验室生物标志物分析	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015819
NCT01446016	氯喹与紫杉烷化学疗法在意环类药物失效（CAT）后用于晚期或转移性乳腺癌	乳腺赘生物|乳腺癌	药物：紫杉烷|药物：多西他赛|药物：白蛋白结合型紫杉醇（Abraxane）|药物：伊沙匹隆	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446016
NCT03628859	BIOREN（转移性肾癌的预测性生物标志物）	转移性肾癌	生物学：免疫学和肿瘤特性	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628859

图20-41

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03425461	抗-SEMA4D单克隆抗体VX15/2503与纳武单抗或伊匹单抗用于治疗患有III或IV期黑色素瘤的患者	转移性黑色素瘤|III期皮肤黑色素瘤AJCC v7|IIIA期皮肤黑色素瘤AJCC v7|IIIB期皮肤黑色素瘤AJCC v7|IIIC期皮肤黑色素瘤AJCC v7|IV期皮肤黑色素瘤AJCC v6和v7	生物学：抗SEMA4D单克隆抗体VX15/2503|生物学：伊匹单抗|其它：实验室生物标志物分析|生物学：纳武单抗|其它：药理学研究	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425461
NCT04588038	NT-I7用于治疗经受手术的头颈复发性鳞状细胞癌	复发性头颈鳞状细胞癌|复发性下咽鳞状细胞癌|复发性喉鳞状细胞癌|复发性口腔鳞状细胞癌|复发性口咽鳞状细胞癌|可切除的口咽鳞状细胞癌	生物学：依非白介素α（Efineptakin alfa）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04588038
NCT03584828	远程心脏康复计划	心脏病	行为学：远程心脏康复	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03584828
NCT04086290	丹麦国家议定书。手术+ SBRT用于M1前列腺癌患者	转移性前列腺癌	程序：RARP|放射：SBRT|药物：ADT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04086290
NCT00004918	疫苗疗法加免疫佐剂用于治疗患有慢性髓性白血病、急性髓性白血病或骨髓增生异常综合征的患者	加速期慢性髓性白血病|缓解期成人急性髓性白血病|慢性期慢性髓性白血病|先前治疗过的骨髓增生异常综合征|难治性贫血伴过量母细胞|难治型贫血伴过量母细胞转化|复发性慢性髓性白血病	生物学：PR1白血病肽疫苗|药物：Montanide ISA 51 VG|生物学：沙格司亭（sargramostim）|其它实验室生物标志物分析	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004918

图20-42

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03030352	促进儿童心理健康：育儿计划的影响	儿童发展	行为学：育儿计划指南	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030352
NCT03714490	MRI模拟引导针对下不可切除的直肠癌的短期术前放疗增强	直肠赘生物	放射：SCPRT加新辅助化学疗法|放射：长期放化疗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714490
NCT04532944	MS神经退行性变的能量来源	多发性硬化症	诊断测试：能量功能障碍的成像	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04532944
NCT03879876	部分HLA相容性同种异体造血干细胞移植后注射人T淋巴细胞祖细胞（HTLP）在SCID患者中的安全性和效力研究	儿科患者|任何类型的严重联合免疫缺陷（SCID）|部分HLA不相容的同种异体造血干细胞移植（HSCT）	药物：人T淋巴细胞祖细胞（HTLP）注射	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879876
NCT02375711	免疫衰老和乙肝病毒（HBV）疫苗用于慢性肾脏病患者的效力	慢性肾脏疾病	生物学：血液样品	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02375711
NCT02864082	局部PAT-001用于先天性鱼鳞病的安全性和耐受性研究	先天性鱼鳞病	药物：PAT-001，0.1%|药物：PAT-001，0.2%|药物：媒剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864082
NCT02682238	BBI-4000凝胶在患有手掌多汗症的受试者中的安全性、耐受性和初步效力研究	多汗症	药物：BBI-4000，15%|其它：媒剂凝胶	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682238
NCT01368107	评估IL-7对转移性乳腺癌症患者的CD4淋巴细胞减少、严重血液毒性风险和肿瘤进展的影响的研究	转移性乳腺癌	药物：安慰剂|药物：白介素7	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368107
NCT03978624	派姆单抗单独以及组合用于膀胱癌的机会窗口研究	膀胱癌	药物：派姆单抗|药物：恩替诺特（Entinostat）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978624
NCT03223155	同期或连续免疫疗法及放射疗法用于患有转移性肺癌的患者	IV期小细胞肺癌	药物：纳武单抗|药物：伊匹单抗|放射：立体定向体部放射疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223155
NCT00451321	TRX4单克隆抗体用于1型糖尿病（T1 DM）	1型糖尿病	药物：奥特利兹单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451321
NCT02010203	HS-410在TURBT后患有非肌肉浸润性膀胱癌的患者中的1/2期研究	膀胱癌	生物学：HS-410|生物学：安慰剂|生物学：BCG	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010203
NCT01460160	儿科费城阳性急性淋巴母细胞白血病	儿科白血病	药物：达沙替尼	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460160
NCT03953794	炎性肠病追踪器（IBD追踪器）	炎性肠病|溃疡性结肠炎|克罗恩病	装置：Fitbit Charge 3	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03953794
NCT01280955	清髓性同种异体移植后使用普乐沙福进行供体增强	骨髓移植失败	药物：普乐沙福	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280955
NCT03341143	粪便微生物群移植（FMT）用于黑色素瘤患者	黑色素瘤	药物：粪便微生物移植和派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341143
NCT04373200	COVID-19患者的人抗体应答和免疫监测	SARS-CoV-2冠状病毒|急性呼吸窘迫综合征	生物学：血液样品采集|其它：唾液采集	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373200

图20-43

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT01536054	西罗莫司和疫苗疗法用于治疗患有II-IV期卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜腔癌的患者	输卵管癌|复发性卵巢上皮癌|复发性原发性腹膜腔癌|IIA期输卵管癌|IIA期卵巢上皮癌|IIA期原发性腹膜腔癌|IIB期输卵管癌|IIB期卵巢上皮癌|IIB期原发性腹膜腔癌|IIC期输卵管癌|IC期卵巢上皮癌|IIC期原发性腹膜腔	生物学：ALVAC(2)-NY-ESO-1（M）/TRICOM疫苗|药物：西罗莫司|其它：实验室生物标志物分析|生物学：沙格司亭	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536054
NCT03618641	CMP-001与纳武单抗联合用于患有临床明显淋巴结疾病的IIIB/C/D期黑色素瘤患者	黑色素瘤|淋巴结癌	药物：CMP-001|生物学：纳武单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618641
NCT00301990	贝伐单抗和白介素-2用于治疗转移性肾癌	肾癌	生物学：阿地白介素|生物学：贝伐单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301990
NCT03249870	奥加伊妥珠单抗（Inotuzumab Ozogamicin）联合化学疗法在患有费城染色体阴性CD22+ B细胞前体ALL的老年患者中的研究	急性淋巴母细胞白血病（ALL）-费城染色体（Ph）阴性CD22+ B细胞前体（BCP）	药物：奥加伊妥珠单抗（INO）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249870
NCT04714983	DNX-2440用于可切除的结直肠肝转移	肝转移|肝转移结肠癌|结直肠癌|乳腺癌|胃癌|壶腹周围癌|黑色素瘤|肾细胞癌|肉瘤|鳞状细胞癌|胃肠道间质瘤	生物学：DNX-2440	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714983
NCT04495894	切口前酮咯酸用于经受非小细胞肺癌和肾细胞癌手术的患者	非小细胞肺癌|肾细胞癌	药物：手术前酮咯酸	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495894
NCT03167151	派姆单抗用于中危复发性非肌肉浸润性膀胱癌（NMIBC）	非肌肉浸润性膀胱癌（NMIBC）	药物：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167151

图20-44

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04102150	伐美妥司他甲苯磺酸盐（Valemetostat Tosylate）（DS-3201b）用于复发性或难治性成人T细胞白血病/淋巴瘤的2期研究	成人T细胞白血病/淋巴瘤	药物：伐美妥司他甲苯磺酸盐	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04102150
NCT04196491	评估bb2121在患有高危新诊断多发性骨髓瘤（NDMM）的患者中的安全性的研究	多发性骨髓瘤	生物学：bb2121卡非佐米|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|药物：来那度胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196491
NCT03927898	特瑞普利单抗（Toripalimab）加立体定向体部放射疗法在患有寡发性转移的结直肠癌患者中的II期研究	转移性结直肠癌	药物：特瑞普利单抗|放射：立体定向体部放射疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927898
NCT04765462	同种异体↑³↑T细胞疗法用于治疗患有晚期实体癌的患者	晚期实体瘤	生物学：同种异体↑³↑T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04765462
NCT04553393	地西他滨引导的串联CD19/CD20 CAR-T细胞加表观遗传剂用于侵袭性r/r B-NHL伴巨大肿瘤负担	难治性或复发性侵袭性r/r B-NHL伴巨大肿瘤负担	药物：西达本胺|药物：地西他滨|药物：西达本胺和地西他滨|生物学：地西他滨引导的串联CAR19/20工程化T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553393
NCT03971214	PD-1抑制剂在扩展期小细胞肺癌中的巩固	扩展期小细胞肺癌|放射疗法|免疫疗法	药物：PD-1抑制剂JS-001	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971214
NCT02116270	加速的免疫衰老与慢性肾脏疾病	肾衰竭	生物学：血液样品	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116270
NCT04286815	针对X连锁严重联合免疫缺陷的基因疗法	基因疗法	装置：慢病毒载体基因疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04286815
NCT04330118	DRESS综合征期间嗜酸性多核的起源和功能	药物超敏反应|DRESS综合征		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330118
NCT04394884	COVID-19中BTK介导的过度炎症应答的发病机制（应答）	COVID-19		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394884
NCT04888611	新辅助PD-1抗体单独或与DC疫苗组合用于复发性胶质母细胞瘤	复发性胶质母细胞瘤	生物学：卡瑞利珠单抗加GSC-DCV|生物学：卡瑞利珠单抗加安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04888611
NCT01488552	吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇和FOLFIRINOX以及分子谱分析用于患有晚期胰腺癌的患者	IV期胰腺癌	药物：吉西他滨|药物：白蛋白结合型紫杉醇|药物：FOIFIRINOX|基因：免疫组织化学（IHC）分析|药物：二甲双胍|药物：mFOLFIRI	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488552
NCT02741323	CCR5阻断对HIV+肾移植接受者的影响	HIV感染|肾脏疾病	药物：马拉韦罗（Maraviroc）|药物：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741323
NCT02014506	儿童和青少年单倍体相合同种异体造血干细胞移植	单倍体相合造血干细胞移植|恶性疾病|非恶性疾病	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：抗胸腺细胞球蛋白|生物学：非格司亭|放射：全身照射|程序：TCR↑±↑³耗竭造血细胞移植|装置：CliniMACS	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014506
NCT04133948	测试多米他塞（Domatinostat）、纳武单抗和伊匹单抗的新辅助组合用于IFN-γ特征低和IFN-γ特征高RECIST 1.1可测量的III期皮肤或未知原发性黑色素瘤的多中心1b期试验	III期恶性黑色素瘤	药物：多米他塞|药物：纳武单抗|药物：伊匹单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133948

图20-45

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03312244	吡斯的明（Pyridostigmine）作为免疫调节剂用于HIV感染者	HIV-1感染|CD4+T淋巴细胞减少症|免疫缺陷|免疫衰老	药物：吡斯的明溴化物|药物：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312244
NCT00361101	AMD11070在携带嗜X4病毒的HIV感染患者中的研究	HIV感染|嗜X4病毒	药物：AMD11070	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00361101
NCT03827967	PalloV-CC用于结肠癌的试验	结肠癌	生物学：PalloV-CC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827967
NCT03784014	晚期软组织肉瘤的分子谱分析	软组织肉瘤	药物：尼罗替尼|药物：色瑞替尼|药物：卡马替尼|药物：拉帕替尼|药物：曲美替尼|组合产物：曲美替尼和达拉菲尼|组合产物：奥拉帕尼和德瓦鲁单抗|药物：帕博西尼|药物：格拉吉布（Glasdegib）|药物：TAS-120|其它：下一代测序外显子组	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784014
NCT01607216	高氧早产儿呼吸系统疾病的功能和淋巴细胞标志物	早产儿|症状性呼吸系统疾病|支气管肺发育不良		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607216
NCT01343043	基因工程化NY-ESO-1特异性NY-ESO-1á¶oeÂ²âµã¹T在患有滑膜肉瘤的HLA-A2+患者中的初步研究	赘生物	生物学：NY-ESO-1(c259)T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01343043
NCT01066377	PRIMAGE（益生菌、免疫及老化）	流感	膳食补充：益生元和益生菌混合物	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01066377
NCT03967223	评估基因工程化T细胞用于NY-ESO-1和/或LAGE-1a阳性实体瘤的安全性和抗肿瘤活性的主方案	赘生物	药物：乐基仑赛（lete-cel，GSK3377794）|药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03967223
NCT02989064	MAGE-A10á¶oeâ·â¹â¶T用于尿路上皮癌、黑色素瘤或头颈癌	尿路上皮癌|头颈癌|黑色素瘤|膀胱尿路上皮癌	基因：自体基因修饰的MAGE A10á¶oeâ·â¹â¶T细胞	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989064
NCT02592577	MAGE A10á¶oeâ·â¹â¶T用于晚期NSCLC	非小细胞肺癌|癌	生物学：自体基因修饰的T细胞，MAGE A10á¶oeâ·â¹â¶T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592577
NCT02876510	ACTolog用于患有实体癌的患者	癌症|实体瘤	药物：氟达拉滨|药物：环磷酰胺|生物学：IMA101产品|生物学：重组人白介素-2|诊断测试：IMADetect|药物：阿特珠单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876510
NCT03260712	派姆单抗用于胆道癌	胆道癌|转移性癌症|晚期癌症|胆囊癌	药物：派姆单抗|药物：顺铂|药物：吉西他滨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260712
NCT03738800	CD5789乳膏用于患有层状鱼鳞癣的成人和青少年的安全性、效力和全身暴露研究	层状鱼鳞癣	药物：CD5789乳膏200 Âµg/g|药物：CD5789乳膏100 Âµg/g|药物：CD5789乳膏媒剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738800
NCT02842021	S2G6T-1用于患有症状性炎性趾间型足癣的患者的效力和安全性	足癣	药物：S2G6T-1|药物：52G5T-2|药物：S2G6T-3|药物：S2G6T-4	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842021
NCT02630901	PRX003在患有银屑病的患者中的多剂量递增研究	银屑病	药物：PRX003|其它：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630901

图20-46

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT00816413	供体干细胞移植、喷司他丁和全身照射治疗患有血液学癌症的患者	慢性骨髓增殖性病症|白血病|淋巴瘤|骨髓增生异常综合征|非恶性赘生物	药物：环孢霉素|药物：霉酚酸酯|药物：喷司他丁|基因：细胞遗传学分析|基因：荧光原位杂交|基因：蛋白质分析|其它：流式细胞术|其它：免疫酶技术|其它：实验室生物标志物分析|其它：低强度移植调理程序|程序：非清髓性同种异体造血干细胞移植|程序：外周血干细胞移植（PBSC）|放射：全身照射	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816413
NCT03139981	评估ASN002用于患有特应性皮炎的患者的研究	特应性皮炎|皮炎湿疹|湿疹性皮炎	药物：ASN0Q2|药物：安慰剂口服片剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139981
NCT03349060	评估PF-04965842用于患有中重度特应性皮炎的12岁及以上受试者的效力和安全性的研究	特应性皮炎	药物：PF-04965842 100 mg|药物：PF-04965842 200 mg|药物：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349060
NCT03259620	评估CLS006相对于媒剂用于患有皮肤常见疣的2岁及以上患者的安全性和效力的研究	皮肤常见疣	药物：CLS006|药物：CLS006媒剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259620
NCT03721172	阿普斯特（Apremilast）作为直接治疗用于轻至中度斑块型银屑病相对于安慰剂：临床安全性和效力分析	银屑病	药物：阿普斯特|其它：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721172
NCT02611804	比较3%双氯芬酸钠凝胶相对于3% SolarazeÂ®凝胶用于治疗面部或秃头头皮的光线性角化病的随机、双盲、平行组、媒剂对照、多中心研究	光线性角化病	药物：双氯芬酸钠|药物：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611804
NCT02303821	卡非佐米与诱导化学疗法组合在患有复发性或难治性急性淋巴母细胞白血病的儿童中的研究	急性淋巴母细胞白血病（ALL）	药物：卡非佐米|药物：地塞米松|药物：米托蒽醌|药物：PEG-天冬酰胺酶|药物：长春新碱|药物：鞘内（IT）甲氨蝶呤|药物：鞘内三联疗法（鞘内阿糖胞苷、氢化可的松、甲氨蝶呤）|药物：6-巯嘌呤|药物：环磷酰胺|药物：阿糖孢苷|药物：柔红霉素	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303821
NCT03443024	来瑞组单抗（Lebrikizumab）（LY3650150）在患有中重度特应性皮炎的参与者中的研究	特应性皮炎	生物学：来瑞组单抗|药物：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03443024
NCT02780167	评估Pf-04965842在患有中重度特应性皮炎的受试者中的研究	特应性皮炎	药物：PF-04965842|药物：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780167
NCT03127956	格奥卢司他（Olumacostat Glasaretil）凝胶在患有寻常痤疮的受试者中的长期安全性研究	寻常痤疮	药物：格奥卢司他凝胶，5.0%	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127956

图20-47

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03073486	格奥卢司他凝胶在患有寻常痤疮的受试者中的研究	寻常痤疮	药物：格奥卢司他凝胶，5.0%|其它：格奥卢司他凝胶，媒剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073486
NCT04015700	基于新抗原的个性化DNA疫苗用于患有新诊断的非甲基化胶质母细胞瘤的患者	胶质母细胞瘤	生物学：由Geneos Therapeutics公司（Geneos Therapeutics）提供的个性化新抗原DNA疫苗|装置：由Geneos Therapeutics公司提供的CELLECTRAÂ® 2000 EP装置|药物：质粒编码的IL-12	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015700
NCT02640625	改善HIV感染预后	人类免疫缺陷病毒	膳食补充：益生菌化合物	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640625
NCT03449108	LN-145或LN-145-S1用于治疗患有复发性或难治性卵巢癌、间变性甲状腺癌、骨肉瘤或其它骨和软组织肉瘤的患者	肉瘤|去分化软骨肉瘤|骨巨细胞肿瘤|骨巨细胞肿瘤中的恶性病|恶性实体赘生物|卵巢癌肉瘤|铂耐药性卵巢癌|分化不良甲状腺癌|复发性骨肉瘤|复发性卵巢癌|难治性骨肉瘤|软组织肉瘤|甲状腺间变性癌|甲状腺髓样	生物学：阿地白介素|生物学：自体肿瘤浸润性淋巴细胞LN-145|药物：自体肿瘤浸润性淋巴细胞LN-145-S1|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|其它：生命质量评估|其它：调查问卷管理	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449108
NCT03969446	派姆单抗和地西他滨用于治疗患有新诊断的、复发性或难治性急性髓性白血病或骨髓增生异常综合征的患者	急性髓性白血病|高危骨髓增生异常综合征|复发性急性髓性白血病|复发性高危骨髓增生异常综合征|难治性急性髓性白血病|难治型高危骨髓增生异常综合征|继发性急性髓性白血病|治疗相关性急性髓性白血病	药物：地西他滨|生物学：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03969446
NCT02716233	法国儿童和青少年急性淋巴母细胞白血病（ALL）治疗方案	急性淋巴母细胞白血病	药物：培门冬酶1250 IU/m2 x 2|药物：培门冬酶2500 IU/m2 x 1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716233

图20-48

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04419467	血管内皮生长因子-B（VEGF-B）阻断与单克隆抗体CSL346用于患有糖尿病肾病的受试者	糖尿病肾病（DKD）	生物学：CSL346|药物：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419467
NCT03921021	Telomelysin（OBP-301）与派姆单抗组合用于食管胃腺癌的2期研究	食管胃腺癌	药物：Telomelysin	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921021
NCT03361800	恩替诺特在患有新诊断的I-IIIC期TNBC的患者中的机会窗口试验	乳腺癌|侵袭性乳腺癌|ER阴性PR阴性HER2阴性乳腺癌	药物：恩替诺特	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361800
NCT02965716	拉-他利莫近（Talimogene Laherparepvec）和派姆单抗用于治疗患有III-IV期黑色素瘤的患者	晚期黑色素瘤|复发性黑色素瘤|III期皮肤黑色素瘤AJCC v7|IIIA期皮肤黑色素瘤AJCC v7|IIIB期皮肤黑色素瘤AJCC v7|IIIC期皮肤黑色素瘤AJCC v7|IV期皮肤黑色素瘤AJCC v6和v7|不可切除的黑色素瘤	生物学：派姆单抗|生物学：拉-他利莫近	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965716
NCT04911621	辅助树突状细胞免疫疗法用于患有高级别神经胶质瘤或弥漫性内因性桥脑神经胶质瘤的儿科患者	高级别神经胶质瘤|弥漫性内因性桥脑神经胶质瘤	生物学：树突状细胞疫苗接种+基于替莫唑胺的放化疗|生物学：树突状细胞疫苗接种+常规二线治疗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04911621
NCT04930055	肿瘤患者对新型冠状病毒疫苗（IROC）的免疫应答	癌症	生物学：COVID-19疫苗接种	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04930055
NCT01712945	角化细胞生长因子用于预防多发性硬化症的阿仑单抗治疗后的自身免疫	多发性硬化症	药物：帕利夫明（Palifermin）|药物：阿仑单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712945
NCT00521339	阿普斯特用于顽固性斑块型银屑病的安全性和PK研究	牛皮癣型银屑病|斑块型银屑病	药物：阿普斯特	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521339
NCT00217763	3APS用于轻度至中度阿尔茨海默氏病患者的欧洲研究	阿尔茨海默氏病	药物：3APS	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217763

图20-49

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03357757	阿维鲁单抗与丙戊酸用于病毒相关癌症	与慢性病毒感染相关的癌症|p16阳性SCCHN|宫颈鳞状细胞癌|p16阳性阴道或外阴鳞状细胞癌|p16阳性阴茎鳞状细胞癌|p16阳性肛门或肛管鳞状细胞癌|EBER阳性NPC|EBER阳性霍奇金和非霍奇金淋巴瘤	药物：丙戊酸|生物学：阿维鲁单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357757
NCT03082534	派姆单抗与西妥昔单抗组合用于治疗复发性/转移性头颈鳞状细胞癌	HNSCC|唇SCC|口腔癌|口咽癌|喉癌|下咽癌|鼻咽癌|鼻窦癌|皮肤鳞状细胞癌|头颈赘生物|头颈癌|头颈鳞状细胞癌	药物：派姆单抗，西妥昔单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03082534
NCT04858607	免疫受损和健康个体对COVID-19疫苗的体液和细胞免疫应答	Covid 19|免疫抑制	诊断测试：血液样品|诊断测试：唾液样品	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04858607
NCT03615105	使用来自HLA不匹配供体的$\uparrow\pm/\uparrow^{2+}$T淋巴细胞耗竭移植物进行供体干细胞移植	急性淋巴细胞白血病（ALL）|急性髓性白血病（AML）|慢性髓性白血病（CML）|霍奇金淋巴瘤|非霍奇金淋巴瘤|慢性淋巴细胞白血病	放射：超分割全身照射|药物：噻替哌|药物：环磷酰胺|药物：白消安|药物：氟达拉滨|药物：美法仑|药物：氯法拉滨|程序：HPC(A)干细胞同种异体移植|药物：利妥昔单抗|装置：兔抗胸腺细胞球蛋白	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615105

图20-50

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT01757639	伊匹单抗用于治疗患有复发性或难治性高危骨髓增生异常综合征或急性髓性白血病的患者	由先前的骨髓增生异常综合征引起的急性髓性白血病|慢性髓单核细胞白血病|骨髓增生异常综合征|先前治疗过的骨髓增生异常综合征|复发性成人急性髓性白血病|继发性骨髓增生异常综合征	生物学：伊匹单抗|其它：实验室生物标志物分析	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757639
NCT00852618	A5248的强化病毒动力学亚组研究	HIV感染|未接受过治疗的		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00852618
NCT02963610	来那度胺加派姆单抗在患有非小细胞肺癌伴扩张的实体瘤的患者中的I/II期研究	复发性或难治性实体肿瘤|非小细胞肺癌	药物：来那度胺|药物：派姆单	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610
NCT02027610	孟加拉国婴儿的维生素A、粪便微生物群和疫苗应答	维生素A缺乏		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027610
NCT03601455	放射疗法和德瓦鲁单抗联合或不联合曲美木单抗用于治疗患有不可切除的局部晚期或转移性膀胱癌的参与者	膀胱尿路上皮癌|IV期膀胱癌AJCC v8|IVA期膀胱癌AJCC v8|IVB期膀胱癌AJCC v8	生物学：德瓦鲁单抗|放射：外放射线疗法|生物学：曲美木单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601455
NCT03634332	PEGPH20和派姆单抗用于HA高转移性PDAC的二线研究	胰腺导管腺癌|胰腺癌|胰腺赘生物	药物：PEGPH20|生物学：派姆	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634332
NCT02536794	MEDI4736和曲美木单抗用于治疗患有转移性HER2阴性乳腺癌的患者	雌激素受体阴性|雌激素受体阳性|HER2/Neu阴性|复发性乳腺癌|IV期乳腺癌	生物学：抗B7H1单克隆抗体MEDI4736|其它：实验室生物标志物分析|其它：药理学研究|生物学：曲美木单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536794
NCT01579318	II期瘤内IL12质粒电穿孔用于皮肤淋巴瘤	皮肤T细胞淋巴瘤（CTCL）|蕈样肉芽肿（MF）	生物学：Tavokinogene Telseplasmid（tavo）|装置：OncoSec医疗系统（GMS）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579318

图20-51

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT02978625	拉-他利莫近和纳武单抗用于治疗患有难治性淋巴瘤或晚期或难治性非黑色素瘤皮肤癌的患者	癌|附件癌|ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤|ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤|大汗腺癌|圆柱状癌|指趾乳头状腺癌|内分泌腺分泌粘蛋白的汗腺癌|乳腺外佩吉特病（Extramammary Paget Disease）|眼外皮肤皮脂腺癌|汗腺癌|角化棘皮瘤|恶性汗腺赘生物|梅克尔细胞癌（Merkel Cell Carcinoma）|Microcy	其它：实验室生物标志物分析|生物学：纳武单抗|生物学：拉-他利莫近	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978625
NCT04301076	在用于成人T细胞白血病-淋巴瘤（ATL）的常规联合化学疗法治疗（“EPOCH”）中添加抗癌药物来那度胺的测试	急性成人T细胞白血病/淋巴瘤|成人T细胞淋巴瘤|慢性成人T细胞白血病/淋巴瘤|HTLV-1感染	药物：环磷酰胺|药物：盐酸多柔比星|药物：依托泊苷|药物：来那度胺|药物：强的松|药物：硫酸长春新碱	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301076
NCT02860559	TBX-1400在患有严重联合免疫缺陷的患者中的安全性和早期效力研究	严重联合免疫缺陷	生物学：TBX-1400	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02860559
NCT02981914	派姆单抗治疗用于同种异体干细胞移植后疾病复发的初步研究	经典霍奇金淋巴瘤|B细胞非霍奇金淋巴瘤|急性髓性白血病|骨髓增生异常综合征	药物：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981914
NCT02215707	通过直接静脉接种施用PfSPZ疫苗在未患疟疾（疟疾-NaÃ-ve）的健康成人中的临床试验：异源相对于同源对照的人类疟疾感染和剂量减少	疟疾	生物学：PfSPZ疫苗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215707
NCT03852823	重组人抗PD-1单克隆抗体在患有晚期肿瘤的患者中的研究	晚期实体瘤|宫颈癌|恶性间皮瘤|淋巴瘤|非小细胞肺癌	药物：SG001	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852823

图20-52

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04300244	纳武单抗和伊匹单抗+/- UV1疫苗接种作为二线治疗用于患有恶性间皮瘤的患者	癌症|肺癌|肺癌|间皮瘤|间皮瘤；肺|间皮瘤；胸膜|胸膜间皮瘤	生物学：UV1疫苗+亮氨酸|生物学：伊匹单抗|生物学：纳武单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300244
NCT03812549	信迪利单抗（Sintilimab）与放射组合用于IV期NSCLC患者的安全性和耐受性评估	IV期NSCLC	药物：信迪利单抗|放射：立体定向体部放射疗法|放射：低剂量放射疗法	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812549
NCT04120454	雷莫芦单抗（Ramucirumab）和派姆单抗用于治疗EGFR突变复发性或转移性非小细胞肺癌	转移性非小细胞肺癌|复发性非小细胞肺癌|IV期肺癌AJCC v8|IVA期肺癌AJCC v8|IVB期肺癌AJCC v8	生物学：派姆单抗|生物学：雷莫芦单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04120454
NCT03526185	使用短期培养的抗肿瘤自体淋巴细胞的初步研究	转移性黑色素瘤	药物：肿瘤浸润性淋巴细胞|药物：纳武单抗和伊匹单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526185
NCT04630353	HB-201在患有新诊断HPV16+口咽癌或局部晚期宫颈癌的患者中的研究	HPV 16+确诊的口咽癌和宫颈癌	药物：HB-201 IT|药物：HB-201	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04630353
NCT01479296	评估健康的未感染HIV的成人对以三种不同方式施用的rAd5-HIV疫苗的免疫应答	HIV感染	生物学：VRC rAd5疫苗（rAd5 gag-pol/env A/B/C）|生物学：rAd5 env A|生物学：rAd5 env B|生物学：rAd5 env C|生物学：rAdS gag-pol|生物学：安慰剂疫苗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479296
NCT03007147	甲磺酸伊马替尼和联合化学疗法用于治疗患有新诊断的费城染色体阳性急性淋巴母细胞白血病的患者	急性淋巴母细胞白血病|B急性淋巴母细胞白血病|混合表型急性白血病|T急性淋巴母细胞白血病	程序：同种异体造血干细胞移植|药物：环磷酰胺|药物：阿糖孢苷|药物：盐酸柔红霉素|药物：地塞米松|药物：盐酸右雷佐生（Dexrazoxane Hydrochloride）|药物：多柔比星|药物：依托泊苷|生物学：非格司亭|药物：异环磷酰胺|药物：甲磺酸伊马替尼|其它：实验室生物标志物分析|药物：甲酰四氢叶酸钙|药物：巯嘌呤|药物：甲氨蝶呤|药物：甲基强的松龙|药物：培门冬酶|药物：强的松龙|其它：调查问卷管理|药物：治疗性氢化可的松|药物：硫鸟嘌呤|药物：硫酸长春新碱	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007147

图20-53

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT03389802	APX005M在儿科CNS肿瘤中的I期研究	多形性胶质母细胞瘤|高级别星形细胞瘤NOS|CNS原发性肿瘤，Nos|室管膜瘤，NOS|弥漫性内因性桥脑神经胶质瘤（DIPG）|成神经管细胞瘤	生物学：APX005M治疗用于复发性或难治性原发性恶性CNS肿瘤患者|生物学：APXC05M治疗用于新诊断的DIPG患者	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389802
NCT02129075	CDX-1401和含有或不含CDX-301的聚ICLC疫苗疗法用于治疗患有IIB-IV期黑色素瘤的患者	皮肤黑色素瘤|粘膜黑色素瘤|眼部黑色素瘤|IIB期皮肤黑色素瘤AJCC v6和v7|IIC期皮肤黑色素瘤AJCC v6和v7|III期皮肤黑色素瘤AJCC v7|IIIA期皮肤黑色素瘤AJCC v7|IIIB期皮肤黑色素瘤AJCC v7|IIIC期皮肤黑色素瘤AJCC v7|IV期皮肤黑色素瘤AJCC v6和v7	生物学：DEC-205/NY-ESO-1融合蛋白CDX-1401|其它：实验室生物标志物分析|生物学：基于新抗原的黑色素瘤聚ICLC疫苗|其它：药理学研究|生物学：重组Flt3配体	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129075
NCT03220022	依鲁替尼、利妥昔单抗、依托泊苷、强的松、硫酸长春新碱、环磷酰胺和盐酸多柔比星用于治疗患有HIV阳性II-IV期弥漫性大B细胞淋巴瘤的患者	AIDS相关淋巴瘤|安娜堡（Ann Arbor）II期弥漫性大B细胞淋巴瘤|安娜堡III期弥漫性大B细胞淋巴瘤|安娜堡IV期弥漫性大B细胞淋巴瘤	药物：环磷酰胺|药物：盐酸多柔比星|药物：依托泊苷|生物学：非格司亭|药物：依鲁替尼|其它：实验室生物标志物分析|生物学：培非格司亭|其它：药理学研究|药物：强的松|生物学：利妥昔单抗|药物：硫酸长春新碱	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220022
NCT01976182	在两个平行组中进行的比较两种免疫抑制药物（甲氨蝶呤、环磷酰胺）用于大颗粒淋巴细胞白血病的效力的前瞻性、多中心、II期随机对照试验	大颗粒淋巴细胞白血病	药物：甲氨蝶呤|药物：环磷酰胺	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976182
NCT03083158	对乙型肝炎疫苗的免疫力	乙型肝炎|免疫接种；感染	药物：乙型肝炎疫苗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083158
NCT00086359	抗HIV药物组合用于预防HIV母婴传播的比较	HIV感染	药物：硫酸阿巴卡韦（Abacavir sulfate）、拉米夫定（lamivudine）和齐多夫定|药物：拉米夫定/齐多夫定|药物：洛匹那韦（Lopinavir）/利托那韦	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086359
NCT03475134	NMA化疗与IL-2和纳武单抗挽救转移性黑色素瘤（mMEL）后的后TIL-ACT	转移性黑色素瘤	其它：TIL|药物：环磷酰胺|药物：氟达拉滨|药物：白介素-2|药物：纳武单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475134

图20-54

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04659486	在HCFMUSP的患有COVID-19/MIS-C的青少年	Covid 19|冠状病毒感染|SARS（严重急性呼吸综合症）|SARS-CoV感染	行为学：居家运动训练	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659486
NCT02869295	NKTR-214在患有局部晚期或转移性实体瘤的受试者中的1/2期多中心剂量递增和扩大研究	未指定的成人实体瘤，方案特异性	药物：NKTR-214	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869295
NCT04810910	手术切除和辅助化学疗法后个性化新抗原疫苗用于胰腺癌患者	可切除的胰腺癌	生物学：iNeo-Vac-P01|其它：GMCSF	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04810910
NCT03662815	个体化新抗原癌症疫苗用于治疗患有晚期恶性肿瘤的患者的临床研究	晚期恶性实体瘤	生物学：iNeo-Vac-P01|其它：GMCSF	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662815
NCT03645148	个体化新抗原癌症疫苗用于治疗患有晚期胰腺癌的患者的临床研究	胰腺癌|胰腺癌	生物学：iNeo-Vac-P01|其它：GMCSF	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645148
NCT02775851	派姆单抗用于治疗患有可以或无法通过手术切除的促结缔组织增生黑色素瘤的患者	促结缔组织增生黑色素瘤	生物学：派姆单抗|程序：治疗性常规手术	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775851
NCT04193189	HIV感染者的HBV疫苗接种的B增强（BEe-HIVe）：HEPLISAV-B的评估	HIV感染|乙型肝炎	生物学：HEPLISAV-B|生物学：ENGERIX-B	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193189
NCT03739996	长效卡替拉韦（Cabotegravir）加VRC-HIVMAB075-00-AB（VRC07-52BLS）用于成人HIV-1感染者的病毒抑制	HIV感染	药物：口服卡替拉韦（CAB）|药物：核苷类逆转录酶抑制剂（NRTI）|药物：长效可注射卡替拉韦（CAB LA）|生物学：VRC07-52BLS|药物：标准护理（SOC）口腔ART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739996
NCT03705169	SAR441236的药代动力	HIV-1感染	生物学：SAR441236|生物学：安慰剂|药物：抗逆转录病毒治疗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03705169
NCT03635788	LATITUDE研究：长效疗法提高日常生活治疗成功率	HIV感染	药物：标准护理（SOC）口腔ART|药物：口腔RPV|药物：口腔CAB|药物：RPV-LA负荷剂量|药物：CAB-LA负荷剂量|药物：RPV-LA维持剂量|药物：CAB-LA维持剂量	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635788
NCT03560258	HIV-1-Gag保守元件DNA疫苗作为治疗性疫苗用于患有抗逆转录病毒疗法病毒抑制的HIV感染者	HIV感染	生物学：p24CE1/2 pDNA疫苗|生物学：p24CE1/2 pDNA疫苗与全长p55^gag pDNA疫苗混合|生物学：全长p55^gag pDNA疫苗|生物学：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03560258
NCT03003676	序贯表达GMCSF的工程化溶瘤腺病毒ONCOS-102和派姆单抗在患有在程序性细胞死亡蛋白1（PD1）阻断后进展为晚期或不可切除黑色素瘤的患者中的初步研	PD1阻断后进展为晚期或不可切除的黑色素瘤	生物学：ONCOS-102|药物：环磷酰胺|药物：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003676

图20-55

NCT编号	标题	病状	干预	URL
NCT04375527	贝美替尼（Binimetinib）和纳武单抗用于治疗局部晚期不可切除或转移性BRAF V600野生型黑色素瘤	皮肤黑色素瘤AJCC v8|临床IV期皮肤黑色素瘤AJCC v8|局部晚期皮肤黑色素瘤|转移性皮肤黑色素瘤|病理III期皮肤黑色素瘤AJCC v8|病理IIIA期皮肤黑色素瘤AJCC v8|病理IIIB期皮肤黑色素瘤AJCC v8|病理IIIC期皮肤黑色素瘤AJCC v8|病理	药物：贝美替尼|生物学：纳武单抗|其它：调查问卷管理	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04375527
NCT03123055	B-701与派姆单抗组合用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮细胞癌的研究	局部晚期或转移性尿路上皮细胞癌|泌尿膀胱疾病|泌尿外科疾病	药物：B-701|药物：派姆单抗	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123055
NCT02344290	评估匹伐他汀（Pitavastatin）用于降低成人HIV感染者的心血管疾病风险的作用	HIV感染|心血管疾病	药物：匹伐他汀|药物：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344290
NCT01949116	低剂量甲氨蝶呤用于减轻成人HIV感染者对ARV药物的炎症的安全性和有效性	HIV感染	药物：LDMTX|药物：安慰剂|膳食补充：叶酸	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949116
NCT01266616	含有或不含白介素-12（IL-12）的研究性HIV-1疫苗用于成人HIV-1感染者的安全性和免疫应答	HIV感染	生物学：Profectus公司（Profectus ）HIV MAG pDNA疫苗|生物学：IL-12|其它：安慰剂	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266616
NCT01482767	评估波塞普韦（Boceprevir）、聚乙二醇化干扰素α2b和利巴韦林用于治疗患有HIV和HCV感染的成人的丙型肝炎病毒（HCV）感染的有	HIV感染|乙型肝炎	药物：聚乙二醇化干扰素α2b（PEG-IFN）|药物：利巴韦林（RBV）|药物：波塞普韦（BOC）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482767
NCT00660972	开始使用雷特格韦（Raltegravir，RAL）和恩曲他滨（Emtricitabine）/富马酸替诺福韦酯（Tenofovir Disoproxil Fumarate，TDF）治疗的HIV感染参与者的病毒载量衰减率的研究	HIV感染	药物：雷特格韦|药物：恩曲他滨/富马酸替诺福韦酯	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660972
NCT00537394	用于经历过治疗的HIV感染者的优化治疗	HIV感染	药物：恩夫韦地（Enfuvirtide）|药物：雷特格韦|药物：达芦那韦（Darunavir）|药物：替拉那韦（Tipranavir）|药物：依曲韦林（Etravirine）|药物：马拉韦罗（Maraviroc）	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537394
NCT04212416	来氟米特（Leflunomide）用于治疗患有激素依赖性慢性移植物抗宿主病的患者	慢性移植物抗宿主病|类固醇难治性移植物抗宿主病	药物：来氟米特	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04212416

图20-56

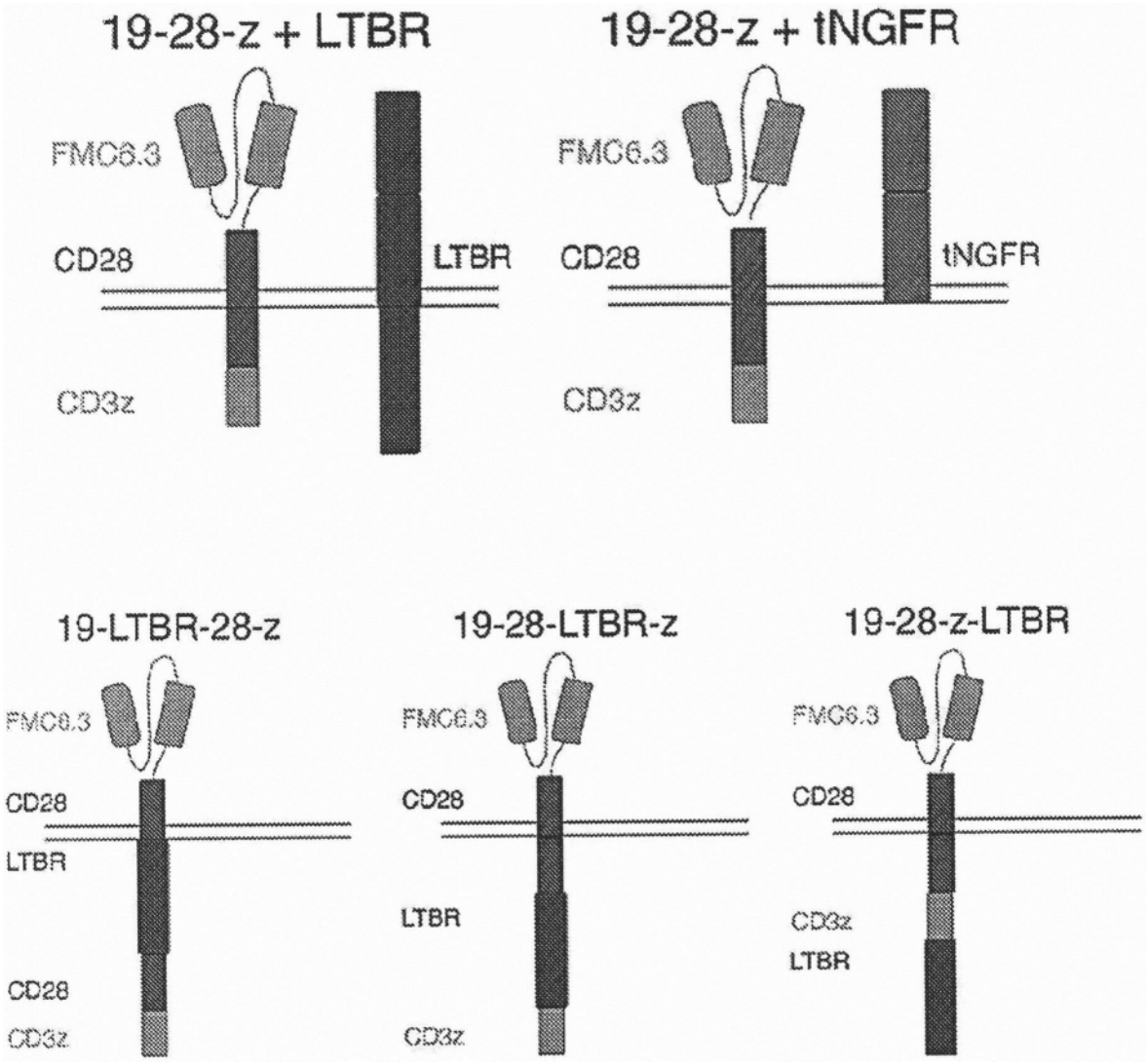

19-28-z + LTBR
FMC6.3
CD28
LTBR
CD3z
19-28-z + tNGFR
FMC6.3
CD28
tNGFR
CD3z
19-LTBR-28-z
FMC6.3
CD28
LTBR
CD28
CD3z
19-28-LTBR-z
FMC6.3
CD28
LTBR
CD3z
19-28-z-LTBR
FMC6.3
CD28
CD3z
LTBR

图21A

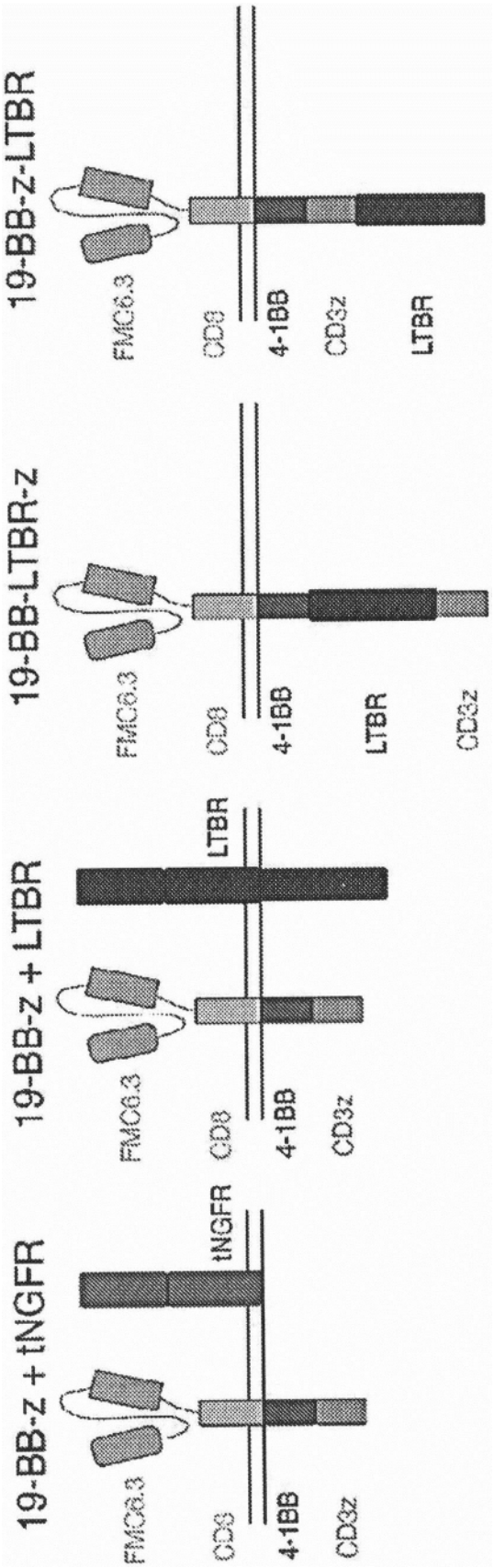

19-BB-z + tNGFR
FMC6.3
CD8
4-1BB
CD3z
tNGFR
19-BB-z + LTBR
FMC6.3
CD8
4-1BB
CD3z
LTBR
19-BB-LTBR-z
FMC6.3
CD8
4-1BB
LTBR
CD3z
19-BB-z-LTBR
FMC6.3
CD8
4-1BB
CD3z
LTBR

图21B

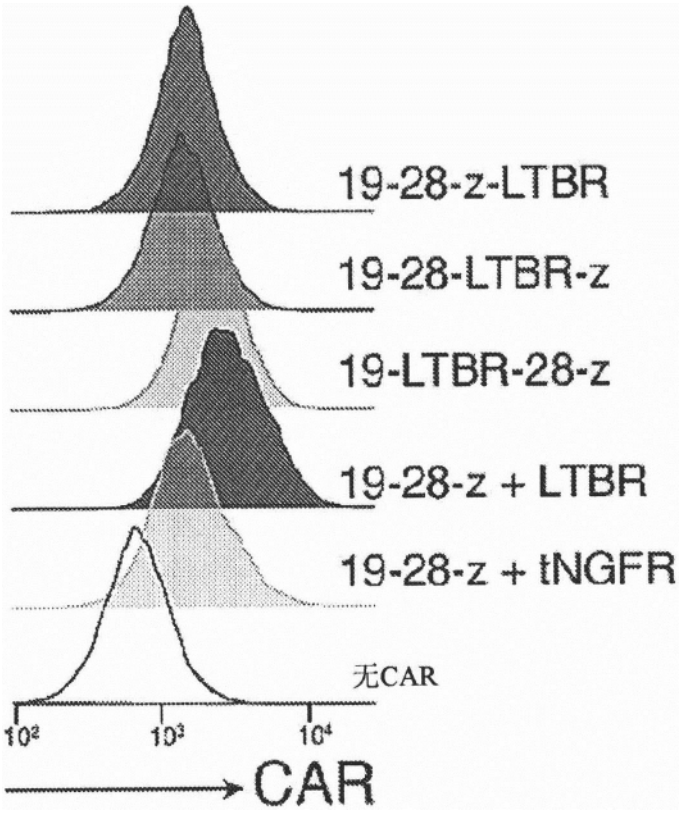

19-28-z-LTBR
19-28-LTBR-z
19-LTBR-28-z
19-28-z + LTBR
19-28-z + tNGFR
无CAR
10²
10³
10⁴
CAR

图21C

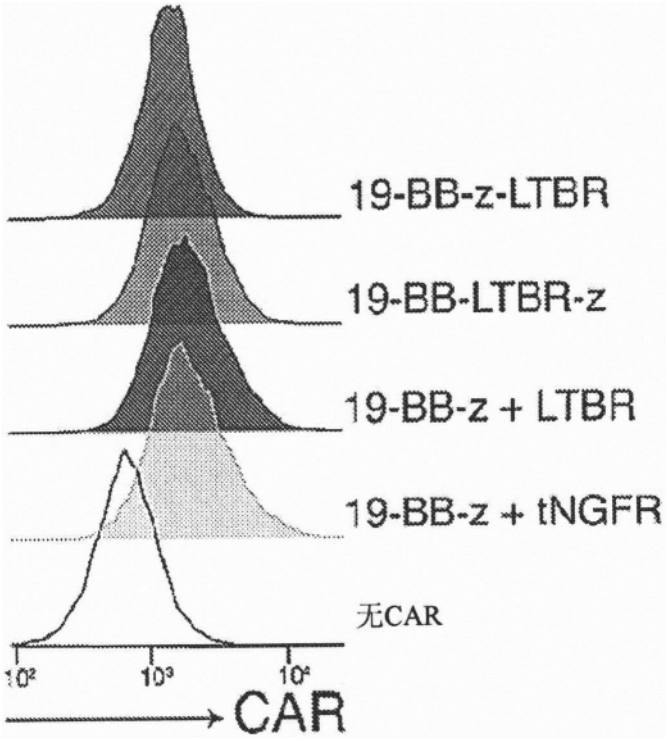

19-BB-z-LTBR
19-BB-LTBR-z
19-BB-z + LTBR
19-BB-z + tNGFR
无CAR
10²
10³
10⁴
CAR

图21D

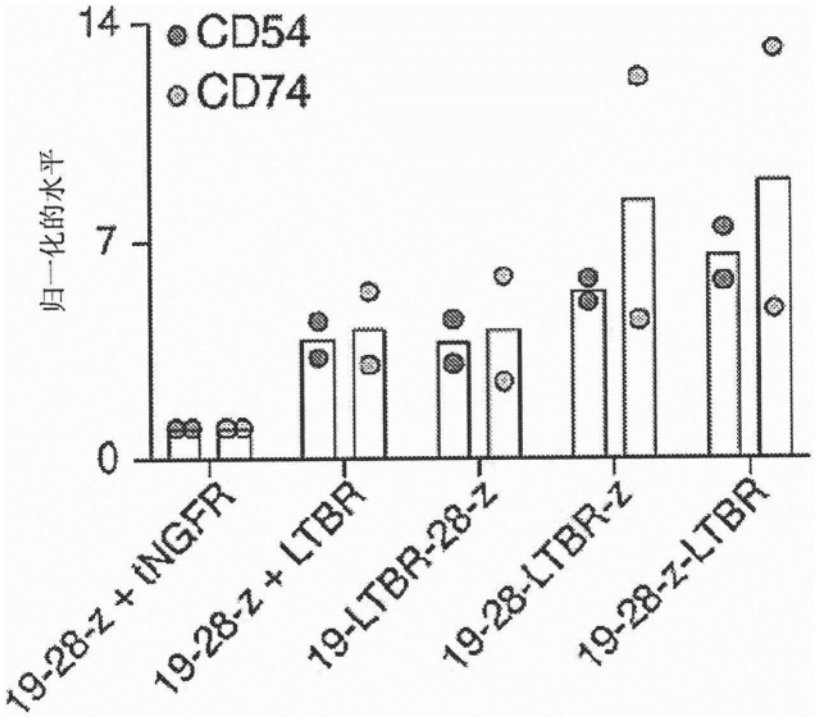

14
7
0
CD54
CD74
归一化的水平
19-28-z + tNGFR
19-28-z + LTBR
19-LTBR-28-z
19-28-LTBR-z
19-28-z-LTBR

图21E

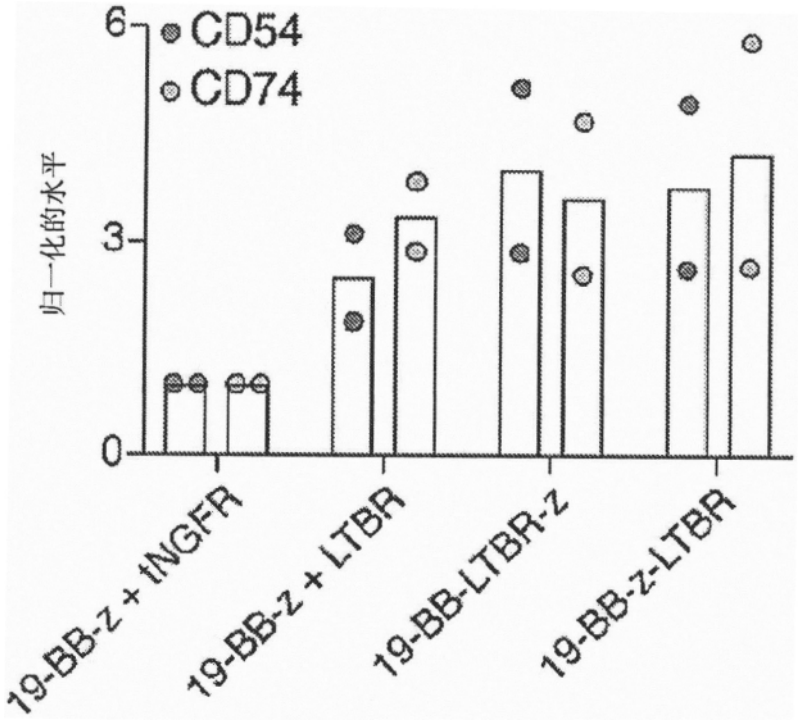

6
3
0
CD54
CD74
归一化的水平
19-BB-z + tNGFR
19-BB-z + LTBR
19-BB-LTBR-z
19-BB-z-LTBR

图21F

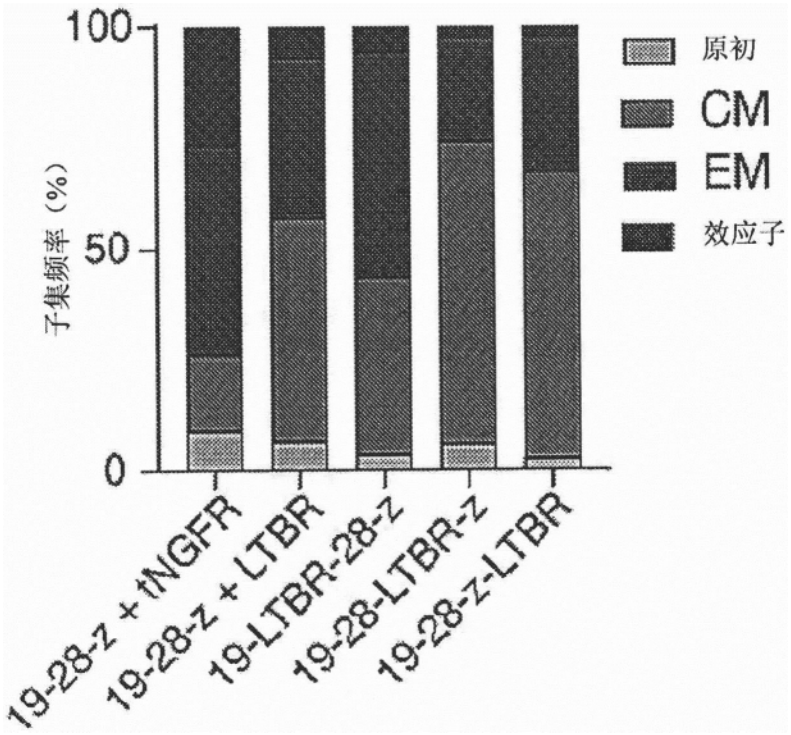

100
50
0
子集频率（%）
原初
CM
EM
效应子
19-28-z + tNGFR
19-28-z + LTBR
19-LTBR-28-z
19-28-LTBR-z
19-28-z-LTBR

图21G

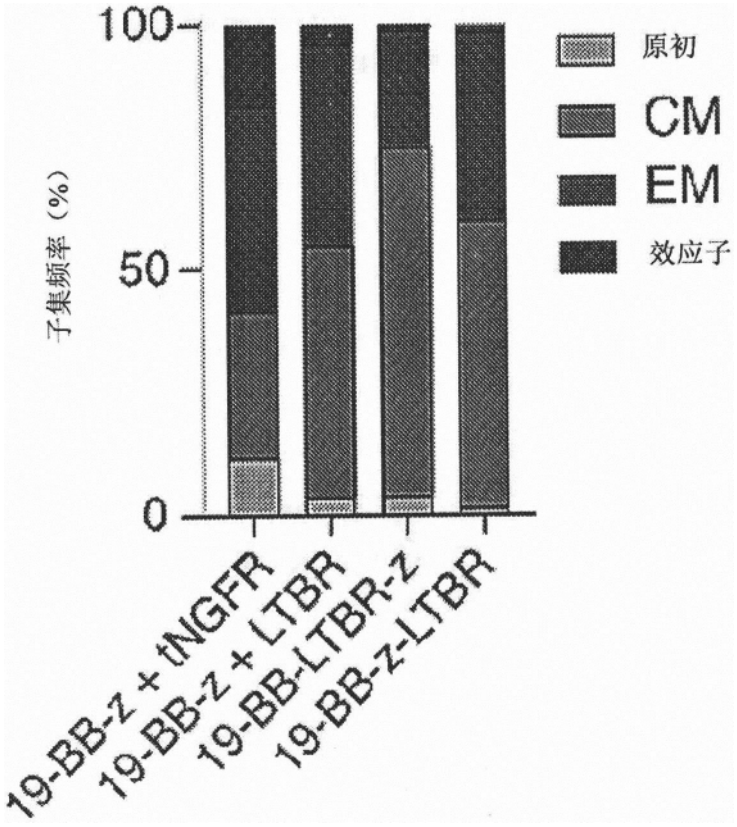

100
50
0
子集频率（%）
原初
CM
EM
效应子
19-BB-z + tNGFR
19-BB-z + LTBR
19-BB-LTBR-z
19-BB-z-LTBR

图21H

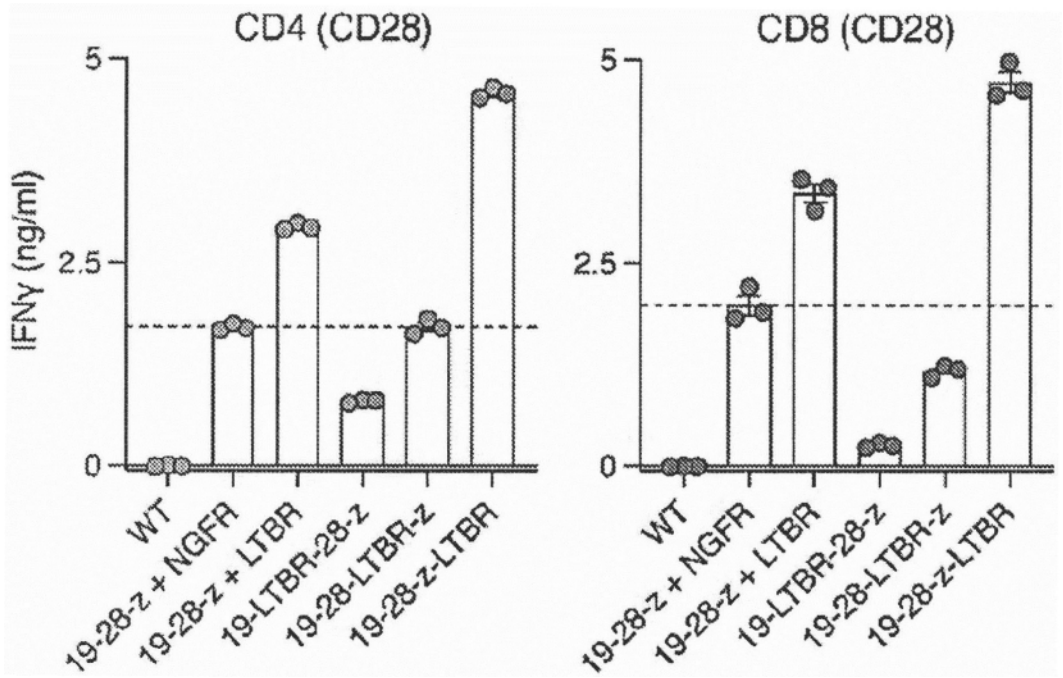

CD4 (CD28)
CD8 (CD28)
IFNγ (ng/ml)
5
2.5
0
WT
19-28-z + NGFR
19-28-z + LTBR
19-LTBR-28-z
19-28-LTBR-z
19-28-z-LTBR

图21I

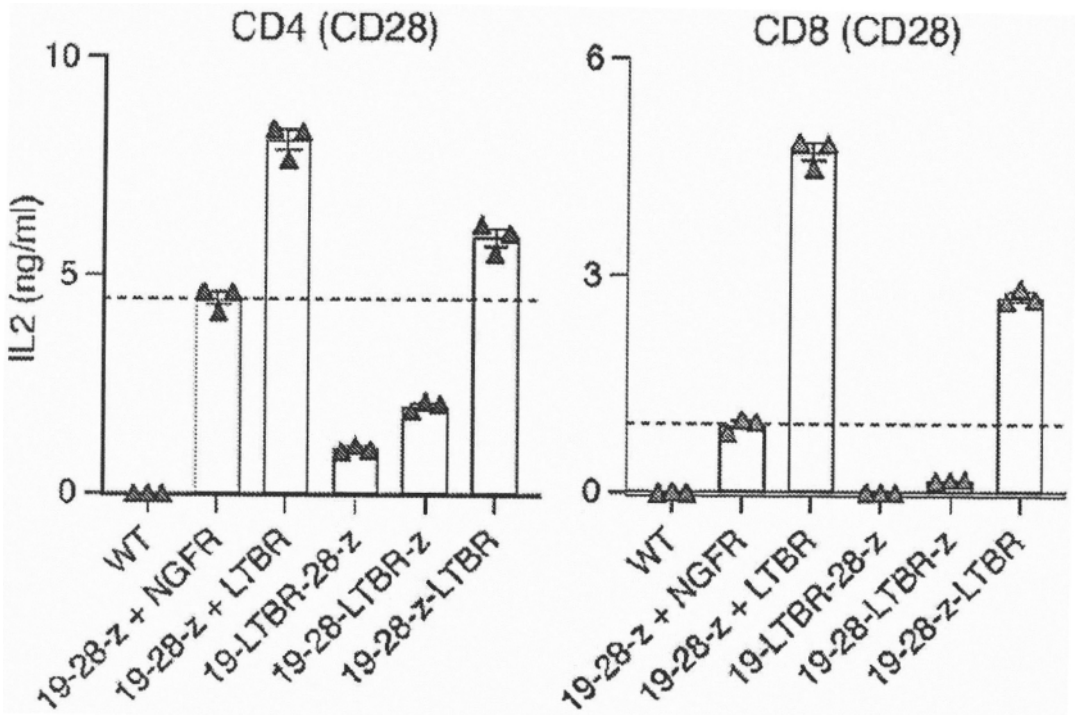

CD4 (CD28)
CD8 (CD28)
IL2 (ng/ml)
10
5
0
6
3
0
WT
19-28-z + NGFR
19-28-z + LTBR
19-LTBR-28-z
19-28-LTBR-z
19-28-z-LTBR

图21J

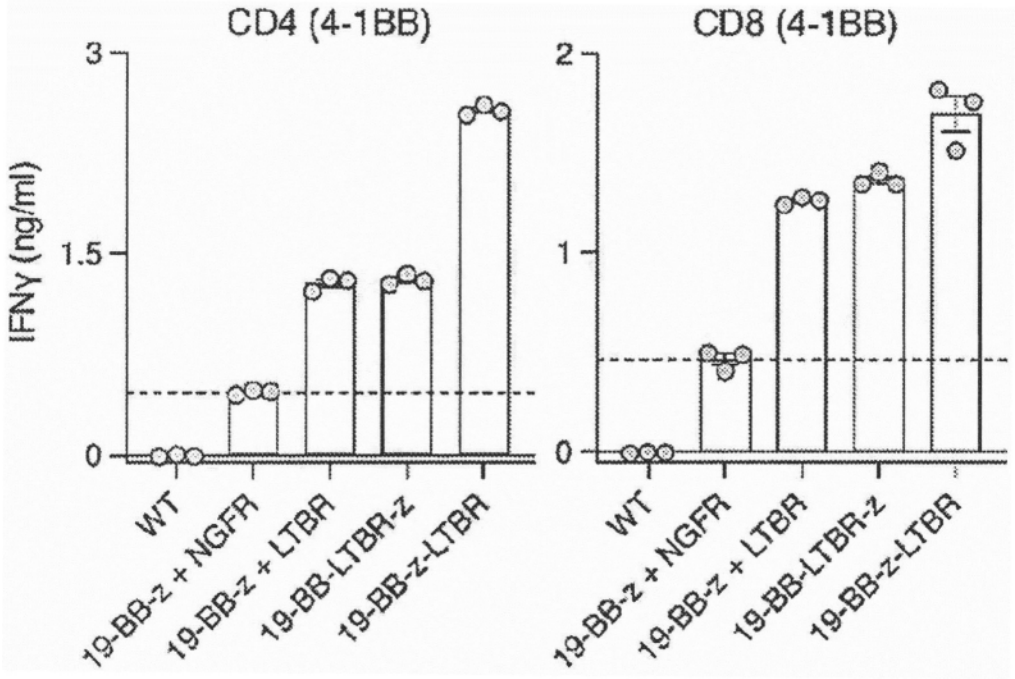

CD4 (4-1BB)
CD8 (4-1BB)
IFNγ (ng/ml)
3
1.5
0
2
1
0
WT
19-BB-z + NGFR
19-BB-z + LTBR
19-BB-LTBR-z
19-BB-z-LTBR

图21K

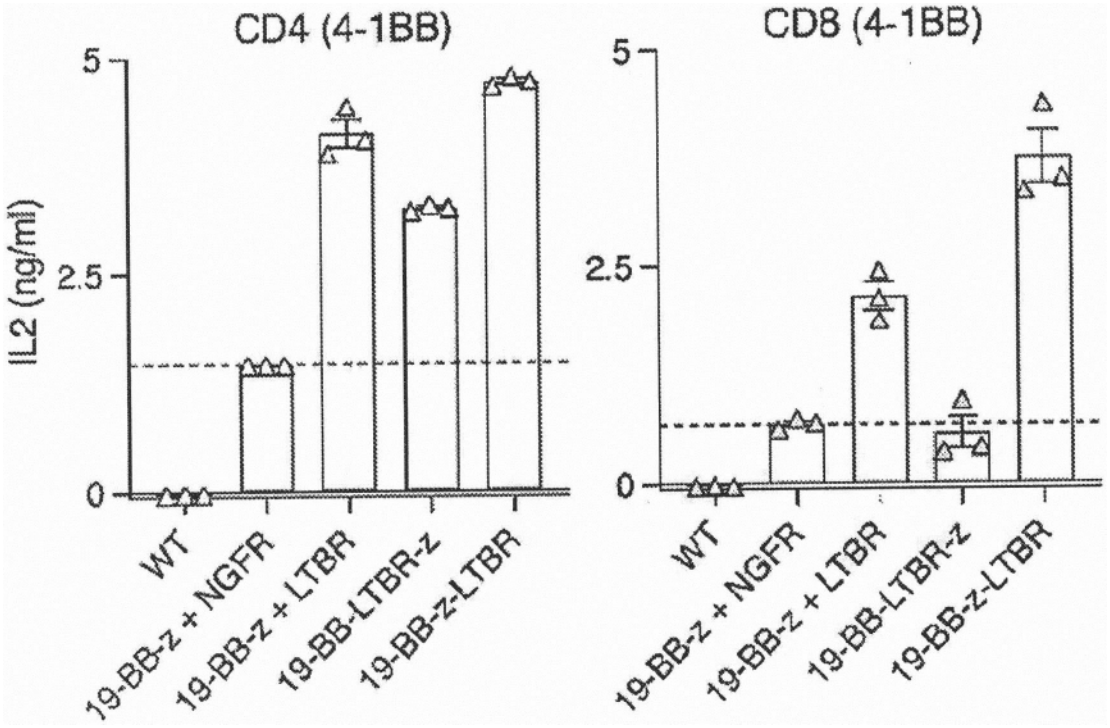

CD4 (4-1BB)
CD8 (4-1BB)
IL2 (ng/ml)
5
2.5
0
WT
19-BB-z + NGFR
19-BB-z + LTBR
19-BB-LTBR-z
19-BB-z-LTBR

图21L

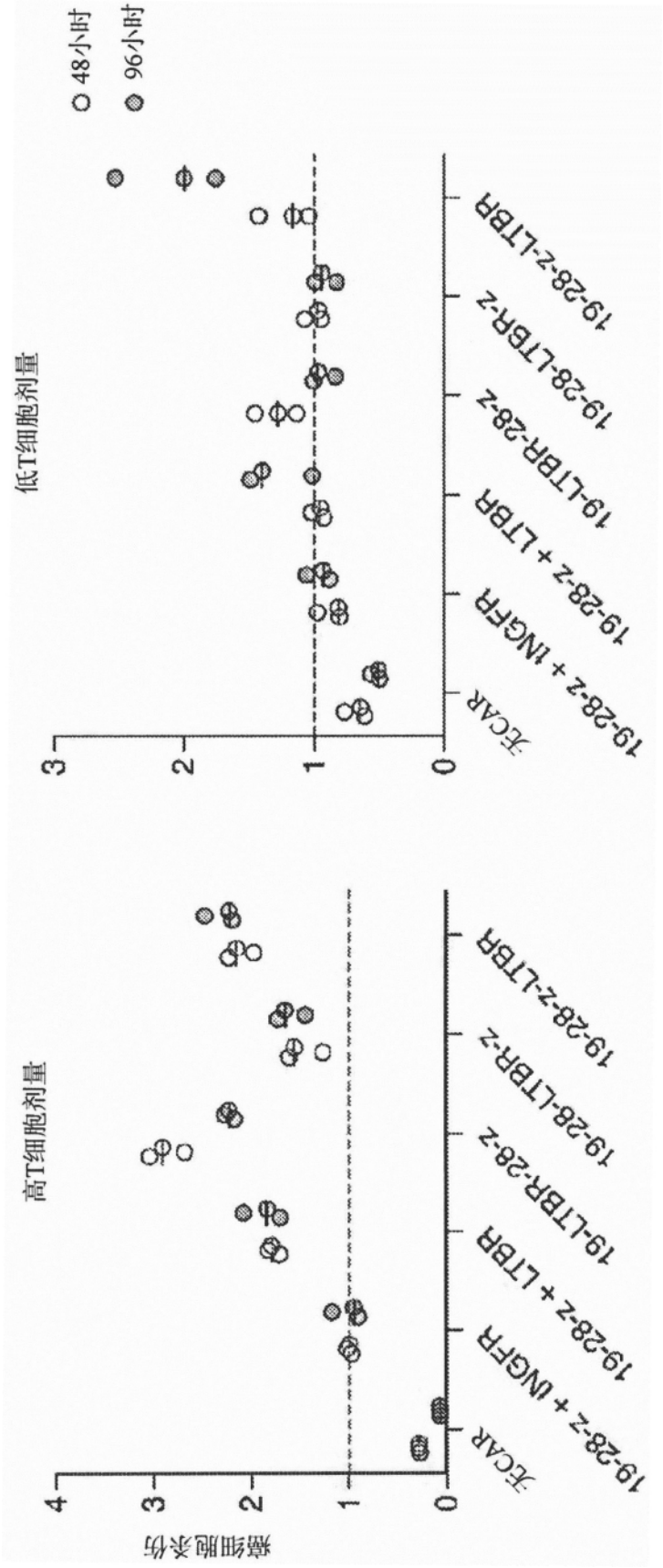

48小时
96小时
低T细胞剂量
高T细胞剂量
癌细胞杀伤
0
1
2
3
4
无CAR
19-28-z + UNGFR
19-28-z + LTBR
19-LTBR-28-z
19-28-LTBR-z
19-28-z-LTBR

图21M

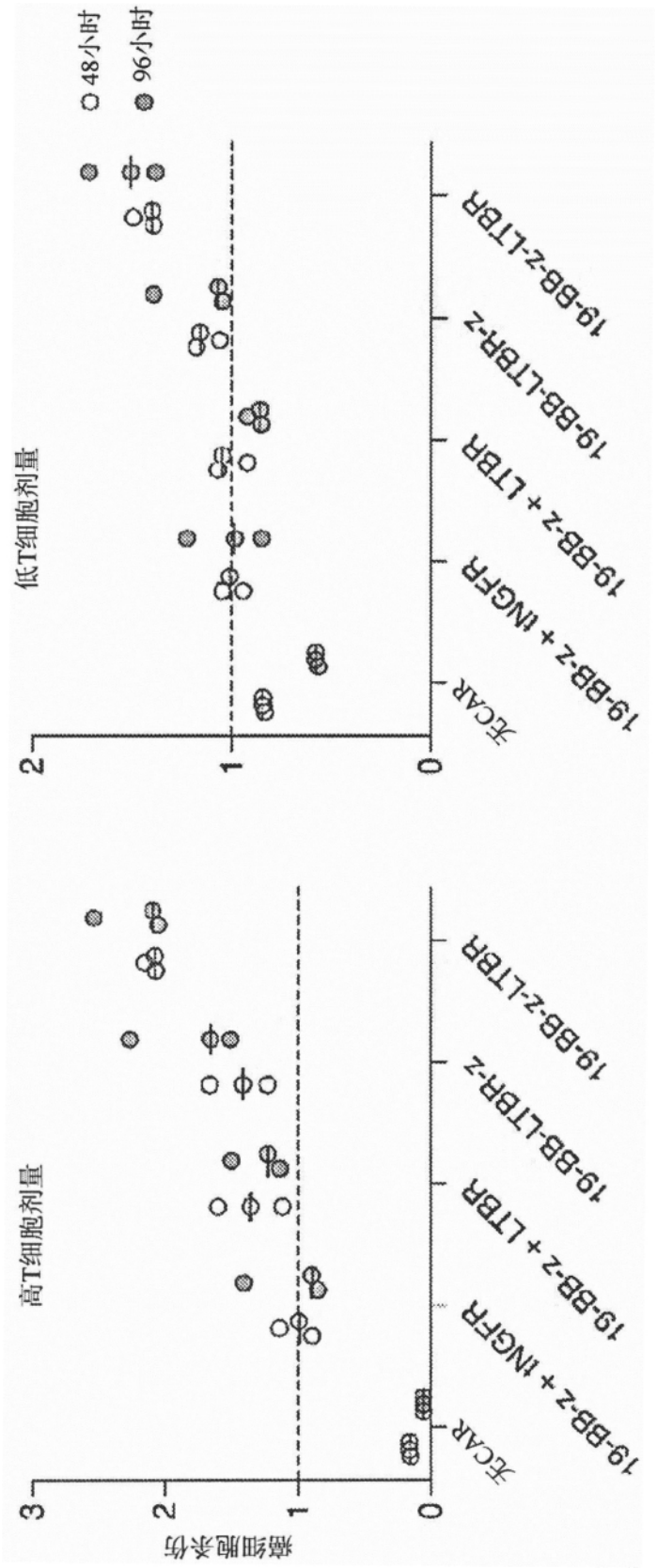

48小时
96小时
低T细胞剂量
高T细胞剂量
癌细胞杀伤
0
1
2
3
无CAR
19-BB-z + iNGFR
19-BB-z + LTBR
19-BB-LTBR-z
19-BB-z-LTBR

图21N

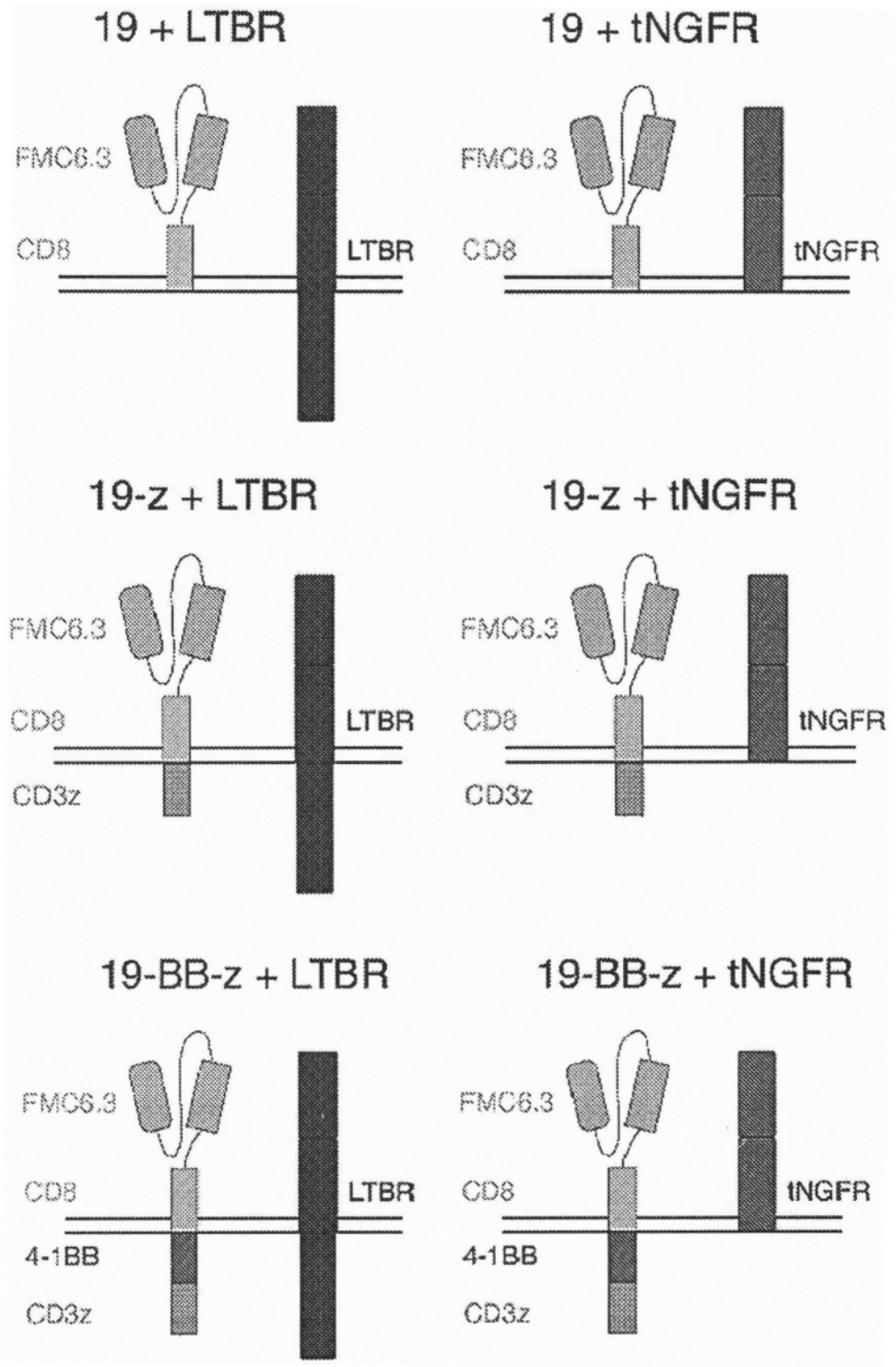

19 + LTBR
FMC6.3
CD8
LTBR
19 + tNGFR
FMC6.3
CD8
tNGFR
19-z + LTBR
FMC6.3
CD8
LTBR
CD3z
19-z + tNGFR
FMC6.3
CD8
tNGFR
CD3z
19-BB-z + LTBR
FMC6.3
CD8
LTBR
4-1BB
CD3z
19-BB-z + tNGFR
FMC6.3
CD8
tNGFR
4-1BB
CD3z

图22A

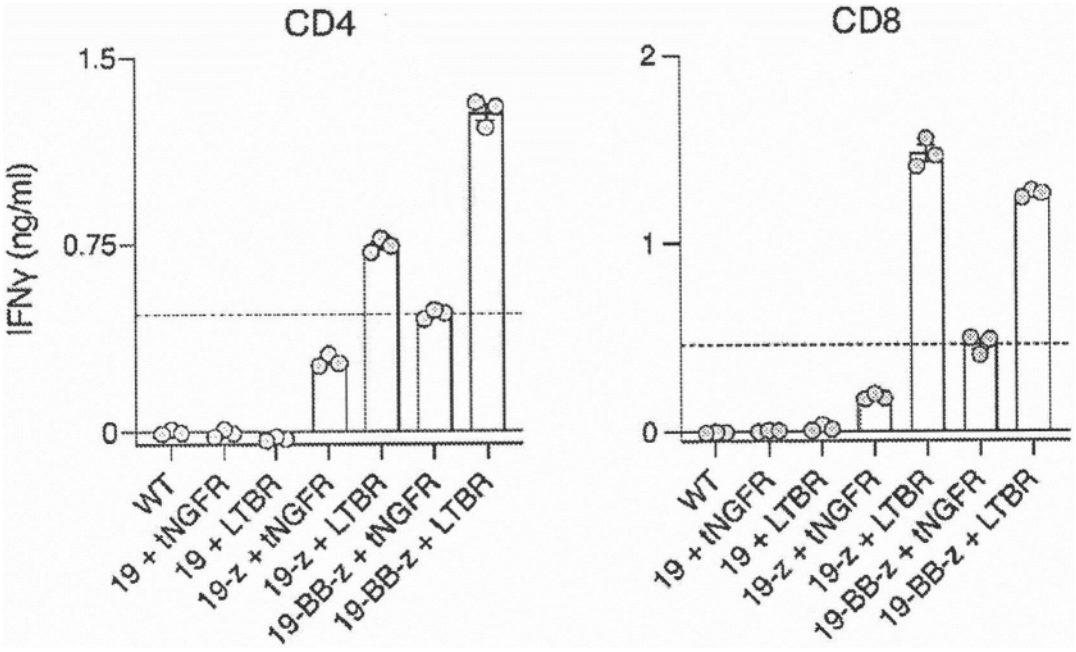

CD4
CD8
IFNγ (ng/ml)
1.5
0.75
0
2
1
0
WT
19 + tNGFR
19 + LTBR
19-z + tNGFR
19-z + LTBR
19-BB-z + tNGFR
19-BB-z + LTBR

图22B

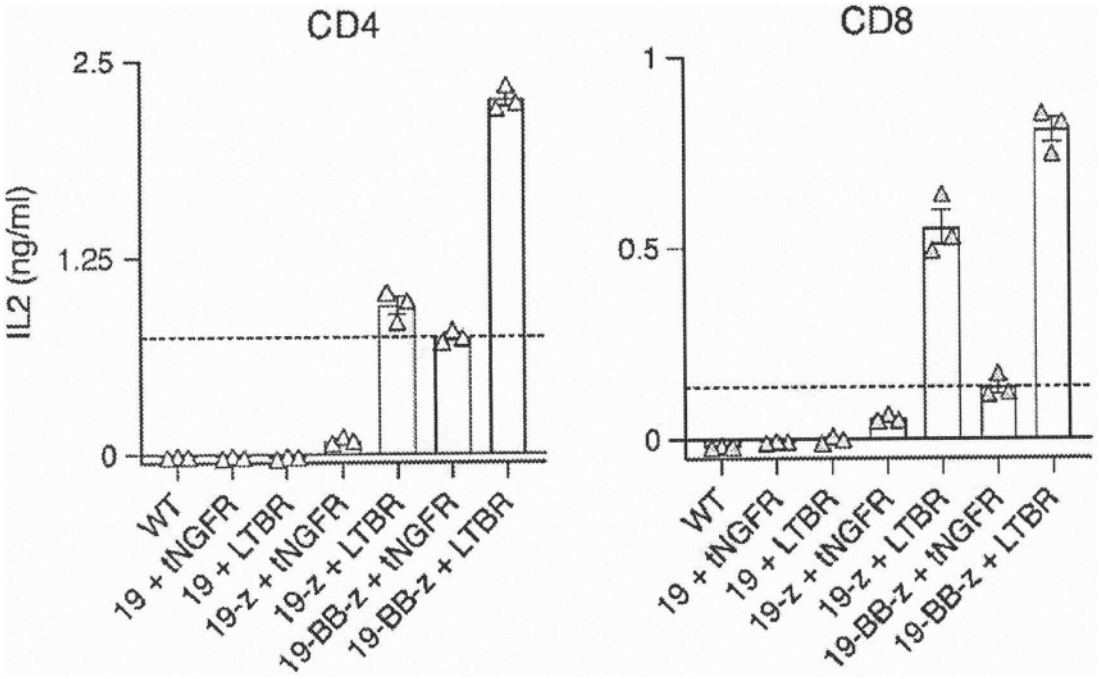

CD4
CD8
IL2 (ng/ml)
2.5
1.25
0
1
0.5
0
WT
19 + tNGFR
19 + LTBR
19-z + tNGFR
19-z + LTBR
19-BB-z + tNGFR
19-BB-z + LTBR

图22C

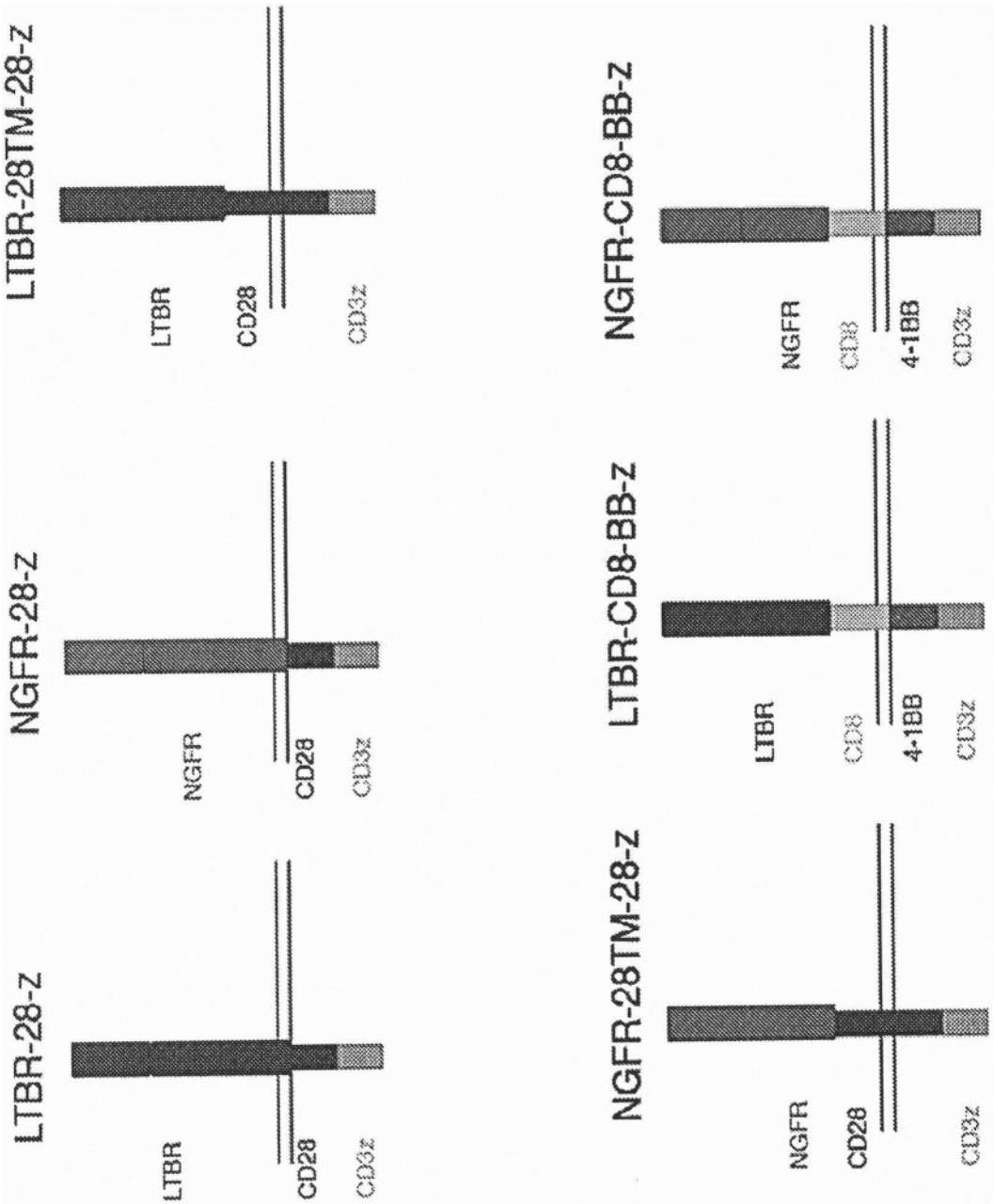

LTBR-28TM-28-z
LTBR
CD28
CD3z
NGFR-28-z
NGFR
CD28
CD3z
LTBR-28-z
LTBR
CD28
CD3z
NGFR-CD8-BB-z
NGFR
CD8
4-1BB
CD3z
LTBR-CD8-BB-z
LTBR
CD8
4-1BB
CD3z
NGFR-28TM-28-z
NGFR
CD28
CD3z

图23A

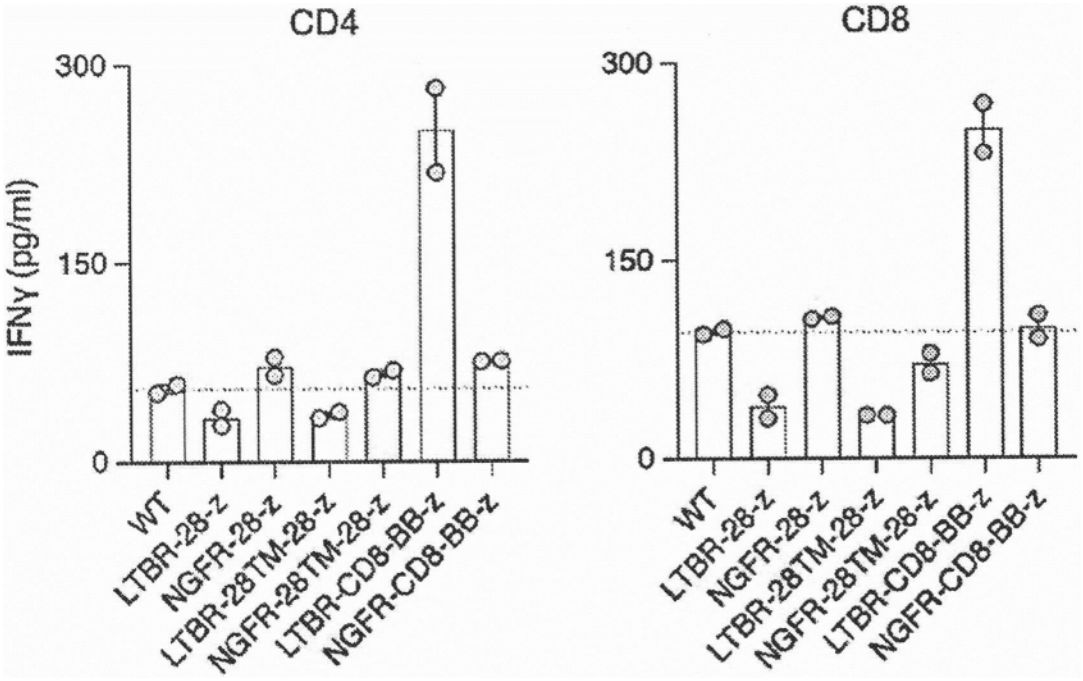

CD4
CD8
IFNγ (pg/ml)
300
150
0
WT
LTBR-28-z
NGFR-28-z
LTBR-28TM-28-z
NGFR-28TM-28-z
LTBR-CD8-BB-z
NGFR-CD8-BB-z

图23B

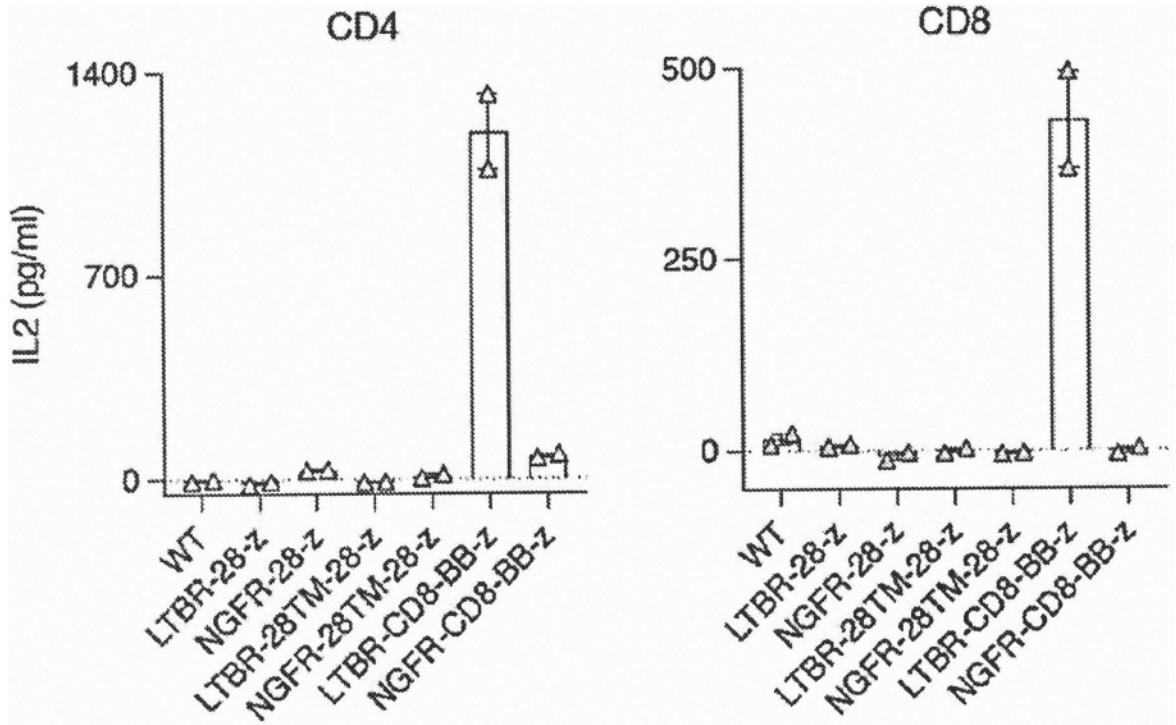

CD4
CD8
IL2 (pg/ml)
1400
700
0
500
250
0
WT
LTBR-28-z
NGFR-28-z
LTBR-28TM-28-z
NGFR-28TM-28-z
LTBR-CD8-BB-z
NGFR-CD8-BB-z

图23C

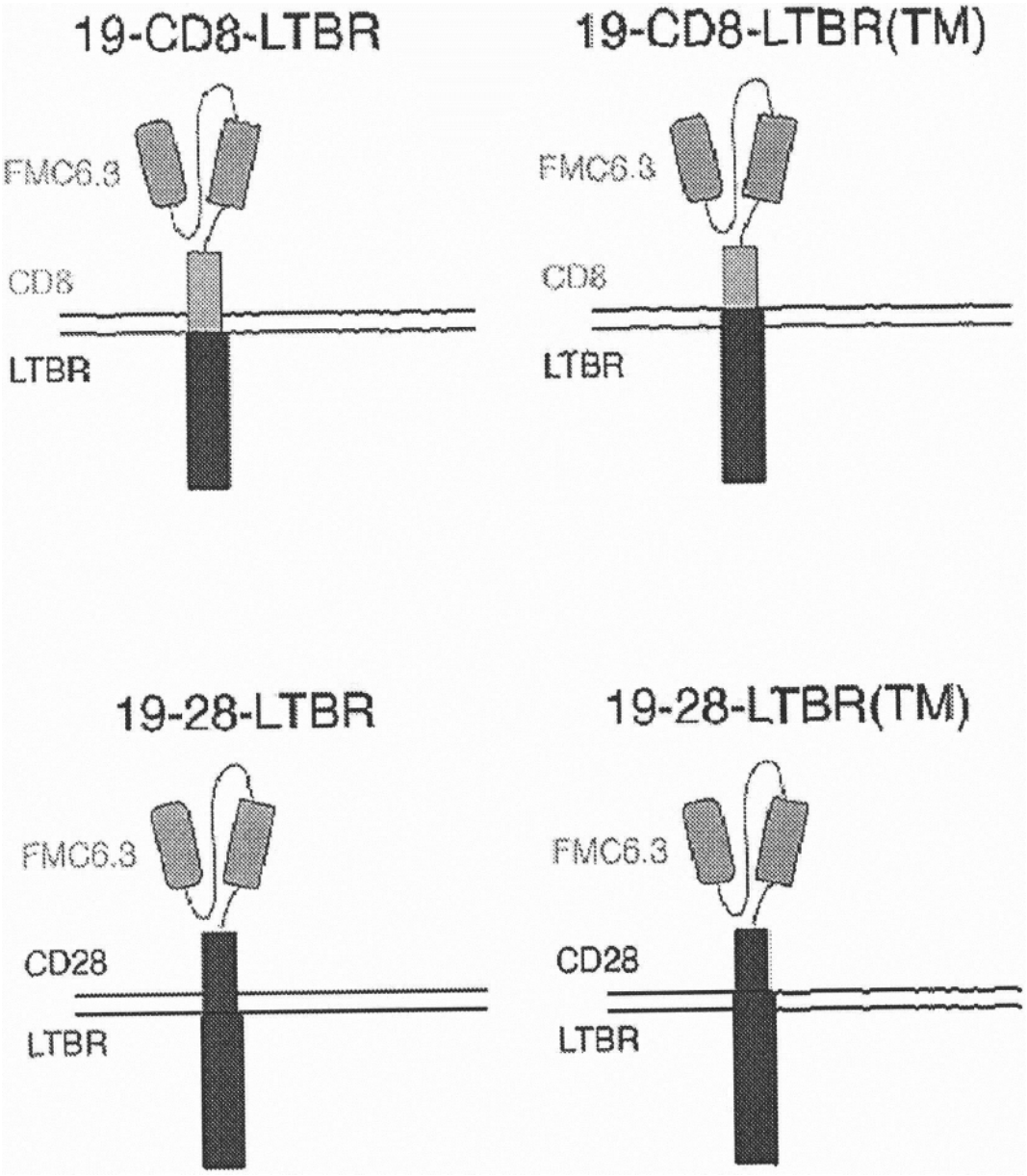

19-CD8-LTBR
FMC6.3
CD8
LTBR
19-CD8-LTBR(TM)
FMC6.3
CD8
LTBR
19-28-LTBR
FMC6.3
CD28
LTBR
19-28-LTBR(TM)
FMC6.3
CD28
LTBR

图24A

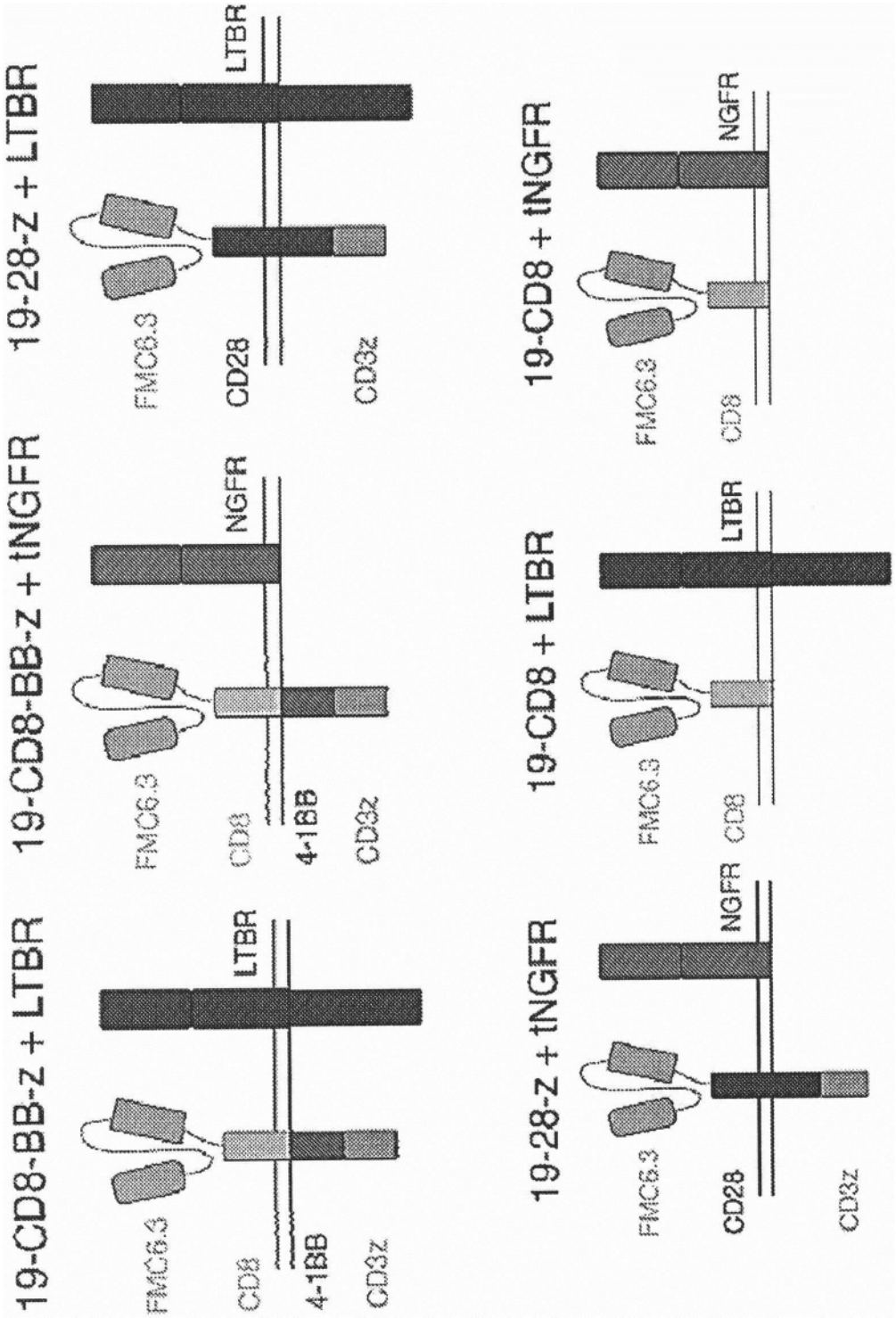

19-CD8-BB-z + LTBR
FMC6.3
CD8
4-1BB
CD3z
LTBR
19-CD8-BB-z + tNGFR
FMC6.3
CD8
4-1BB
CD3z
NGFR
19-28-z + LTBR
FMC6.3
CD28
CD3z
LTBR
19-CD8 + LTBR
FMC6.3
CD8
LTBR
19-CD8 + tNGFR
FMC6.3
CD8
NGFR
19-28-z + tNGFR
FMC6.3
CD28
CD3z
NGFR

图24B

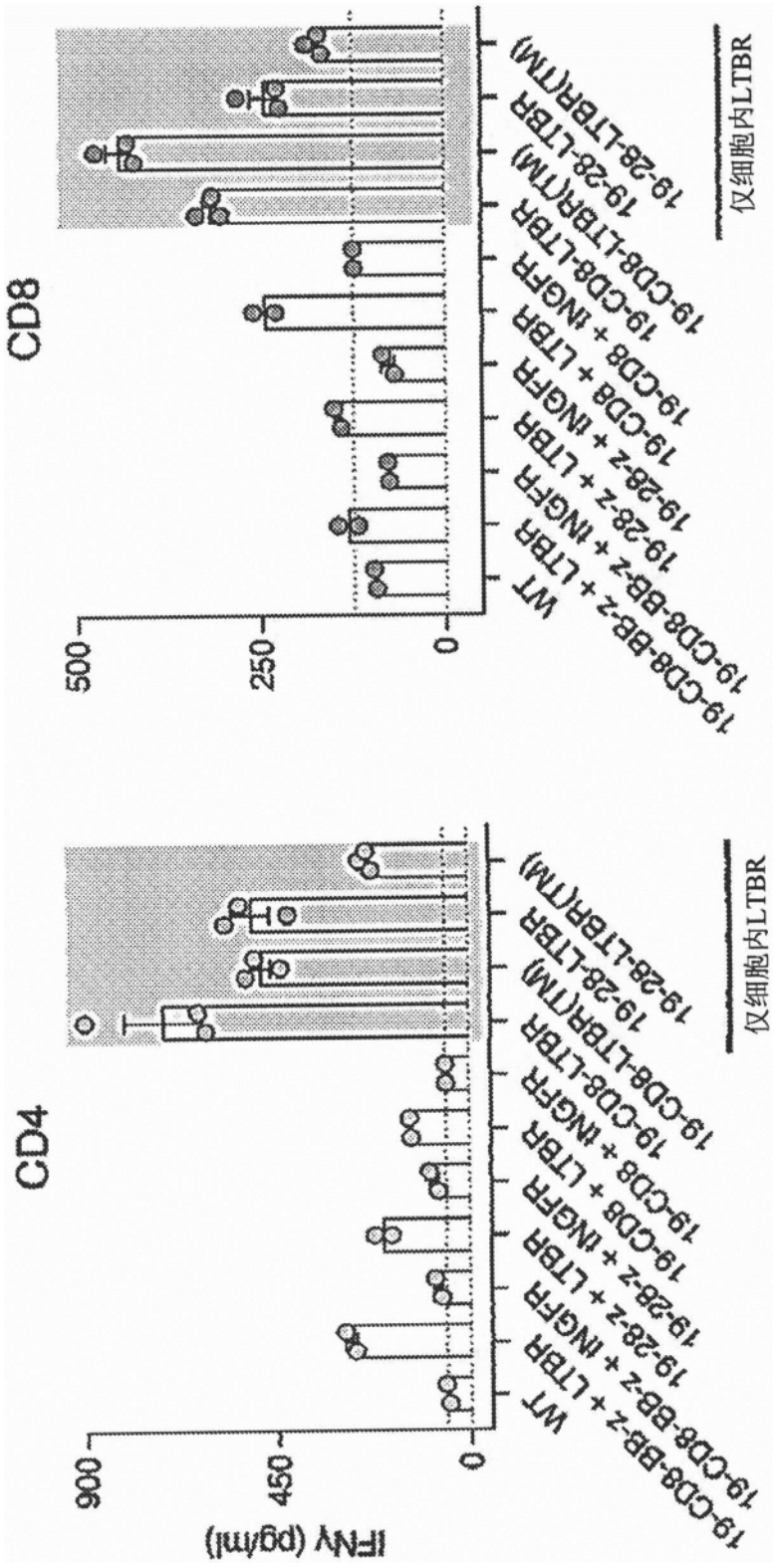

CD8
CD4
IFNγ (pg/ml)
0
250
500
450
900
WT
19-CD8-BB-z + LTBR
19-28-z + iNGFR
19-28-z + LTBR
19-CD8 + iNGFR
19-CD8 + LTBR
19-CD8-LTBR(TM)
19-28-LTBR
19-28-LTBR(TM)
仅细胞内LTBR

图24C

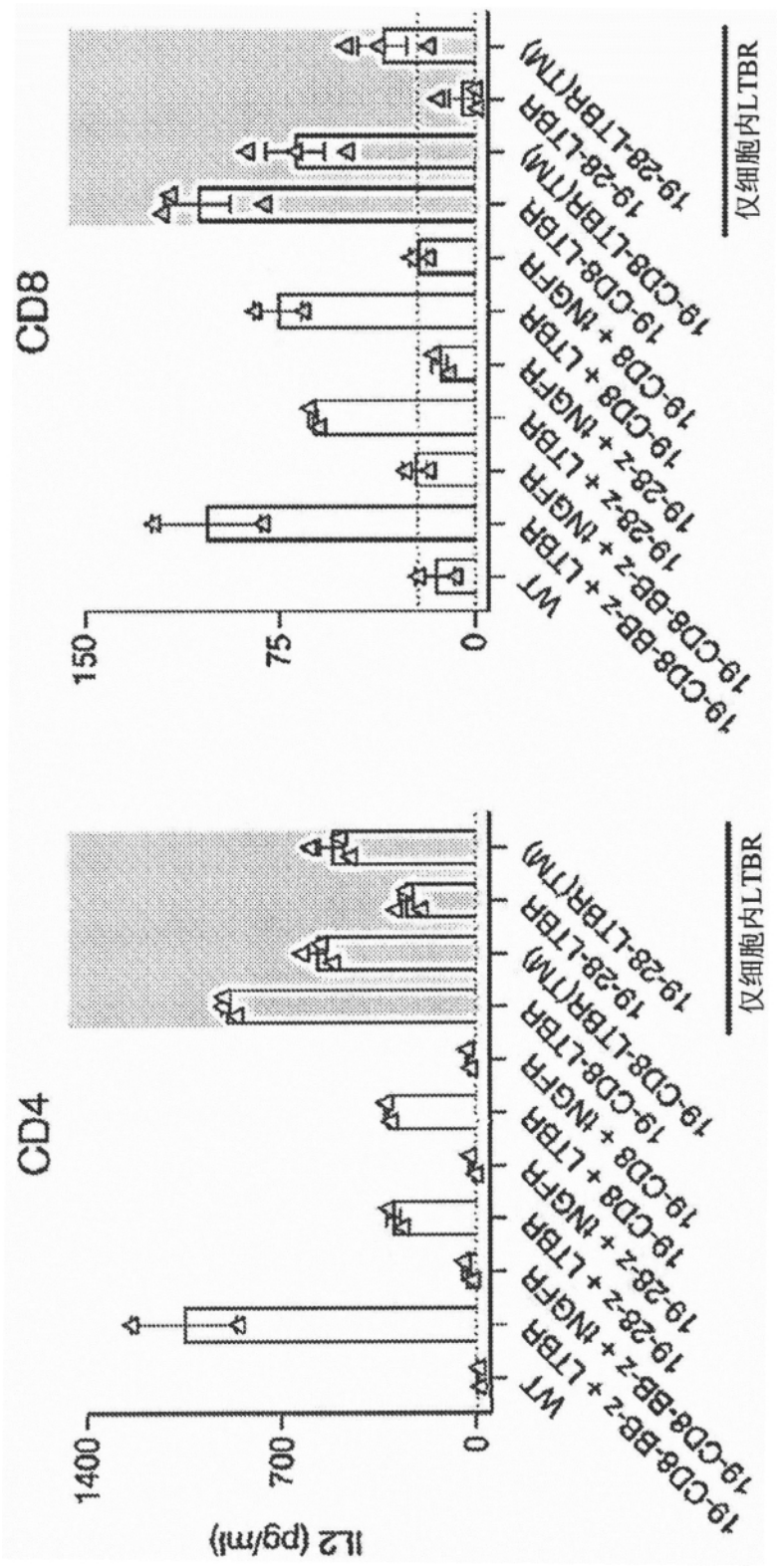

CD8
CD4
IL2 (pg/ml)
150
75
0
1400
700
0
WT
19-CD8-BB-z + LTBR
19-28-z + LTBR
19-CD8 + iNGFR
19-28-z + iNGFR
19-CD8 + LTBR
19-28-z + LTBR
19-CD8-LTBR(TM)
19-28-LTBR
19-28-LTBR(TM)
仅细胞内LTBR

图24D

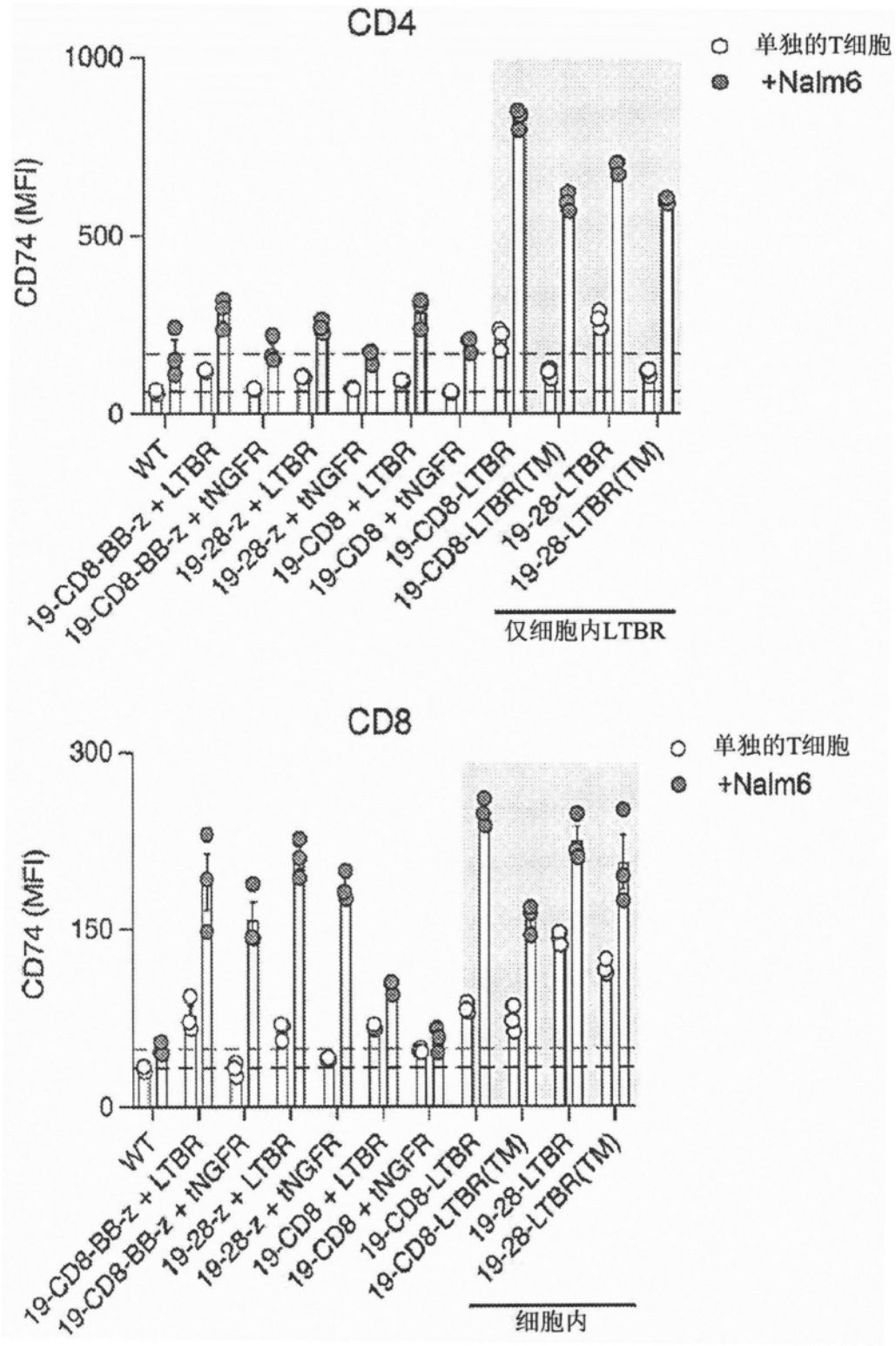

CD4
单独的T细胞
+Nalm6
CD74 (MFI)
1000
500
0
WT
19-CD8-BB-z + LTBR
19-CD8-BB-z + tNGFR
19-28-z + LTBR
19-28-z + tNGFR
19-CD8 + LTBR
19-CD8 + tNGFR
19-CD8-LTBR
19-CD8-LTBR(TM)
19-28-LTBR
19-28-LTBR(TM)
仅细胞内LTBR
CD8
单独的T细胞
+Nalm6
CD74 (MFI)
300
150
0
WT
19-CD8-BB-z + LTBR
19-CD8-BB-z + tNGFR
19-28-z + LTBR
19-28-z + tNGFR
19-CD8 + LTBR
19-CD8 + tNGFR
19-CD8-LTBR
19-CD8-LTBR(TM)
19-28-LTBR
19-28-LTBR(TM)
细胞内

图24E

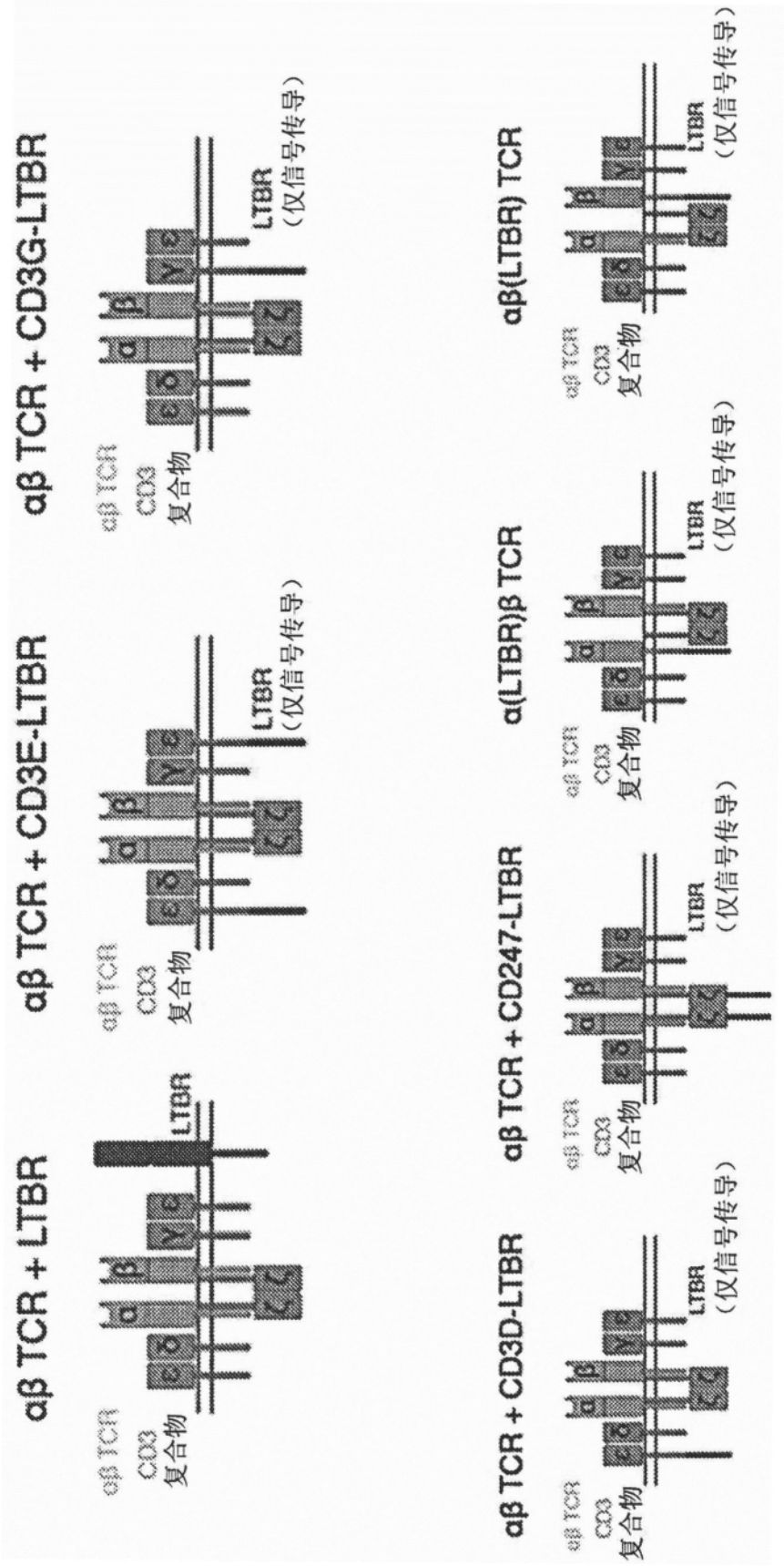

αβ TCR + LTBR
αβ TCR + CD3E-LTBR
αβ TCR + CD3G-LTBR
αβ TCR + CD3D-LTBR
αβ TCR + CD247-LTBR
α(LTBR)β TCR
αβ(LTBR) TCR
αβ TCR
CD3
复合物
LTBR
(仅信号传导)

图25A

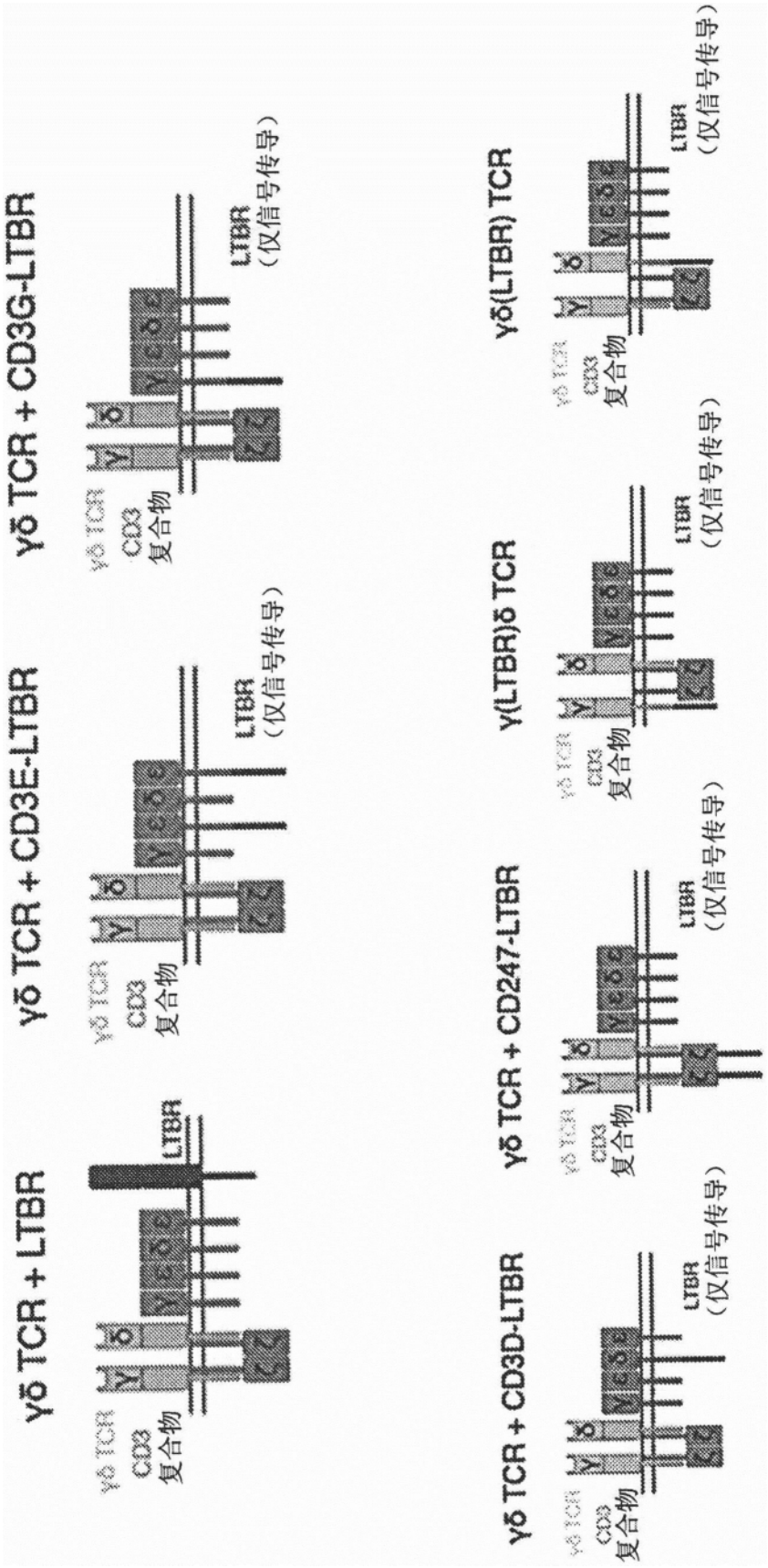

γδ TCR + LTBR
γδ TCR + CD3E-LTBR
γδ TCR + CD3G-LTBR
γδ TCR + CD3D-LTBR
γδ TCR + CD247-LTBR
γ(LTBR)δ TCR
γδ(LTBR) TCR
γδ TCR
CD3
复合物
LTBR
（仅信号传导）

图25B

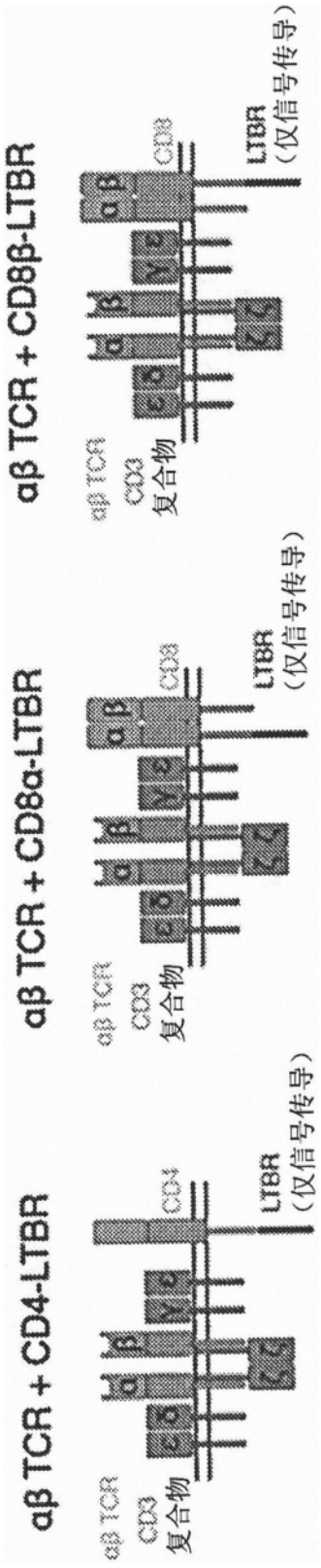

αβ TCR + CD4-LTBR
αβ TCR + CD8α-LTBR
αβ TCR + CD8β-LTBR
αβ TCR
CD3
复合物
CD3
LTBR
（仅信号传导）

图25C

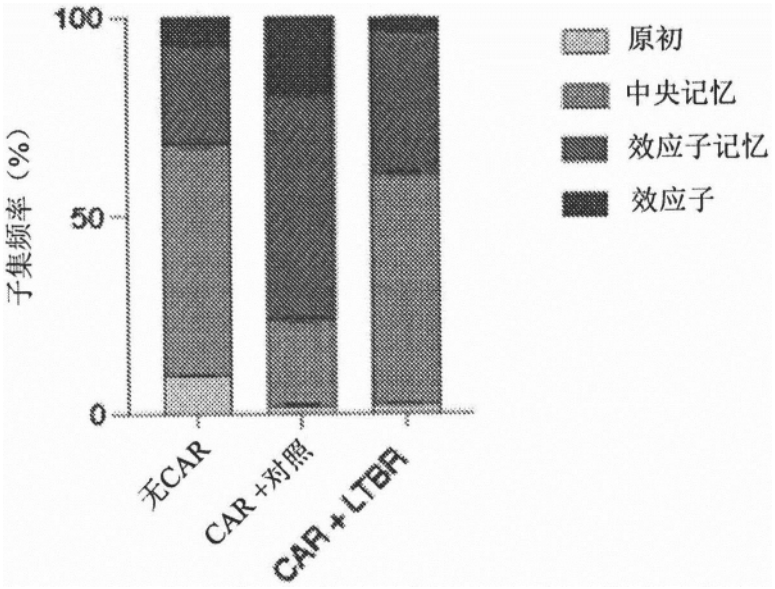

100
50
0
子集频率（%）
原初
中央记忆
效应子记忆
效应子
无CAR
CAR+对照
CAR+LTBR

图26A

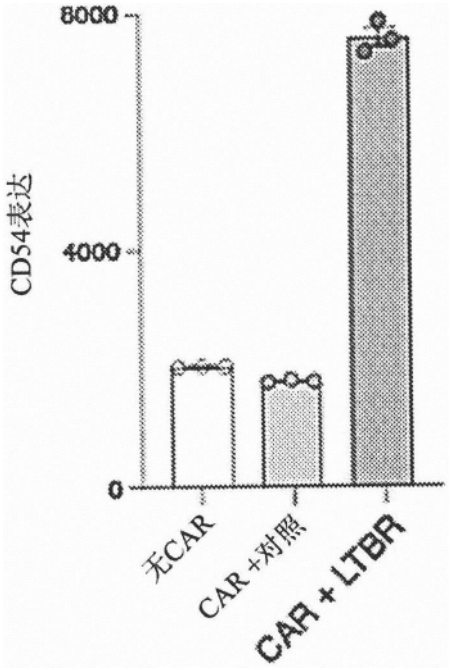

8000
4000
0
CD54表达
无CAR
CAR+对照
CAR+LTBR

图26B

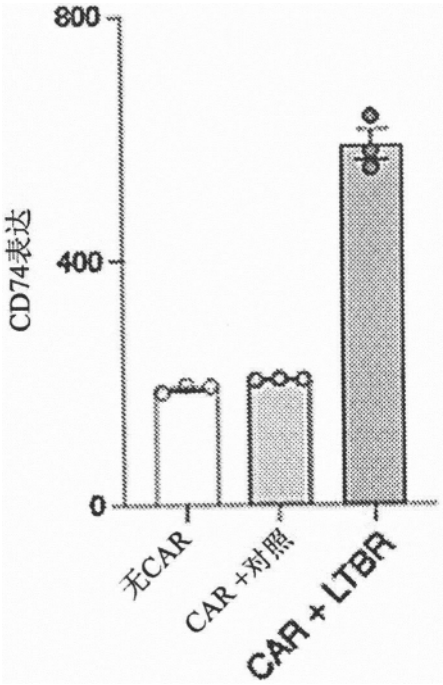


图26C

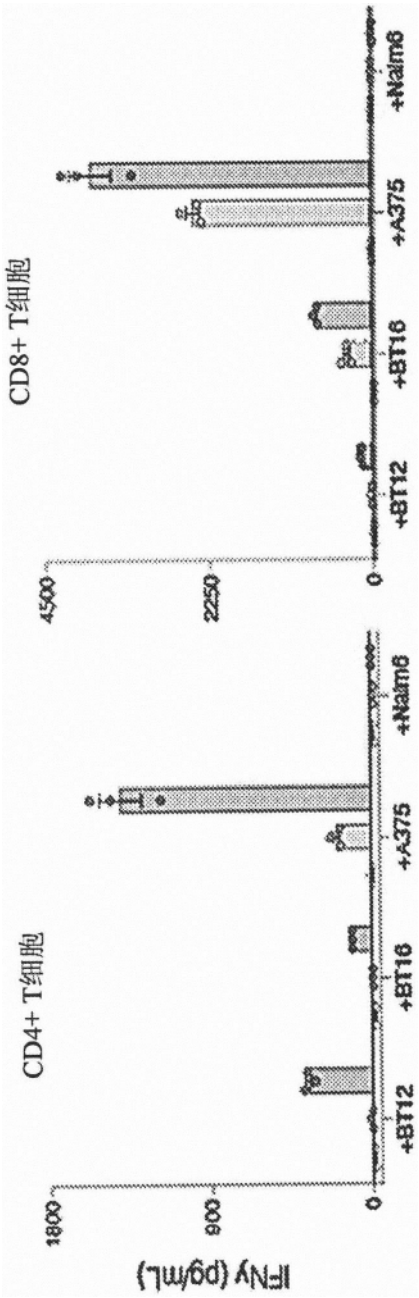

CD8+ T细胞
CD4+ T细胞
IFNγ (pg/mL)
4500
2250
0
1800
900
0
+BT12
+BT16
+A375
+Nalm6

图26D

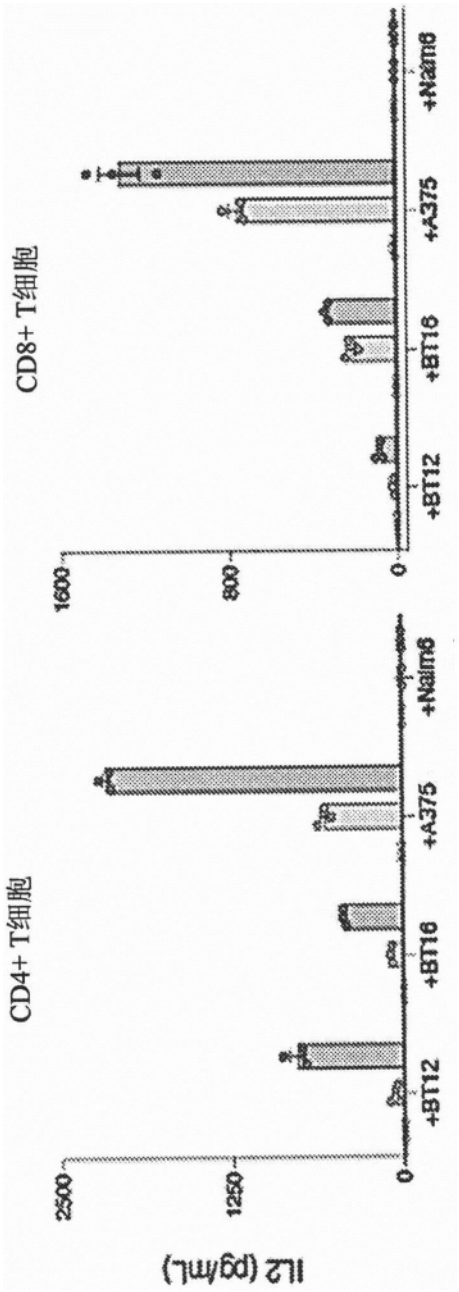

IL2 (pg/mL)
2500
1250
0
CD4+ T细胞
+BT12
+BT16
+A375
+Naim6
1600
800
0
CD8+ T细胞
+BT12
+BT16
+A375
+Naim6

图26E

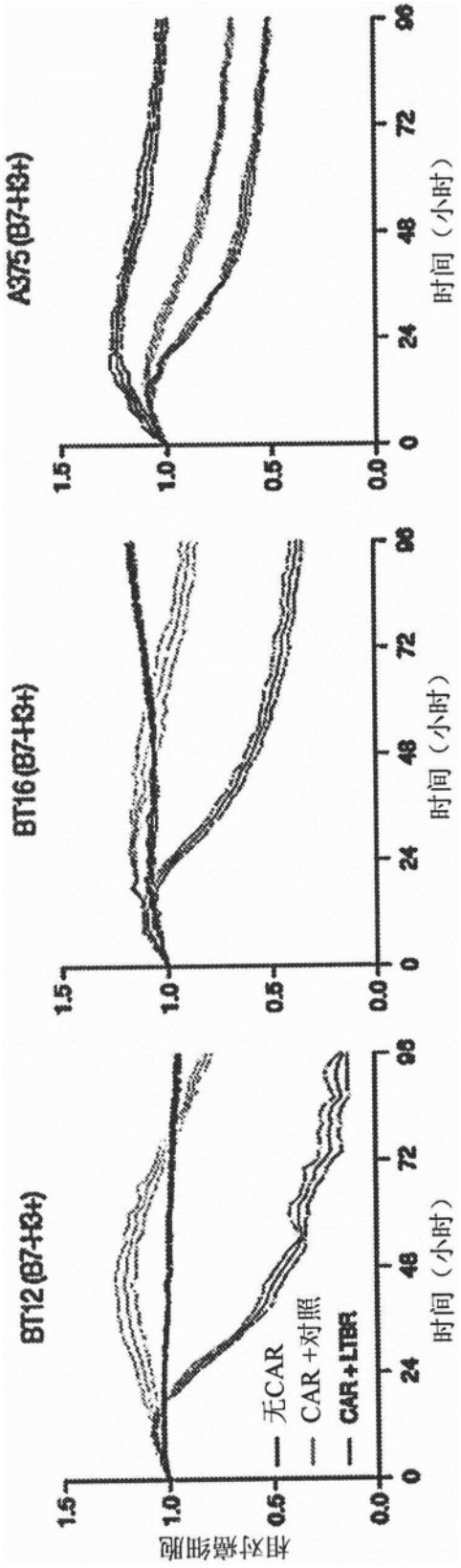

A375 (B7-H3+)
BT16 (B7-H3+)
BT12 (B7-H3+)
相对癌细胞
时间（小时）
无CAR
CAR +对照
CAR+LTBR
1.5
1.0
0.5
0.0
0
24
48
72
96

图26F

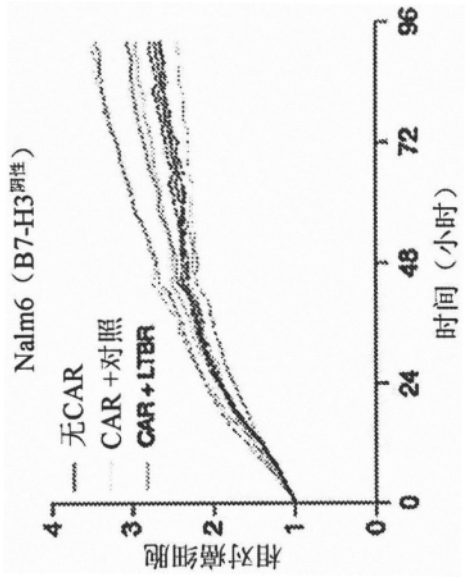

Nalm6（B7-H3阳性）
无CAR
CAR +对照
CAR+LTBR
相对癌细胞
4
3
2
1
0
0
24
48
72
96
时间（小时）

图26G

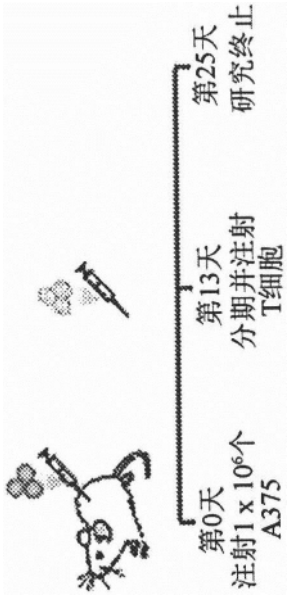

第0天
注射1 x 10⁶个
A375
第13天
分期并注射
T细胞
第25天
研究终止

图26H

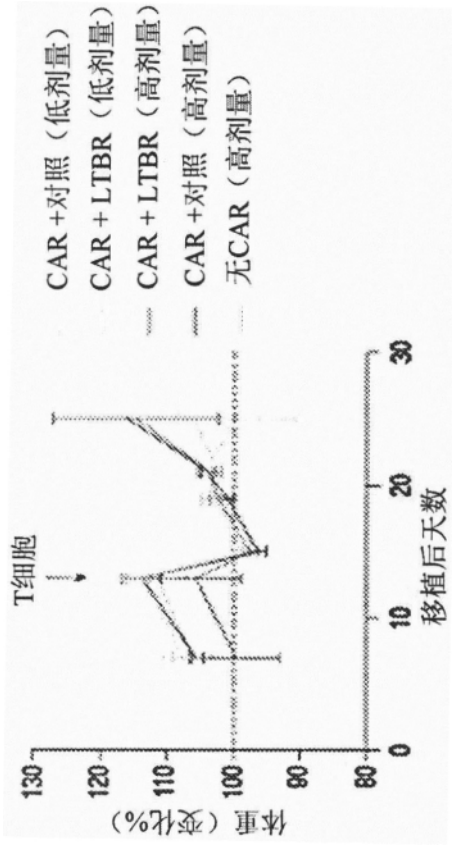

CAR +对照（低剂量）
CAR + LTBR（低剂量）
CAR + LTBR（高剂量）
CAR +对照（高剂量）
无CAR（高剂量）
T细胞
体重（变化%）
130
120
110
100
90
80
0
10
20
30
移植后天数

图26I

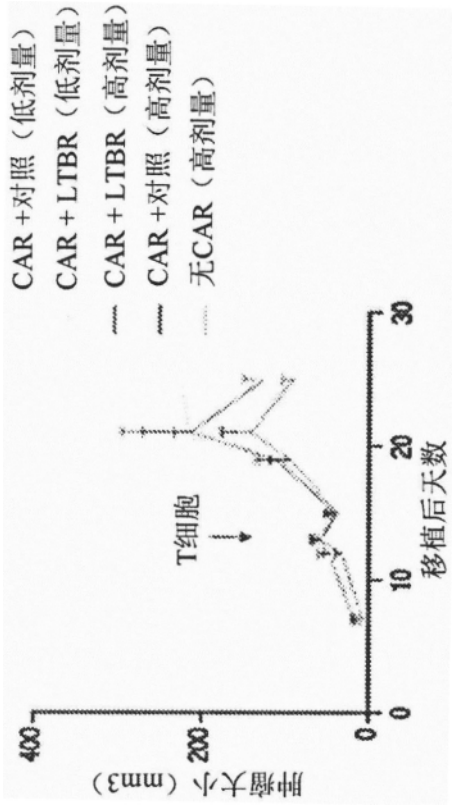

CAR +对照（低剂量）
CAR + LTBR（低剂量）
CAR + LTBR（高剂量）
CAR +对照（高剂量）
无CAR（高剂量）
T细胞
肿瘤大小（mm3）
400
200
0
0
10
20
30
移植后天数

图26J

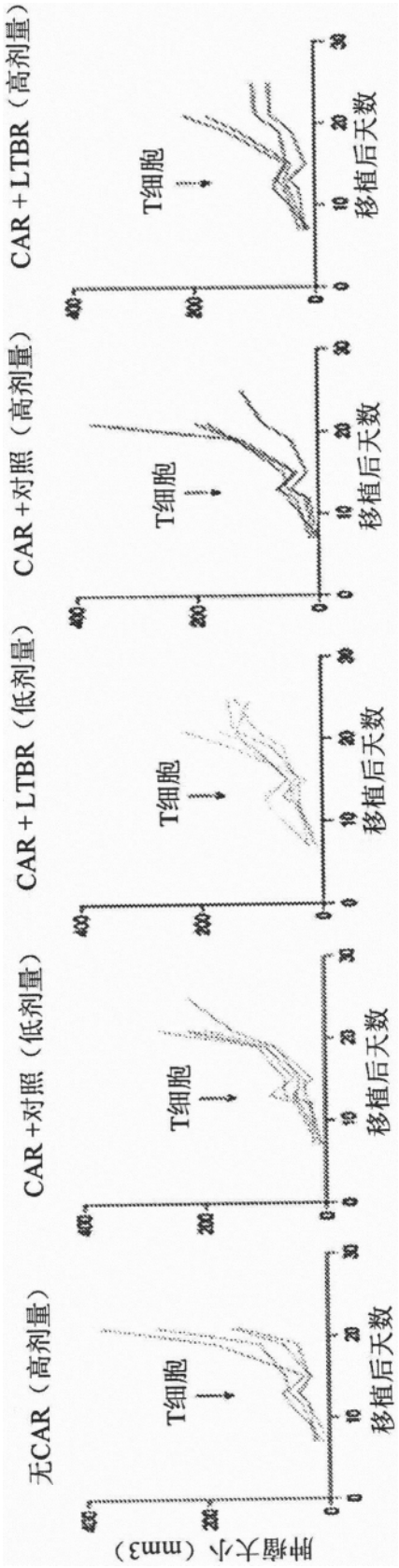

无CAR（高剂量）
CAR +对照（低剂量）
CAR + LTBR（低剂量）
CAR +对照（高剂量）
CAR + LTBR（高剂量）
T细胞
移植后天数
肿瘤大小（mm3）

图26K

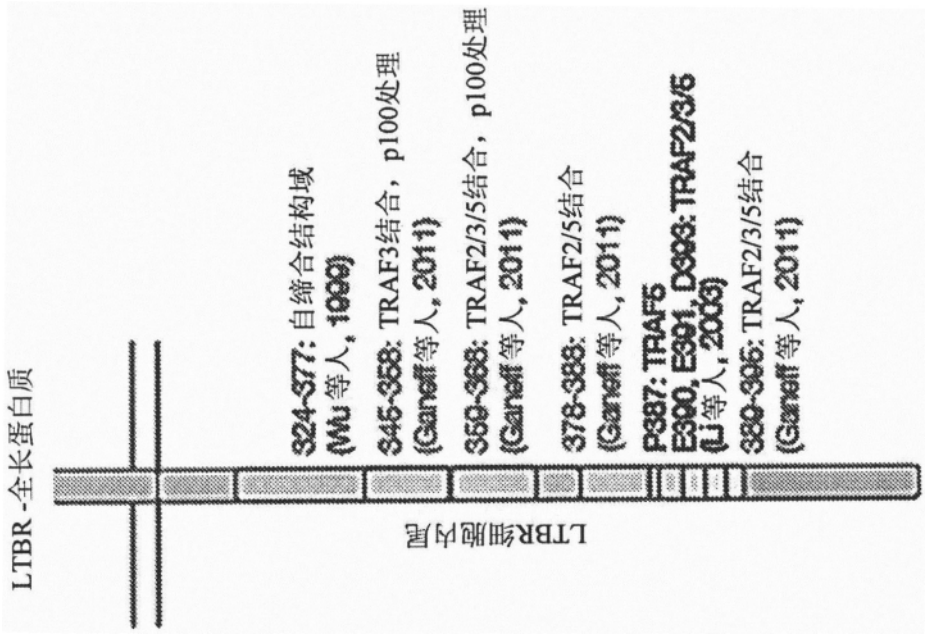

LTBR -全长蛋白质
LTBR细胞内尾
324-377: 自缔合结构域 (Wu等人, 1999)
346-358: TRAF3结合，p100处理 (Ganesh等人, 2011)
359-368: TRAF2/3/5结合，p100处理 (Ganesh等人, 2011)
378-388: TRAF2/5结合 (Ganesh等人, 2011)
P387: TRAF5 E390, E391, D393: TRAF2/3/5 (Li等人, 2006)
389-395: TRAF2/3/5结合 (Ganesh等人, 2011)

图27A

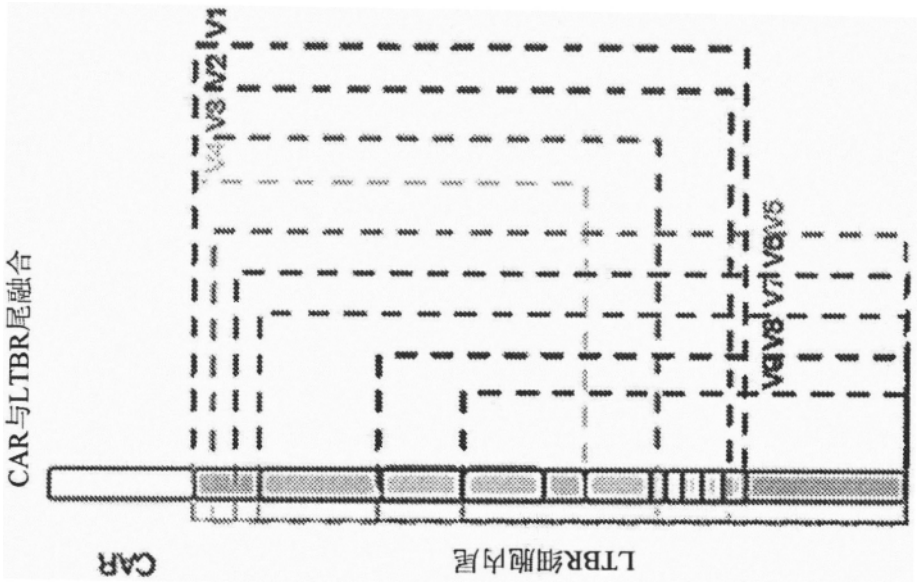

CAR与LTBR尾融合
CAR
LTBR细胞内尾
V1
V2
V3
V4
V5
V6
V7
V8
V9

图27B

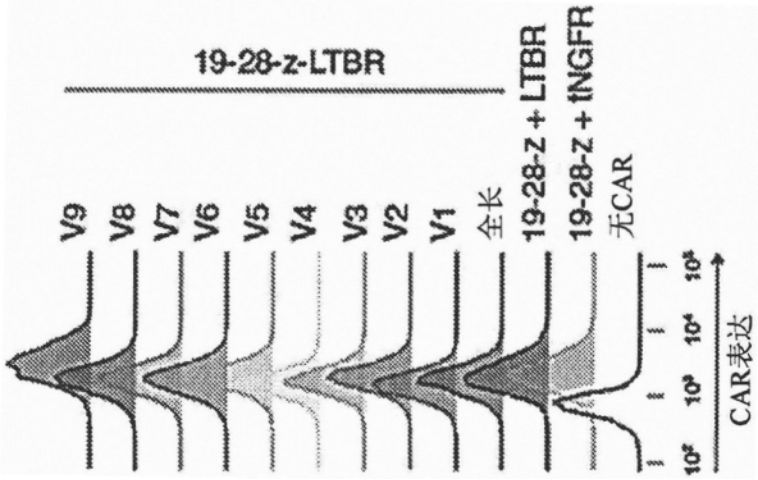

19-28-z-LTBR
V9
V8
V7
V6
V5
V4
V3
V2
V1
全长
19-28-z + LTBR
19-28-z + tNGFR
无CAR
CAR表达

图27C

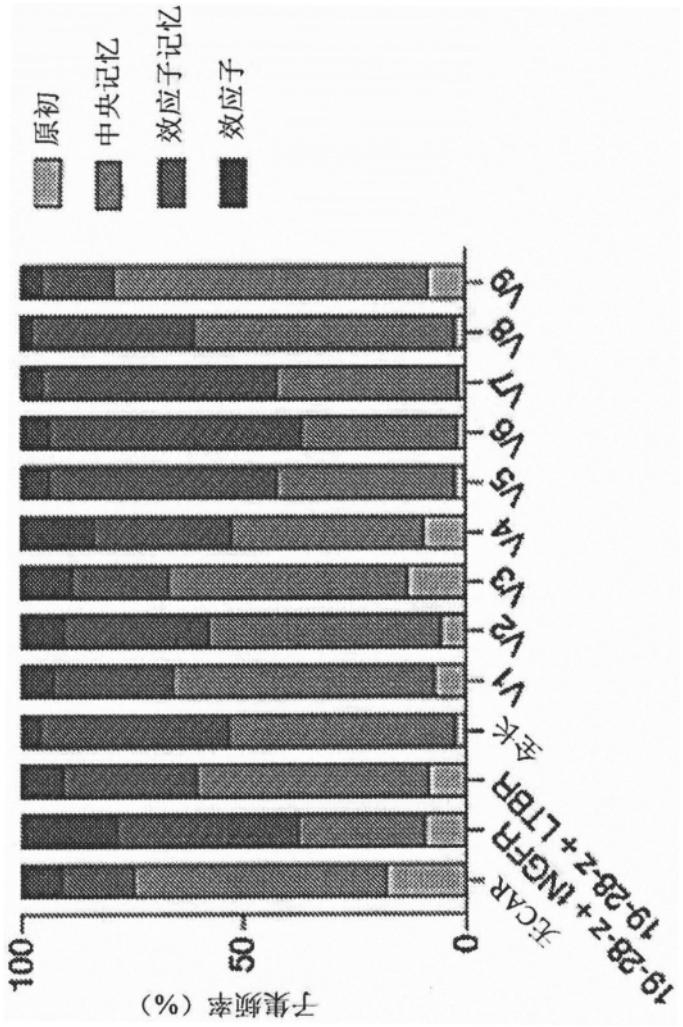

原初
中央记忆
效应子记忆
效应子
V9
V8
V7
V6
V5
V4
V3
V2
V1
全长
19-28-z + LTBR
19-28-z + tNGFR
无CAR
100
50
0
子集频率（%）

图27D

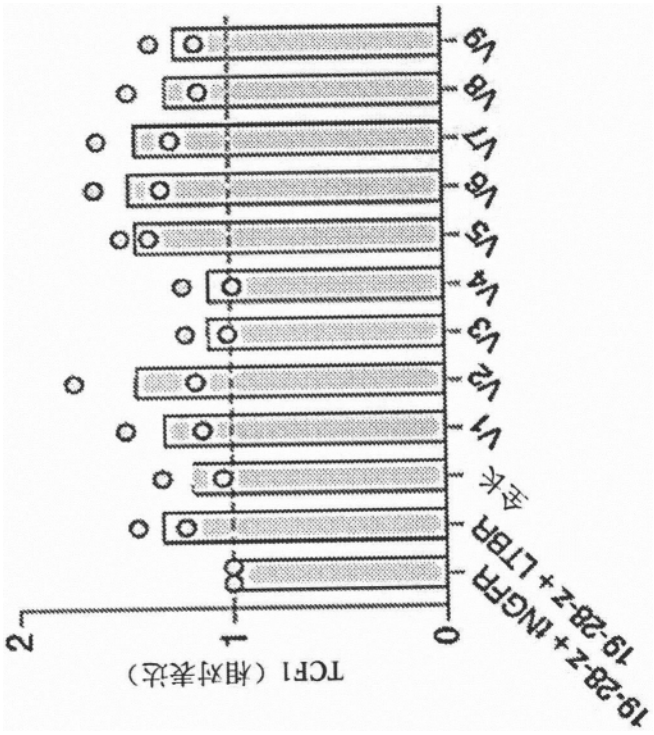

19-28-z + INGFR
19-28-z + LTBR
空长
V1
V2
V3
V4
V5
V6
V7
V8
V9
TCF1（相对表达）
2
1
0

图27E

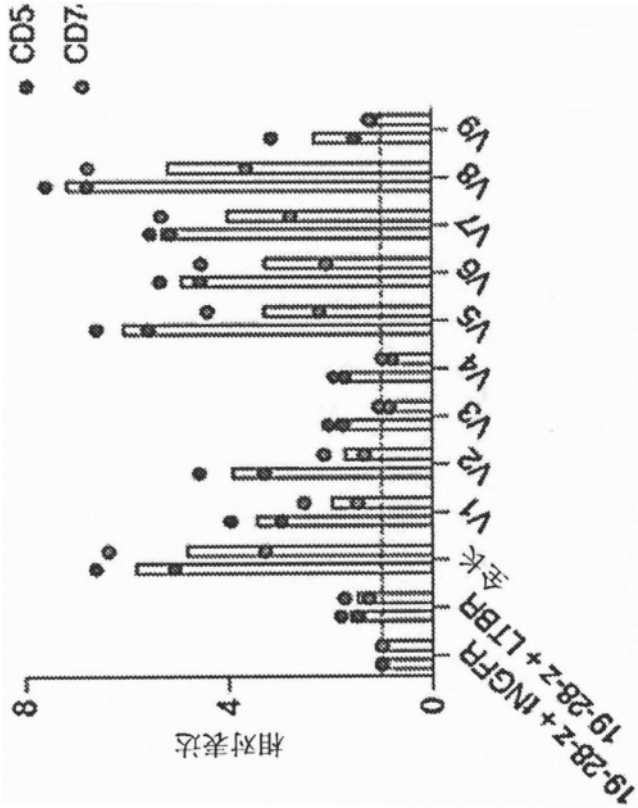

CD5
CD7
19-28-z + INGFR
19-28-z + LTBR
空长
V1
V2
V3
V4
V5
V6
V7
V8
V9
相对表达
8
4
0

图27F

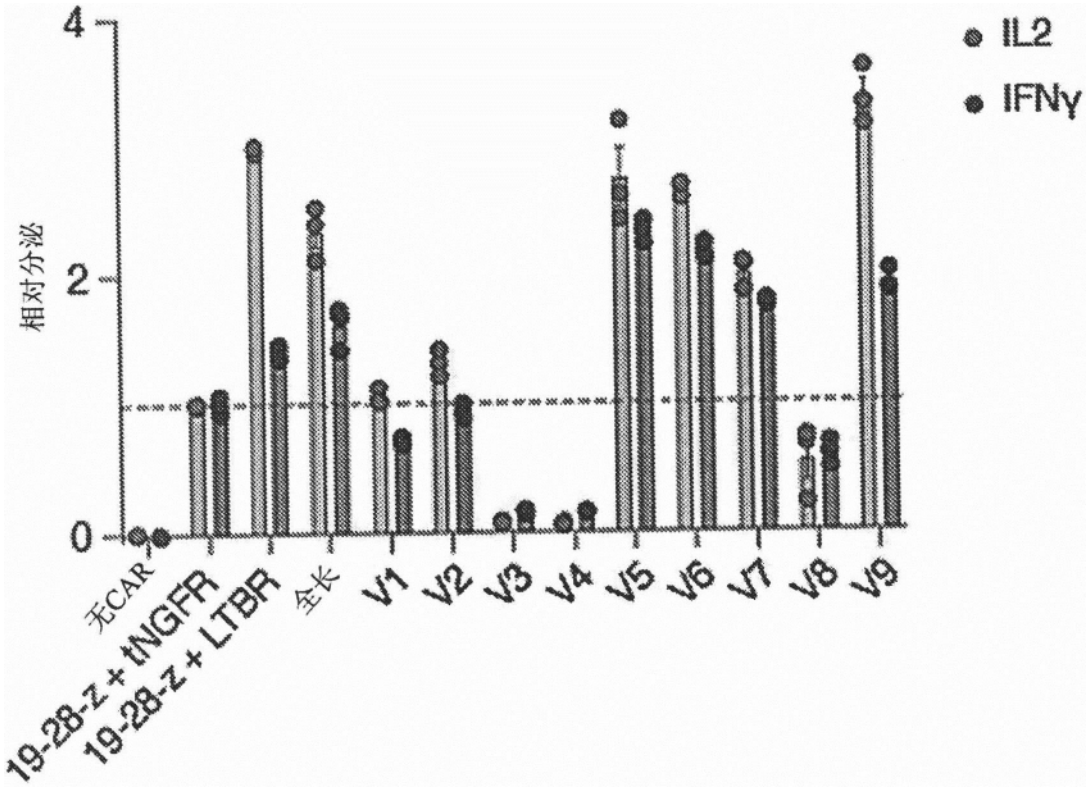

4
2
0
相对分泌
IL2
IFNγ
无CAR
19-28-z + tNGFR
19-28-z + LTBR
全长
V1
V2
V3
V4
V5
V6
V7
V8
V9

图27G

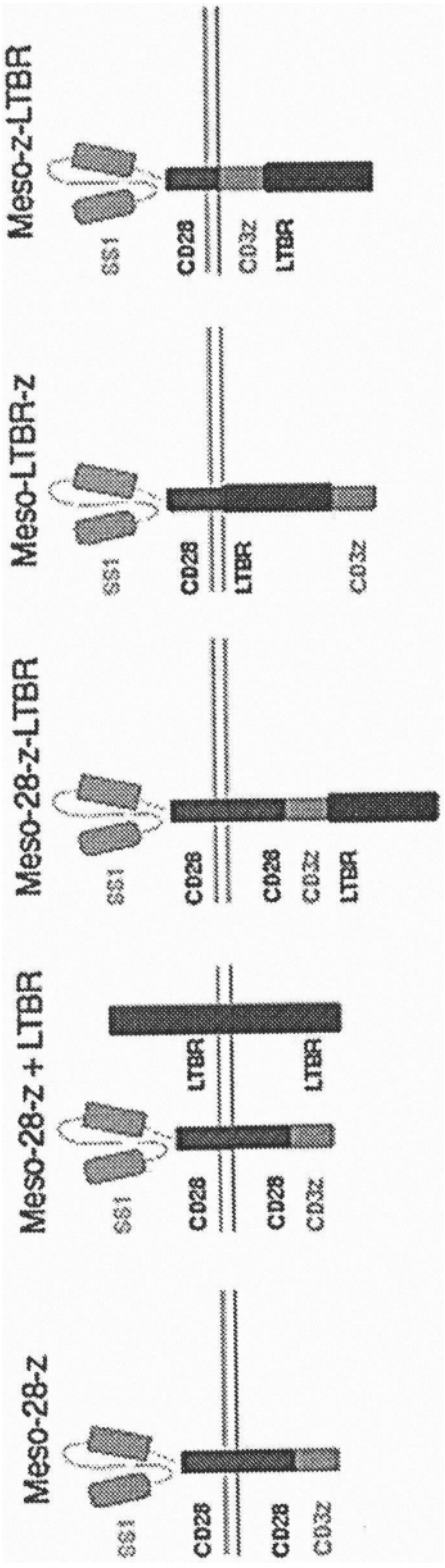

Meso-z-LTBR
SS1
CD28
CD3z
LTBR
Meso-LTBR-z
SS1
CD28
LTBR
CD3z
Meso-28-z-LTBR
SS1
CD28
CD28
CD3z
LTBR
Meso-28-z + LTBR
SS1
CD28
LTBR
CD28
CD3z
LTBR
Meso-28-z
SS1
CD28
CD28
CD3z

图28A

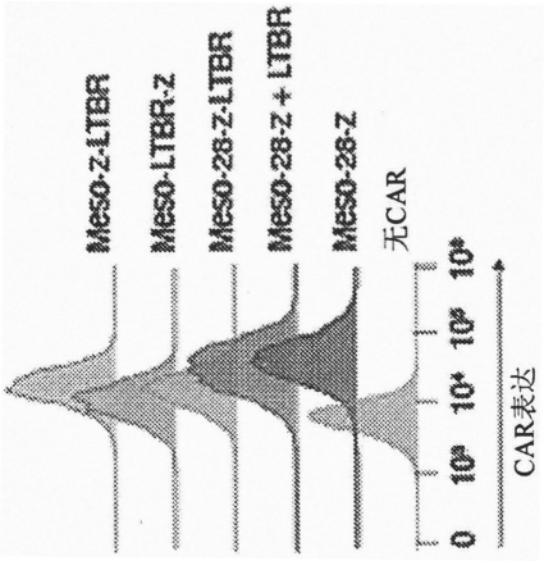

Meso-z-LTBR
Meso-LTBR-z
Meso-28-z-LTBR
Meso-28-z + LTBR
Meso-28-z
无CAR
0
10³
10⁴
10⁵
10⁶
CAR表达

图28B

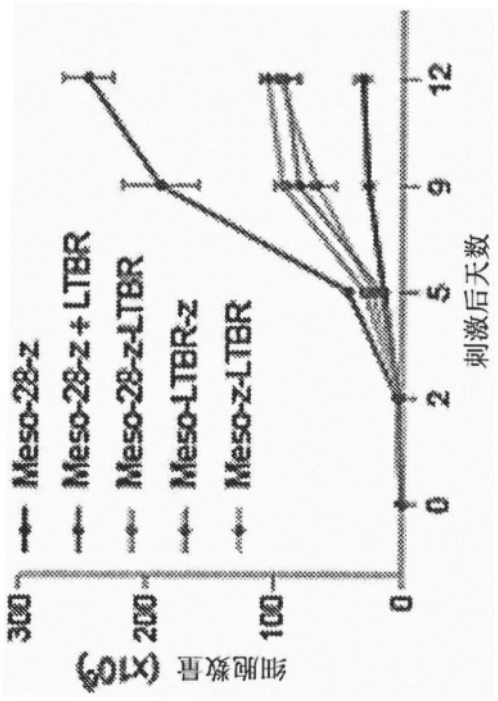

Meso-28-z
Meso-28-z + LTBR
Meso-28-z-LTBR
Meso-LTBR-z
Meso-z-LTBR
300
200
100
0
细胞数量 (X10⁶)
0
2
5
9
12
刺激后天数

图28C

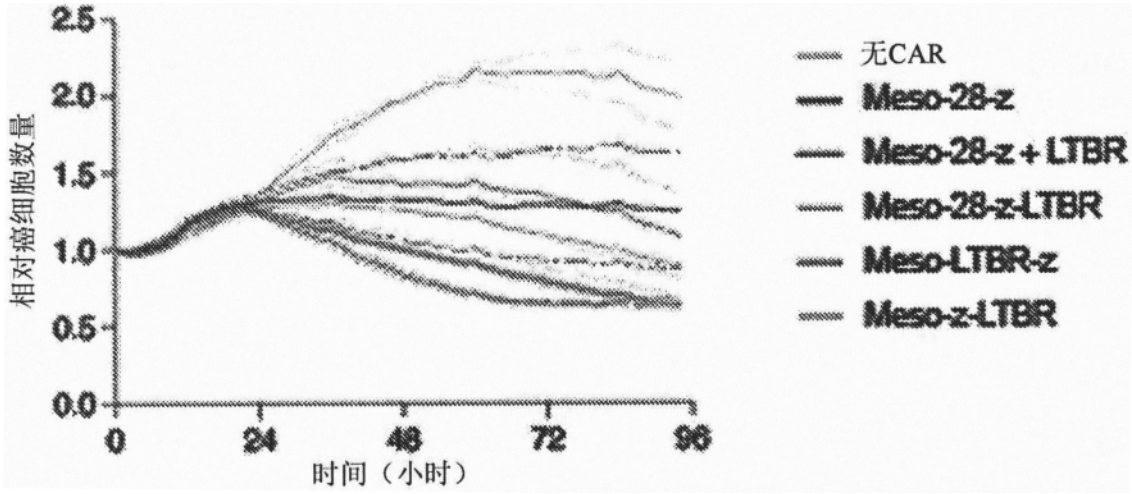

相对癌细胞数量
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
24
48
72
96
时间（小时）
无CAR
Meso-28-z
Meso-28-z + LTBR
Meso-28-z-LTBR
Meso-LTBR-z
Meso-z-LTBR

图28D

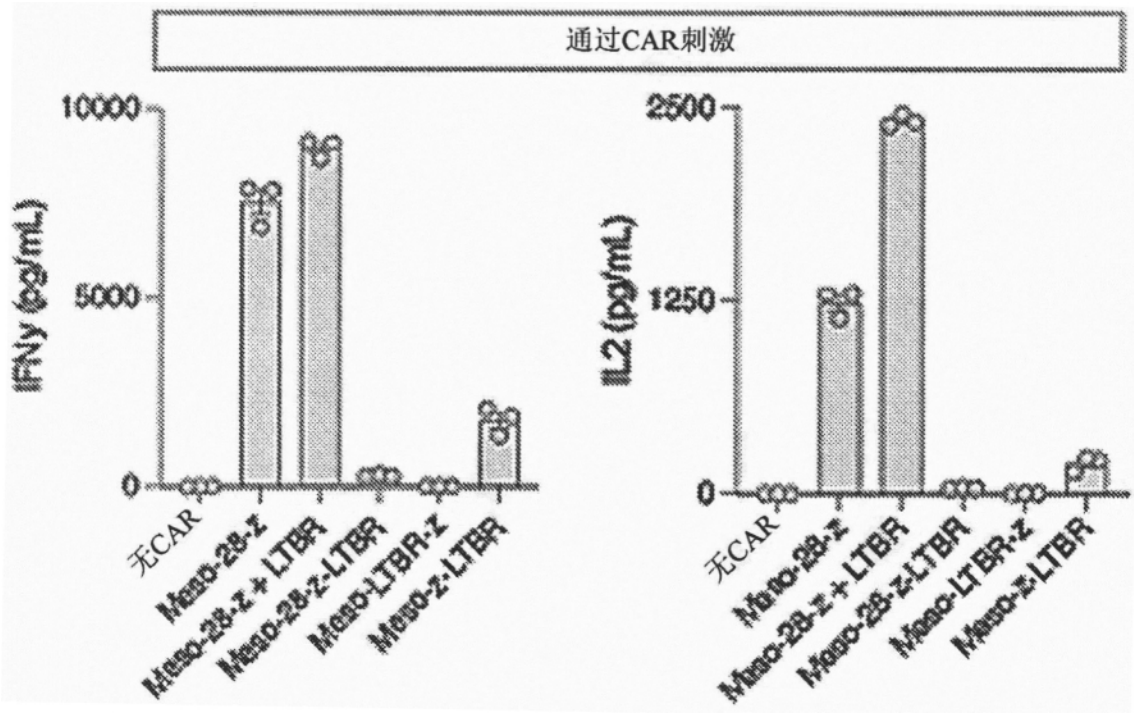

通过CAR刺激
IFNγ (pg/mL)
10000
5000
0
IL2 (pg/mL)
2500
1250
0
无CAR
Meso-28-z
Meso-28-z + LTBR
Meso-28-z-LTBR
Meso-LTBR-z
Meso-z-LTBR

图28E

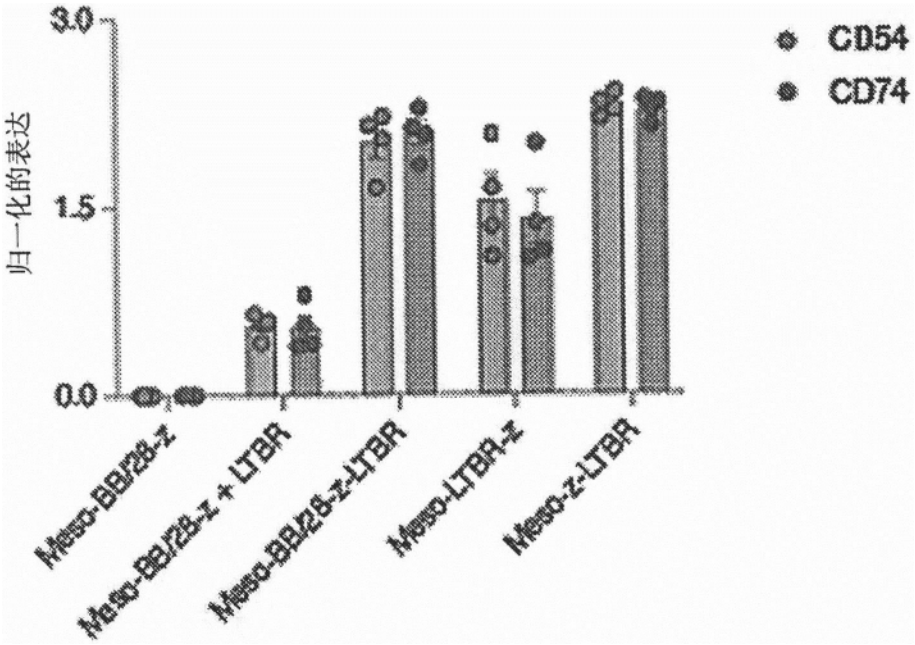

3.0
1.5
0.0
归一化的表达
CD54
CD74
Meso-BB28-z
Meso-BB28-z + LTBR
Meso-BB28-z-LTBR
Meso-LTBR-z
Meso-z-LTBR

图28F

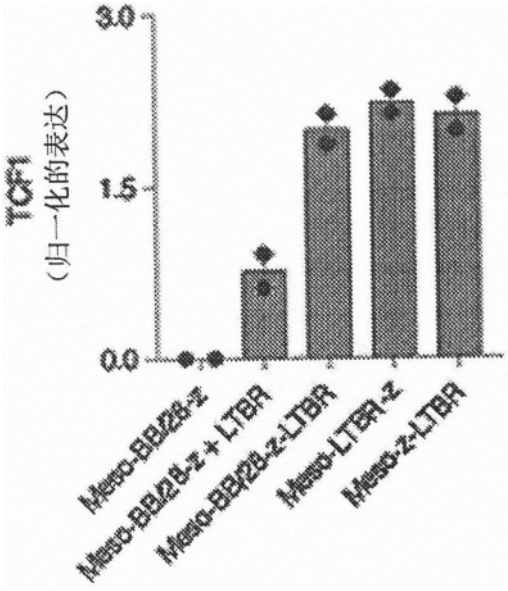

3.0
1.5
0.0
TCF1
(归一化的表达)
Meso-BB28-z
Meso-BB28-z + LTBR
Meso-BB28-z-LTBR
Meso-LTBR-z
Meso-z-LTBR

图28G

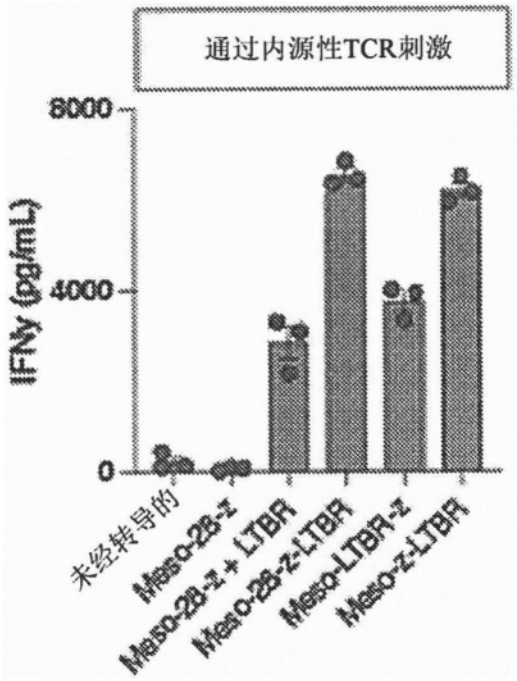

通过内源性TCR刺激
8000
4000
0
IFNγ (pg/mL)
未经转导的
Meso-28-z
Meso-28-z + LTBR
Meso-28-z-LTBR
Meso-LTBR-z
Meso-z-LTBR

图28H

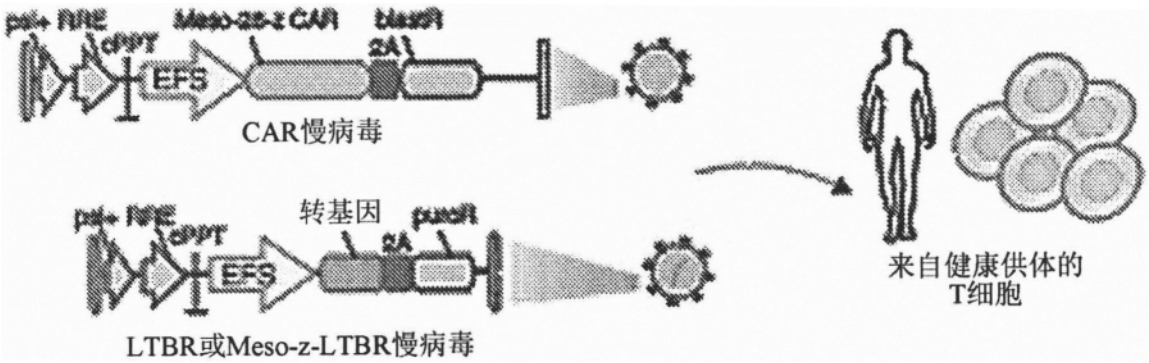

cPPT
EFS
CAR慢病毒
转基因
2A
LTBR或Meso-z-LTBR慢病毒
来自健康供体的
T细胞

图28I

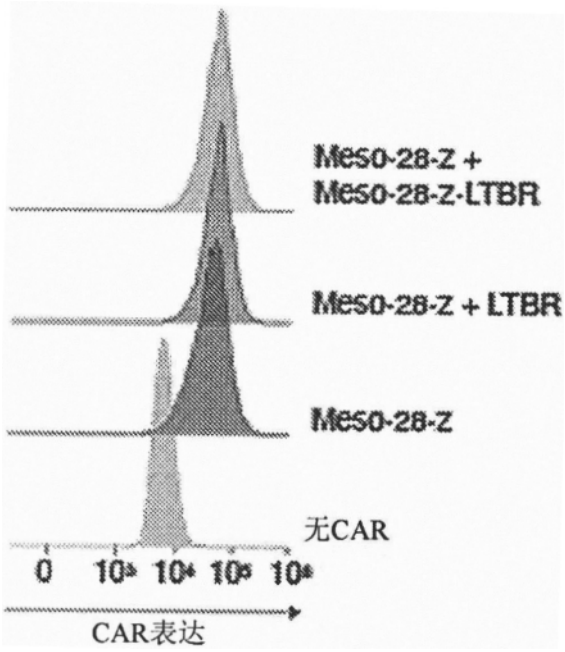

Meso-28-Z +
Meso-28-Z-LTBR
Meso-28-Z + LTBR
Meso-28-Z
无CAR
0
10³
10⁴
10⁵
10⁶
CAR表达

图28J

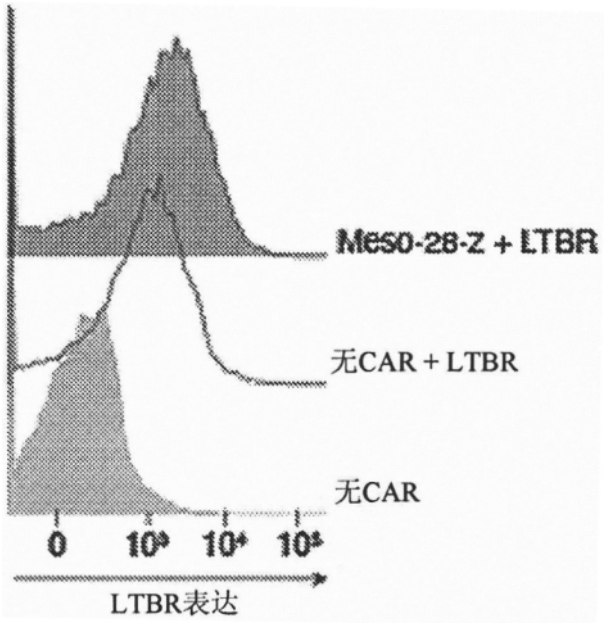

Meso-28-Z + LTBR
无CAR + LTBR
无CAR
0
10³
10⁴
10⁵
LTBR表达

图28K

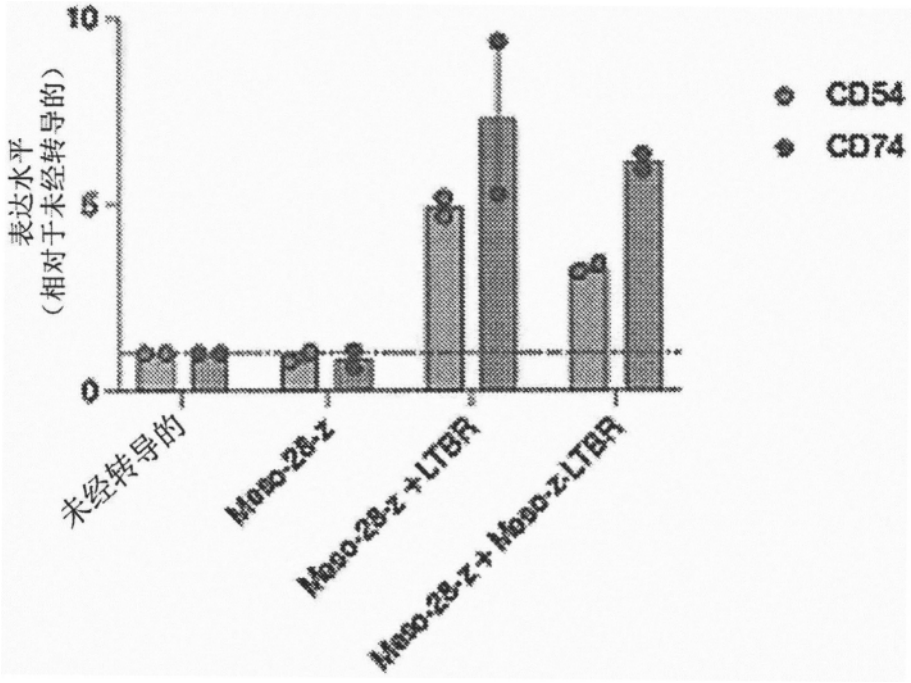

10
5
0
表达水平
（相对于未经转导的）
CD54
CD74
未经转导的
Meso-28-z
Meso-28-z +LTBR
Meso-28-z + Meso-z-LTBR

图28L

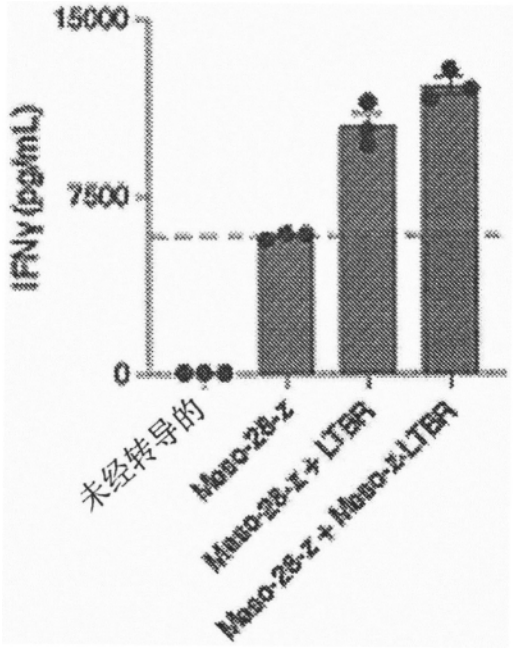

15000
7500
0
IFNγ (pg/mL)
未经转导的
Meso-28-z
Meso-28-z + LTBR
Meso-28-z + Meso-z-LTBR

图28M

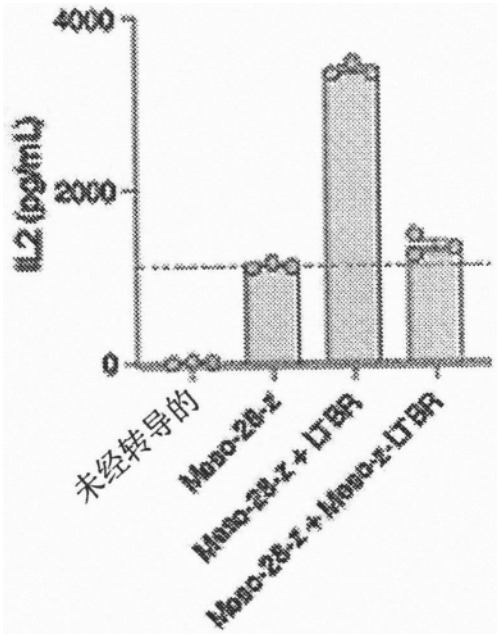

4000
2000
0
IL2 (pg/mL)
未经转导的
Meso-28-z
Meso-28-z + LTBR
Meso-28-z + Meso-z-LTBR

图28N

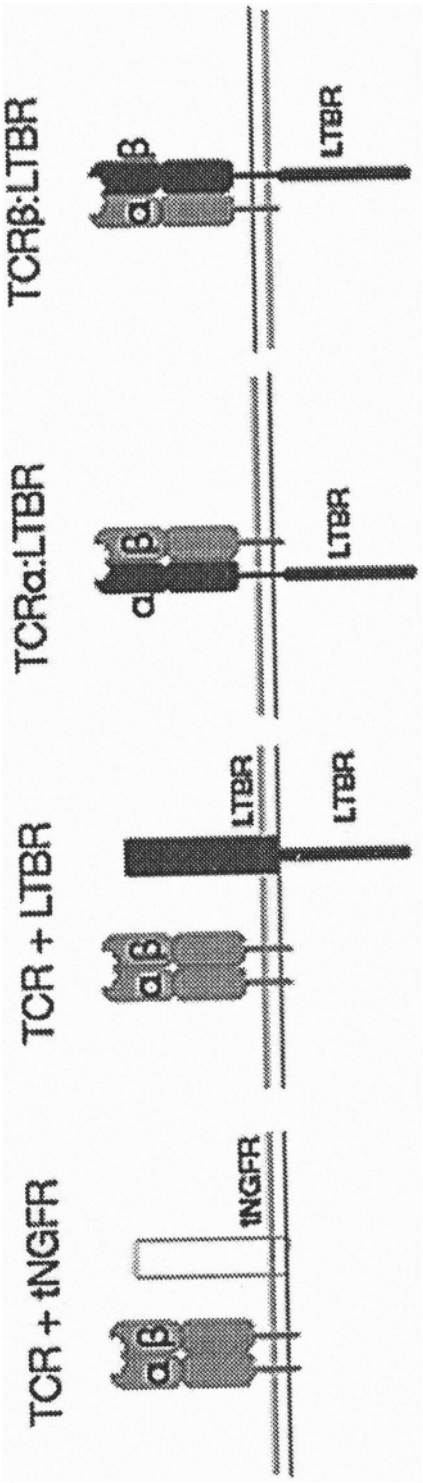

TCRβ:LTBR
αβ
LTBR
TCRα:LTBR
αβ
LTBR
TCR + LTBR
LTBR
LTBR
αβ
TCR + tNGFR
tNGFR
αβ

图29A

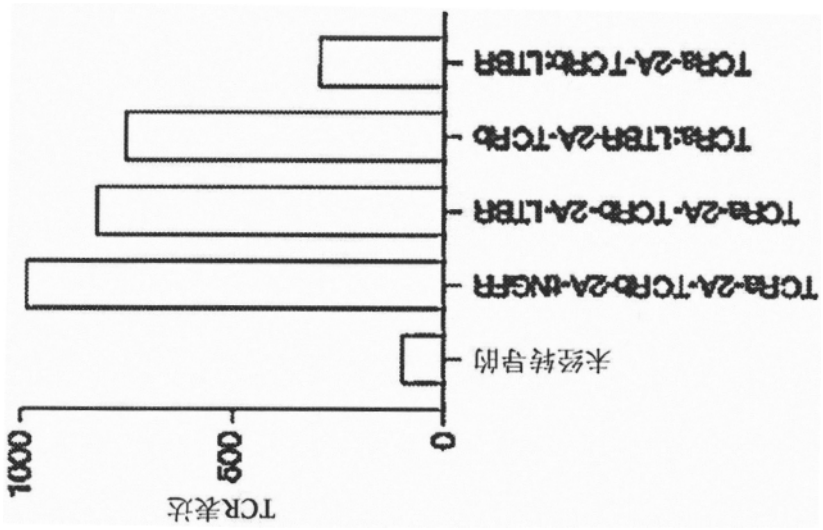

TCRα-2A-TCRb:LTBR
TCRα:LTBR-2A-TCRb
TCRα-2A-TCRb-2A-LTBR
TCRα-2A-TCRb-2A-hNGFR
未经转导的
1000
500
0
TCR表达

图29B

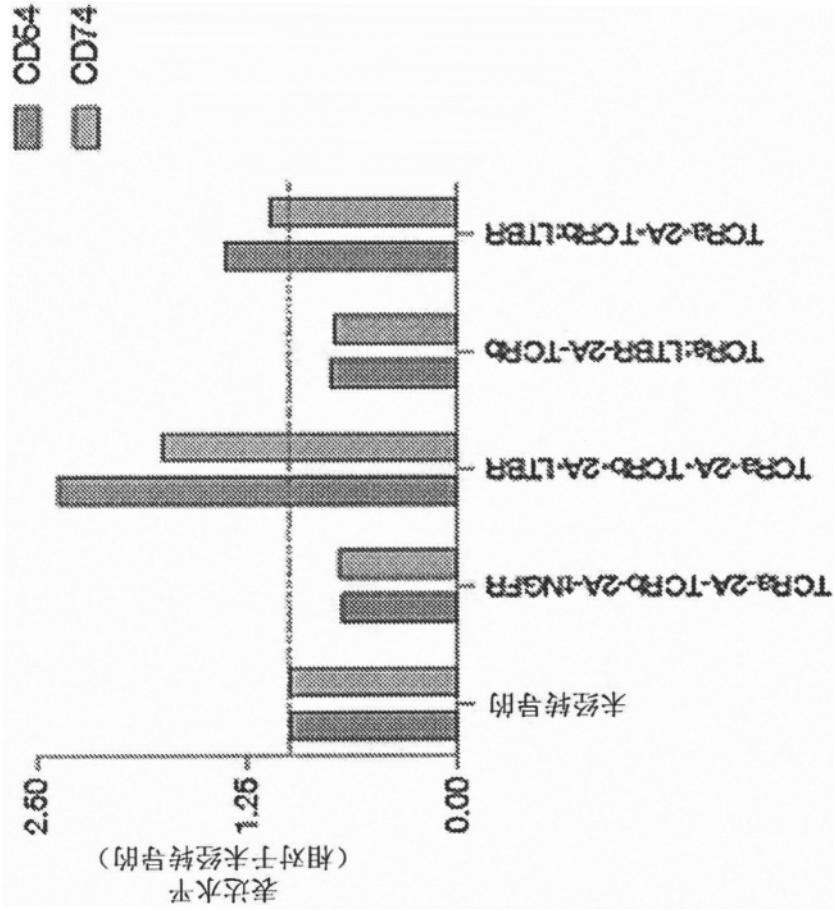

CD64
CD74
TCRα-2A-TCRb:LTBR
TCRα:LTBR-2A-TCRb
TCRα-2A-TCRb-2A-LTBR
TCRα-2A-TCRb-2A-hNGFR
未经转导的
2.50
1.25
0.00
表达水平
（相对于未经转导的）

图29C

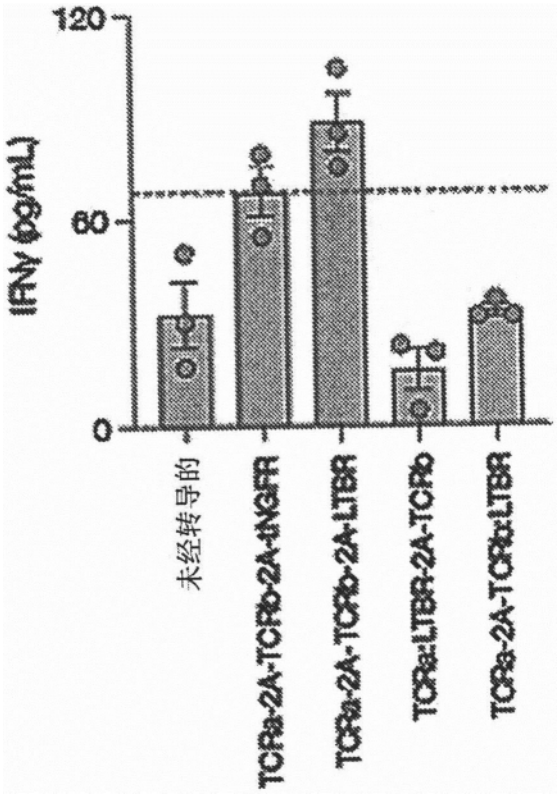

120
60
0
IFNγ (pg/mL)
未经转导的
TCRa-2A-TCRb-2A-tNGFR
TCRa-2A-TCRb-2A-LTBR
TCRa-LTBR-2A-TCRb
TCRa-2A-TCRb-LTBR

图29D

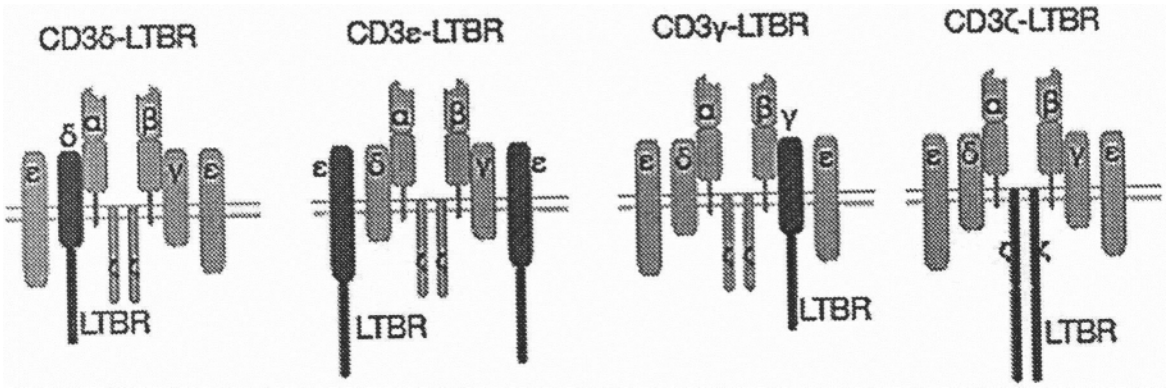

CD3δ-LTBR
CD3ε-LTBR
CD3γ-LTBR
CD3ζ-LTBR
LTBR
LTBR
LTBR
LTBR

图29E

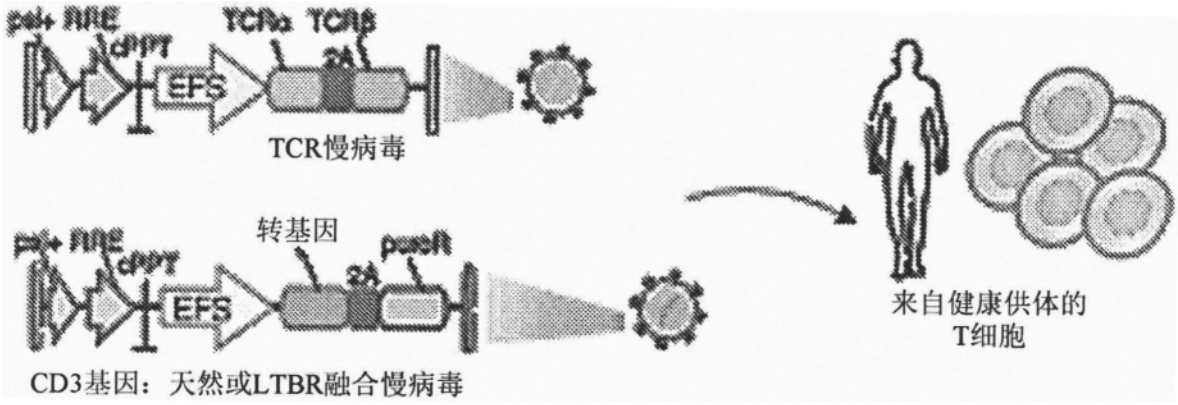

TCR慢病毒
转基因
EFS
来自健康供体的
T细胞
CD3基因：天然或LTBR融合慢病毒

图29F

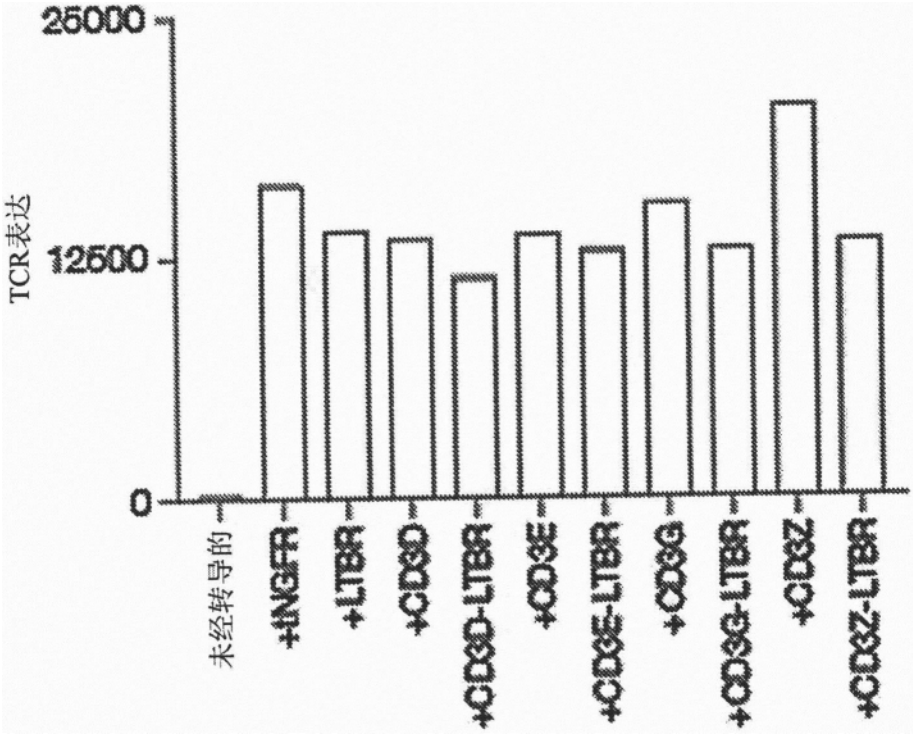

25000
12500
0
TCR表达
未经转导的
+NGFR
+LTBR
+CD3D
+CD3D-LTBR
+CD3E
+CD3E-LTBR
+CD3G
+CD3G-LTBR
+CD3Z
+CD3Z-LTBR

图29G

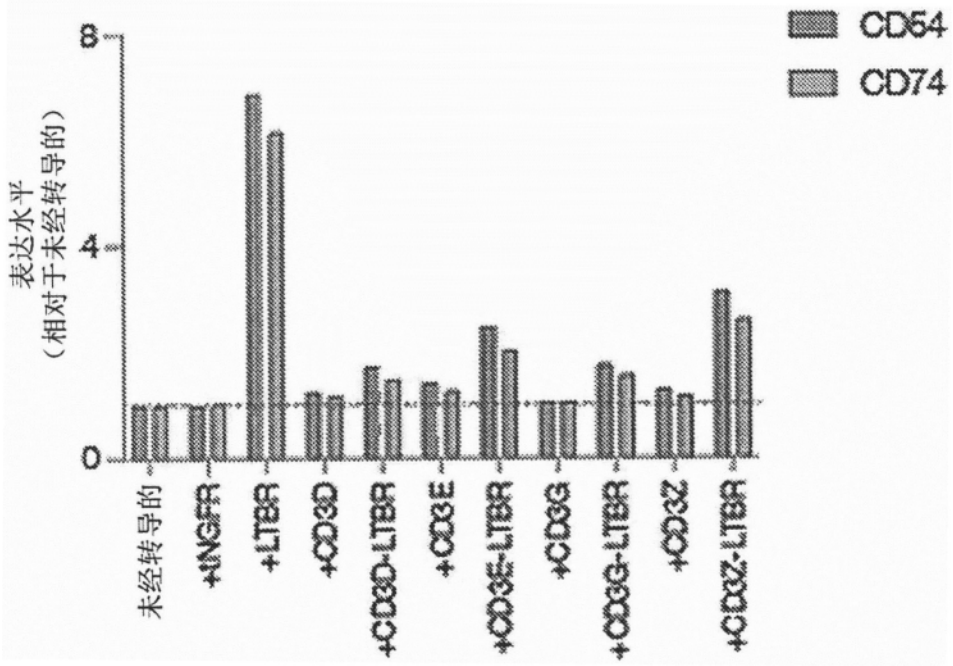

CD54
CD74
表达水平
（相对于未经转导的）
8
4
0
未经转导的
+NGFR
+LTBR
+CD3D
+CD3D-LTBR
+CD3E
+CD3E-LTBR
+CD3G
+CD3G-LTBR
+CD3Z
+CD3Z-LTBR

图29H

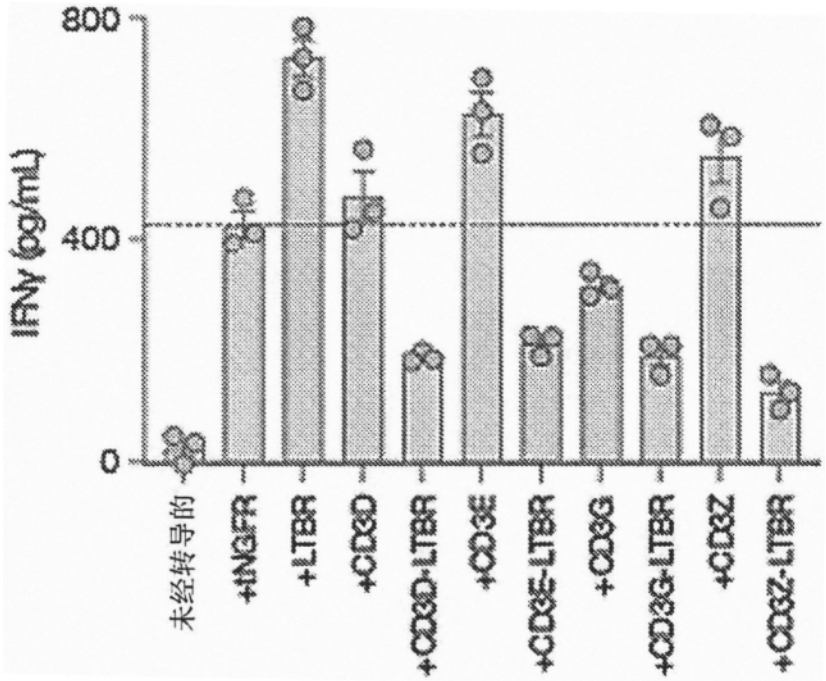

IFNγ (pg/mL)
800
400
0
未经转导的
+NGFR
+LTBR
+CD3D
+CD3D-LTBR
+CD3E
+CD3E-LTBR
+CD3G
+CD3G-LTBR
+CD3Z
+CD3Z-LTBR

图29I

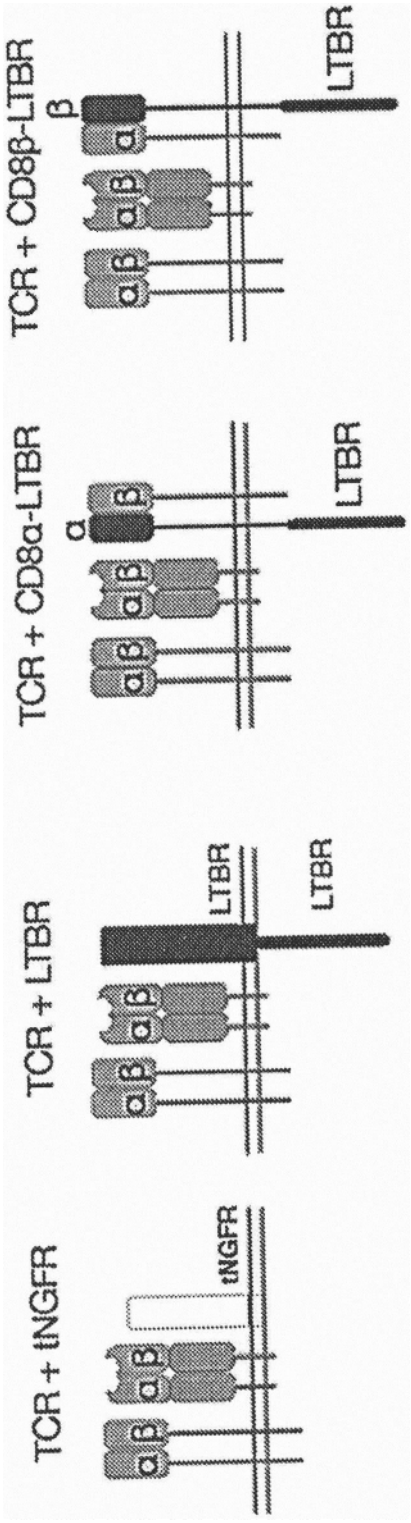

TCR + CD8β-LTBR
β
α
αβ
αβ
LTBR
TCR + CD8α-LTBR
α
β
αβ
αβ
LTBR
TCR + LTBR
αβ
αβ
αβ
LTBR
LTBR
TCR + tNGFR
αβ
αβ
tNGFR

图30A

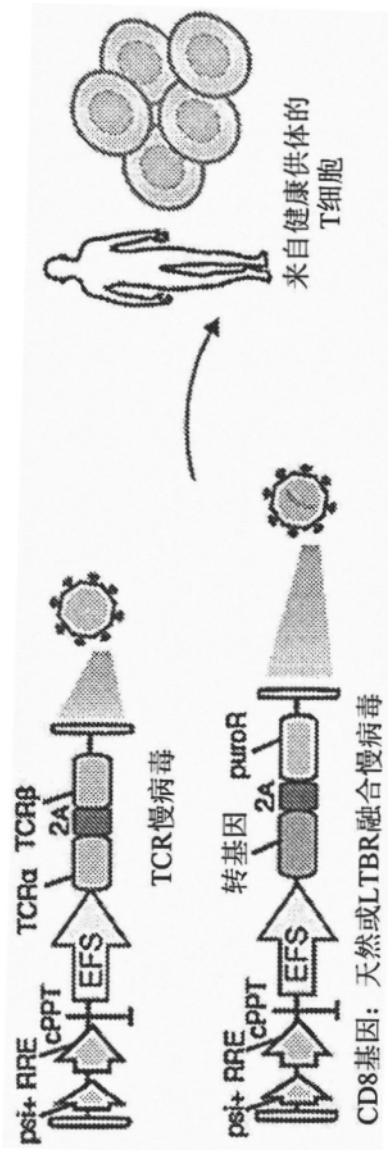

来自健康供体的
T细胞
psi+ RRE
cPPT
EFS
TCRα
TCRβ
2A
TCR慢病毒
转基因
2A
puroR
CD8基因：天然或LTBR融合慢病毒

图30B

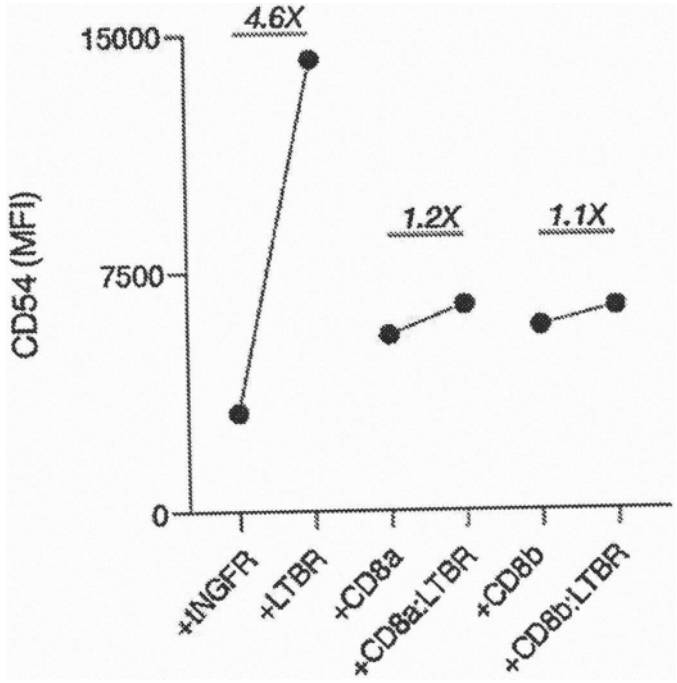

4.6X
15000
7500
0
CD54 (MFI)
1.2X
1.1X
+tNGFR
+LTBR
+CD8a
+CD8a:LTBR
+CD8b
+CD8b:LTBR

图30C

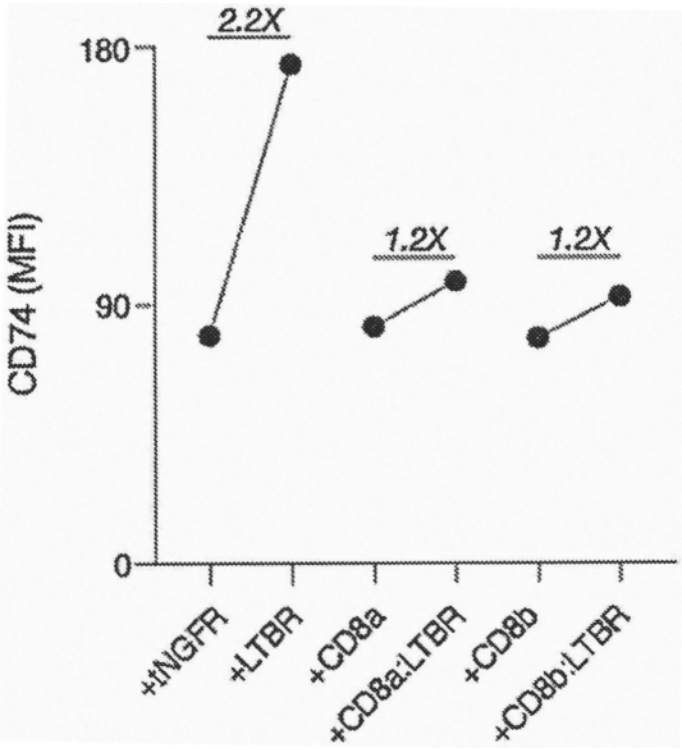

2.2X
180
90
0
CD74 (MFI)
1.2X
1.2X
+tNGFR
+LTBR
+CD8a
+CD8a:LTBR
+CD8b
+CD8b:LTBR

图30D

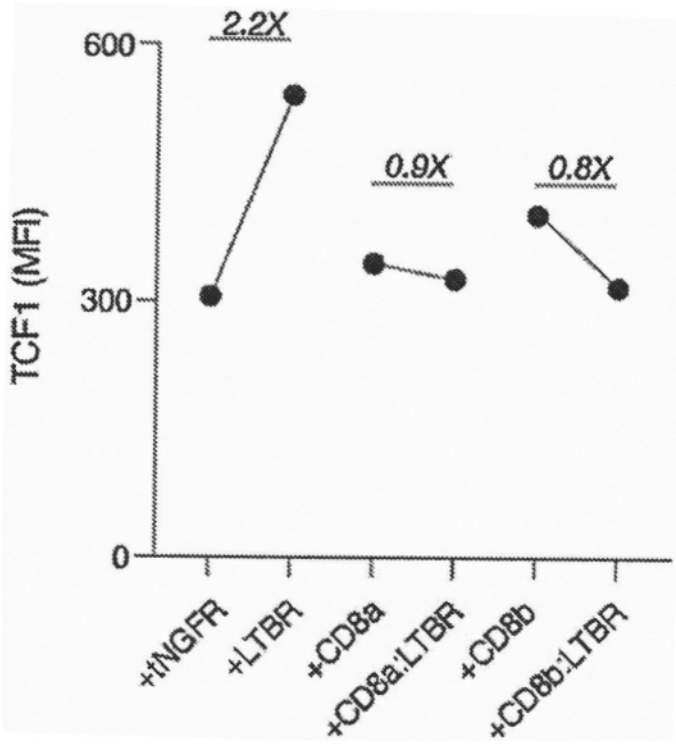

2.2X
0.9X
0.8X
600
300
0
TCF1 (MFI)
+tNGFR
+LTBR
+CD8a
+CD8a:LTBR
+CD8b
+CD8b:LTBR

图30E

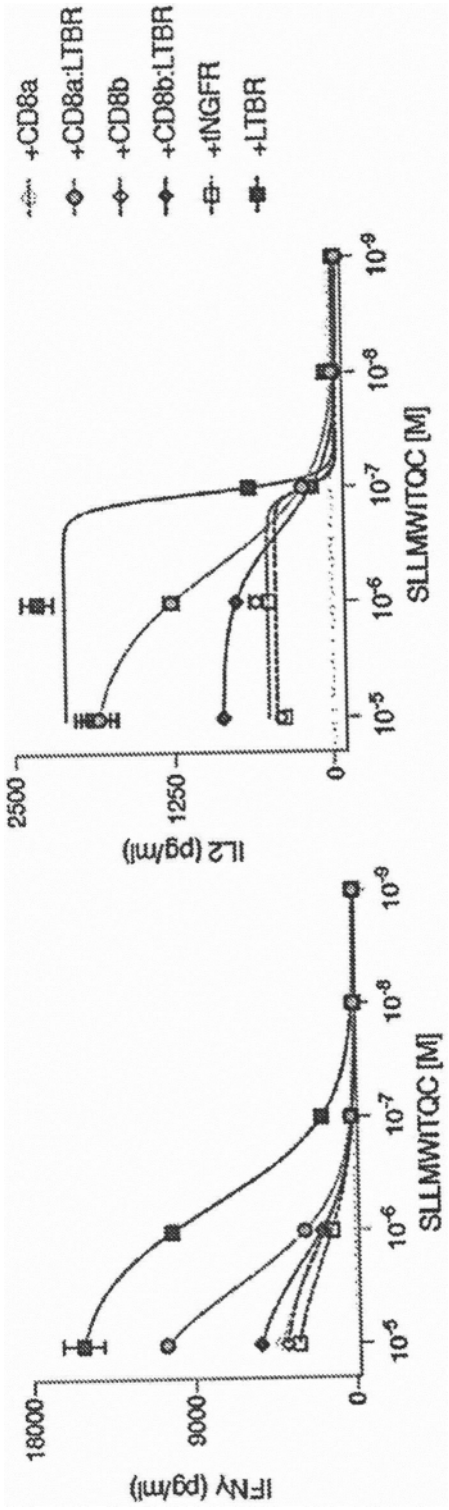
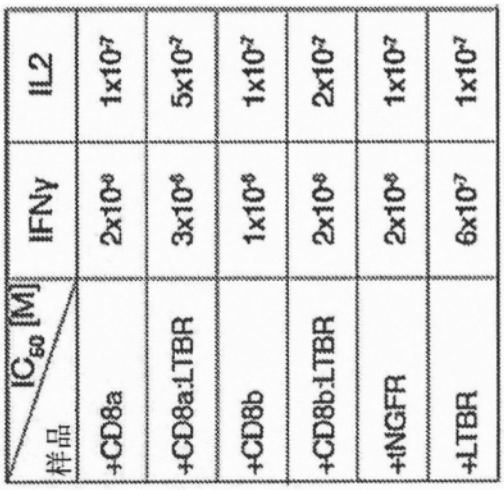

+CD8a
+CD8a:LTBR
+CD8b
+CD8b:LTBR
+tNGFR
+LTBR
IL2 (pg/ml)
2500
1250
0
IFNγ (pg/ml)
18000
9000
0
SLLMWITQC [M]
10^-5
10^-6
10^-7
10^-8
10^-9

图30F



样品 / IC_{50} [M]	IFNγ	IL2
+CD8a	$2x10^{-8}$	$1x10^{-7}$
+CD8a:LTBR	$3x10^{-8}$	$5x10^{-7}$
+CD8b	$1x10^{-8}$	$1x10^{-7}$
+CD8b:LTBR	$2x10^{-8}$	$2x10^{-7}$
+tNGFR	$2x10^{-8}$	$1x10^{-7}$
+LTBR	$6x10^{-7}$	$1x10^{-7}$

图30G

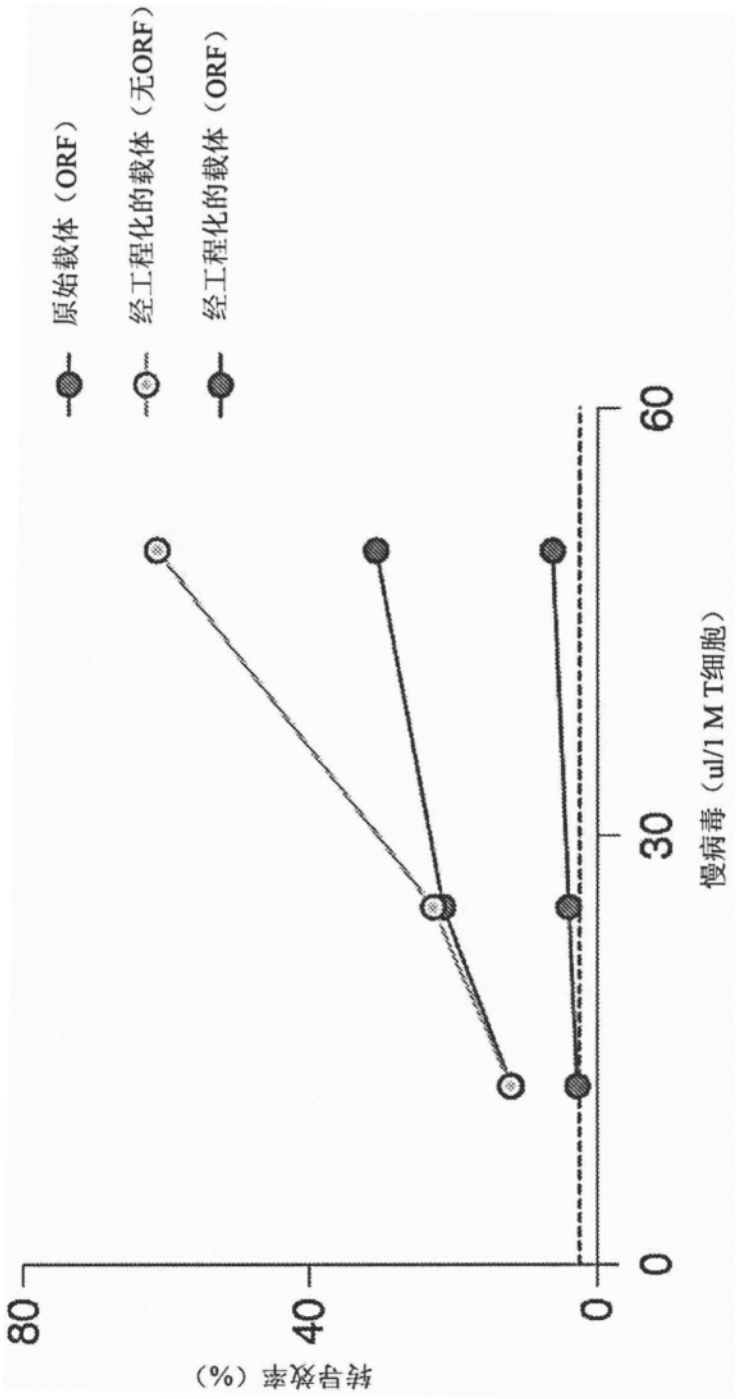

原始载体（ORF）
经工程化的载体（无ORF）
经工程化的载体（ORF）
转导效率（%）
80
40
0
0
30
60
慢病毒（ul/1 M T细胞）

图31